

# Une question ...

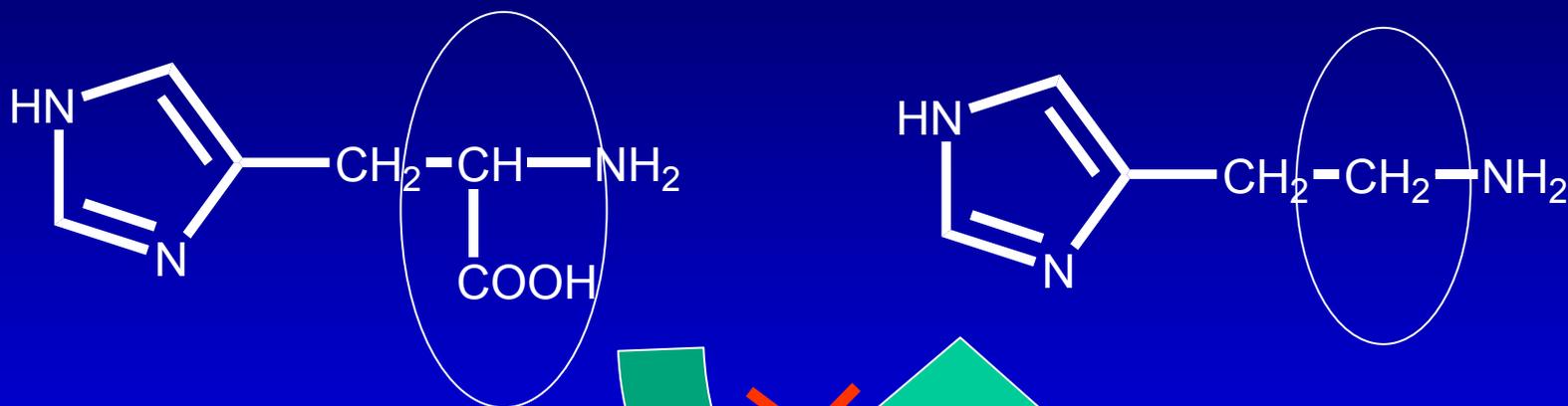
Comment a-t-on découvert l'histamine ?

- par synthèse chimique
- par analyse d'extraits végétaux  
(ergot de seigle, ...)
- par analyse d'extraits de tissus animaux
- par aucune de ces approches

# L'histamine ...

- synthèse chimique en 1907 ...en tant que curiosité chimique...
  - détection d'un produit identique dans les extraits d'ergot de seigle... et causant une profonde vasodilatation
    - même effet avec des extraits de tissus
      - donne la même image clinique que celle d'une réaction allergique très grave
        - reconnu comme molécule biologique (et pas un produit de putréfaction...) en 1927 ...

# De l'histidine à l'histamine ...

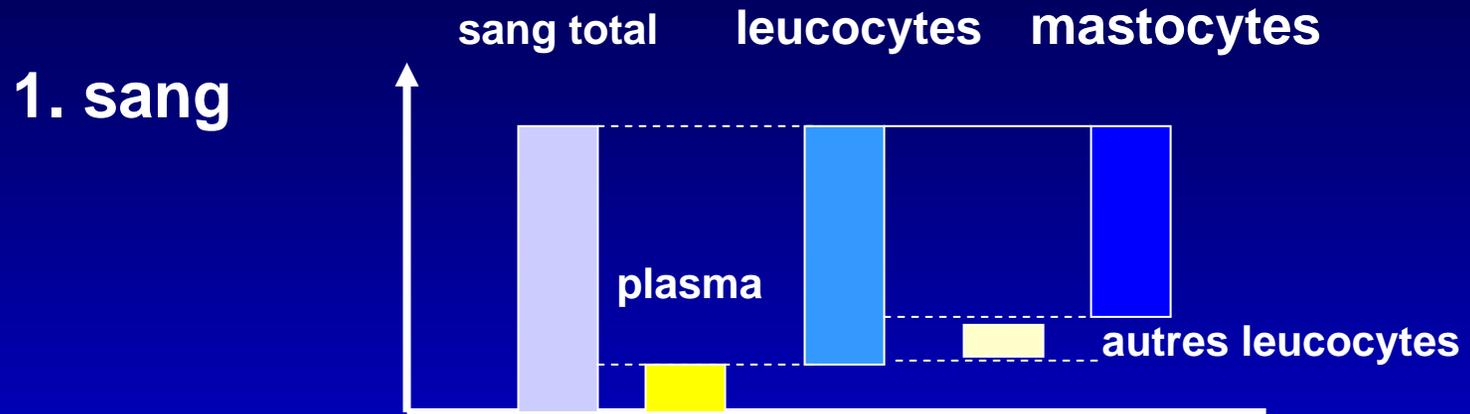


L-histidine décarboxylase

tritoqualine

Premier inhibiteur  
de l'action de l'histamine  
commercialisé en France  
(HYPOSTAMINE®)

# Localisation de l'histamine



2. tissus ....le mot vient de ἵστος ("*histos*" = tissus !!)

- peau
- poumon
- tractus gastrointestinal
- système nerveux central

# Actions de l'histamine

- **↑ de la perméabilité capillaire et vasodilatation**
  - rougeurs
  - inflammation
- bronchoconstriction
  - important chez le cobaye mais sous rétrocontôle  $H_2$  chez l'homme
- **↑ de la sécrétion d'HCl**
  - (cellules pariétales de l'estomac)
- **neurotransmission**
  - réactions d'éveil, tachycardie, hypertension
  - nausées, vomissement
  - migraines



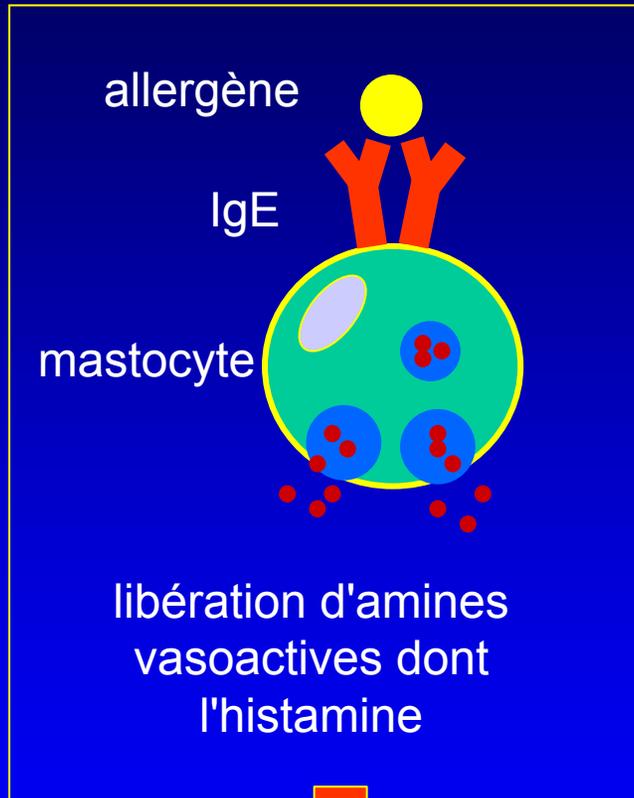
signes cliniques cutanés



signes cliniques neurologiques et comportementaux

# Rappel: les 4 types de réactions d'hypersensibilité

## Réaction de type I anaphylactique



- rhinite, conjonctivite, urticaire, asthme aigu, (bronchospasme), oedème
- délai: endéans les 30 min

## Réaction de type II: cytotoxique

- médiée par les IgG et/ou les IgM
- action directe sur une cellule cible
- implique le complément
- lyse, phagocytose (anémie hémolytique, agranulocytose, thrombopénie)
- délai: 5-12h

## Réaction de type III: formation de complexes immuns

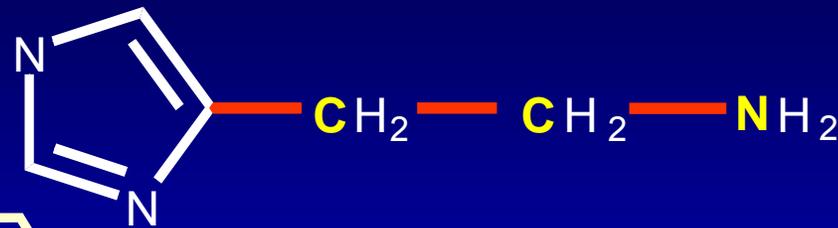
- dépôts dans les tissus avec réaction inflammatoire disséminée
- activation du complément et libération de toxines des leucocytes
- agrégation plaquettaire, microthromboses...
- délai: 3-8h

## Réaction de type IV : cellulaire

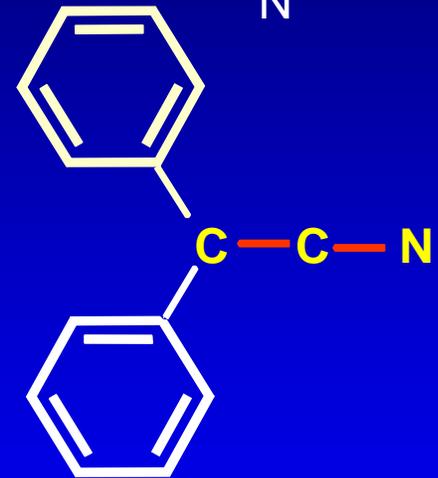
- activation directe des cellules T
- libération de cytokines et de TNF $\alpha$
- induit typiquement des manifestations cutanées (dermatite de contact, exanthèmes, eczéma, ...)
- délai: 24 à 48h

# De l'histamine aux anti-histaminiques ...

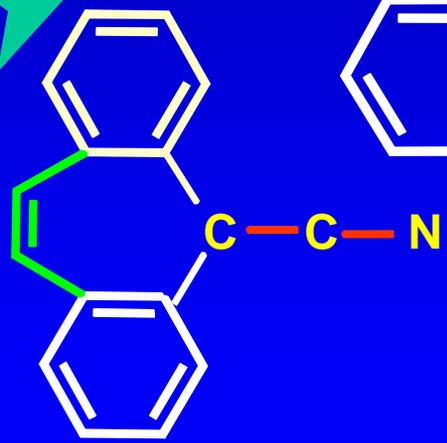
Vu en FARM21



début vers les années 1940...



Construire deux cycles aromatiques



ou un système rigide (tricycliques) de même forme

→ tous les antihistaminiques H1

# Rationalisation par la connaissance du récepteur

- récepteur H<sub>1</sub>

- SNC

- périphérie



action médiée par  
les phosphoinositides

- récepteur H<sub>2</sub>

- estomac

- poumon

- SNC



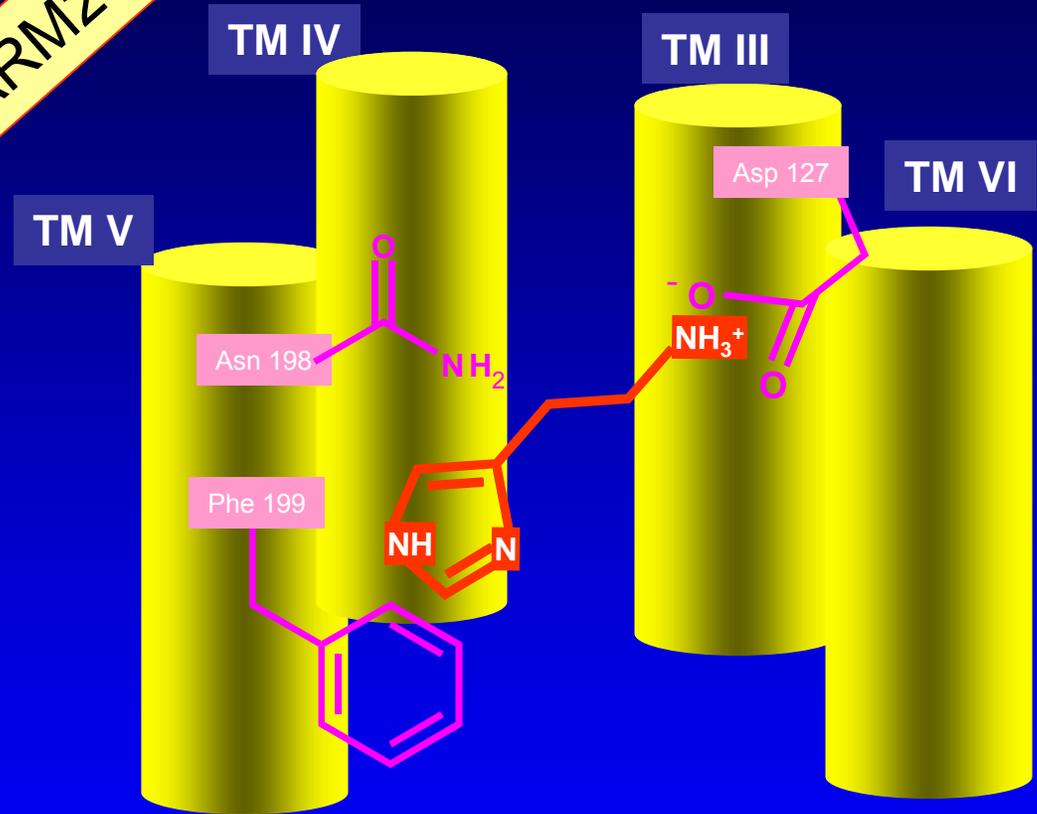
action médiée par  
l'AMP cyclique

- récepteur H<sub>3</sub>

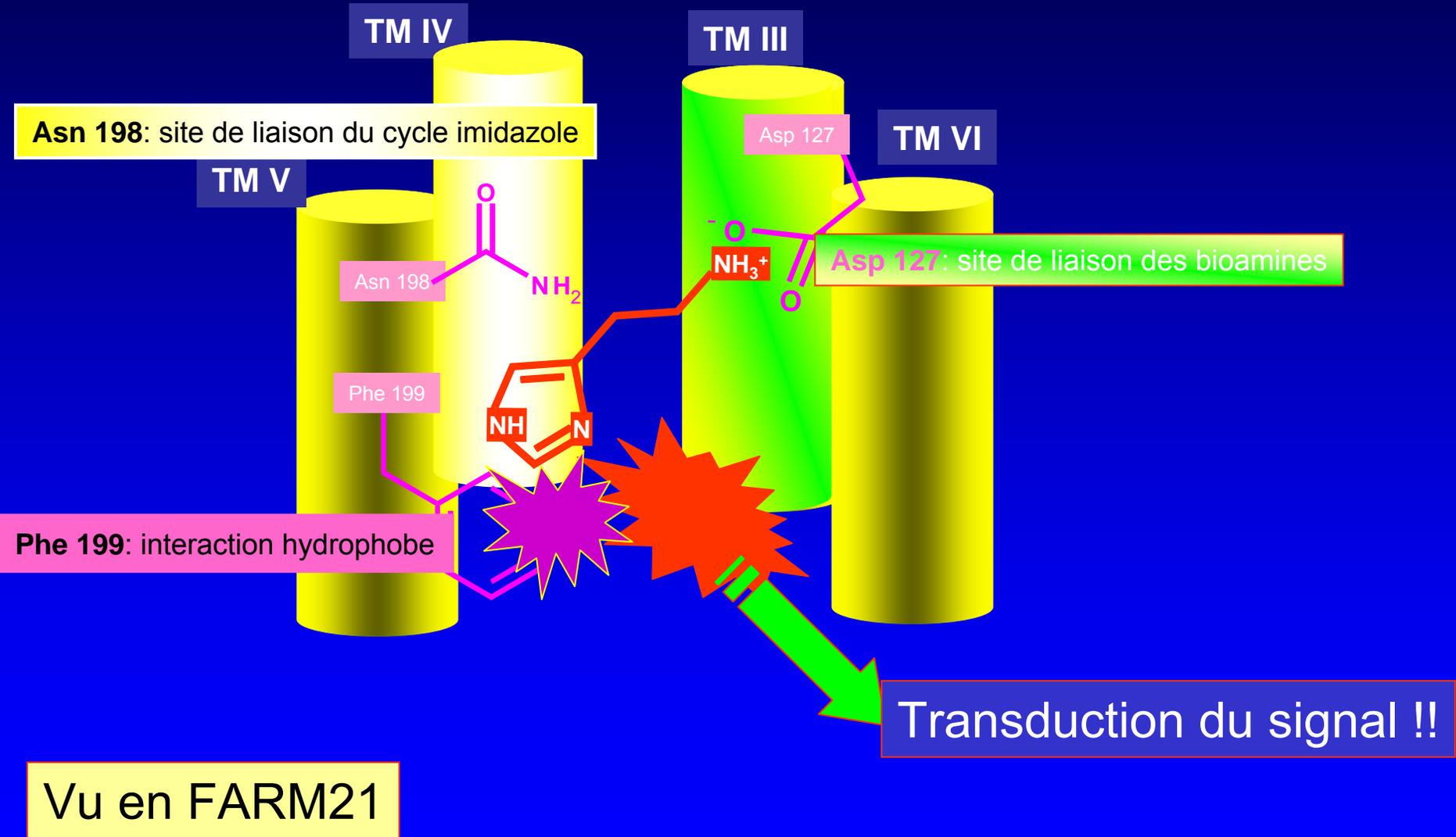
- SNC

# Liaison de l'histamine au récepteur H1

Vu en FARM21

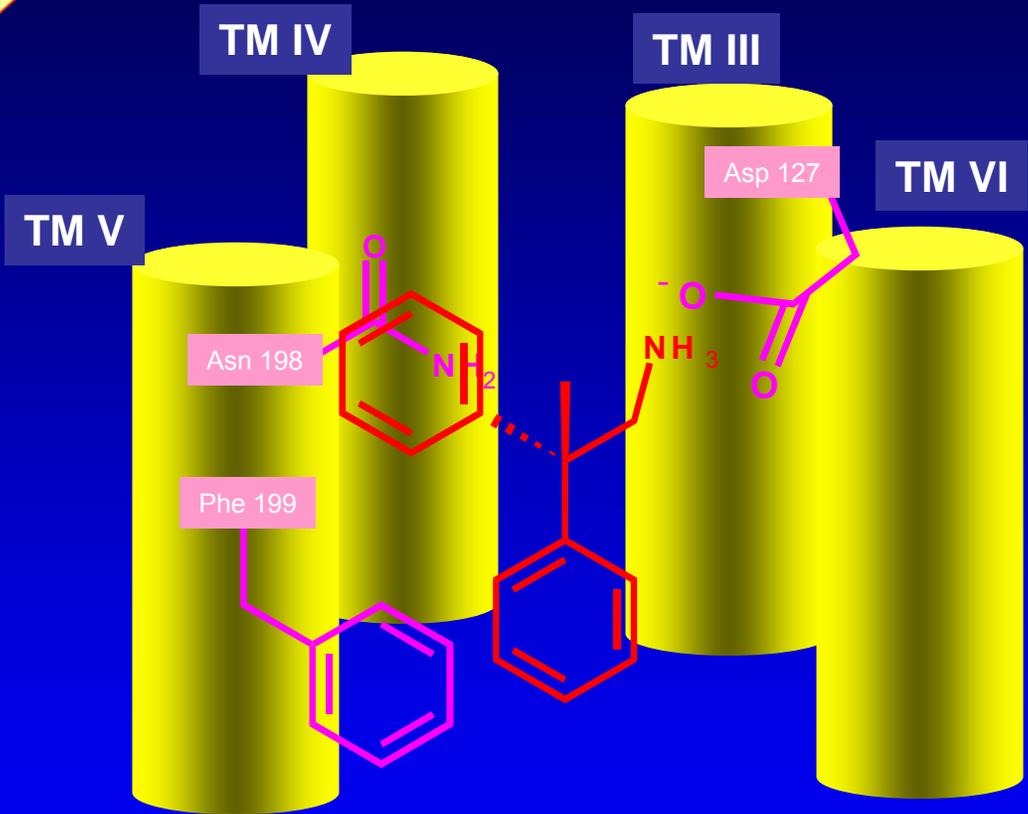


# Liaison de l'histamine au récepteur H1



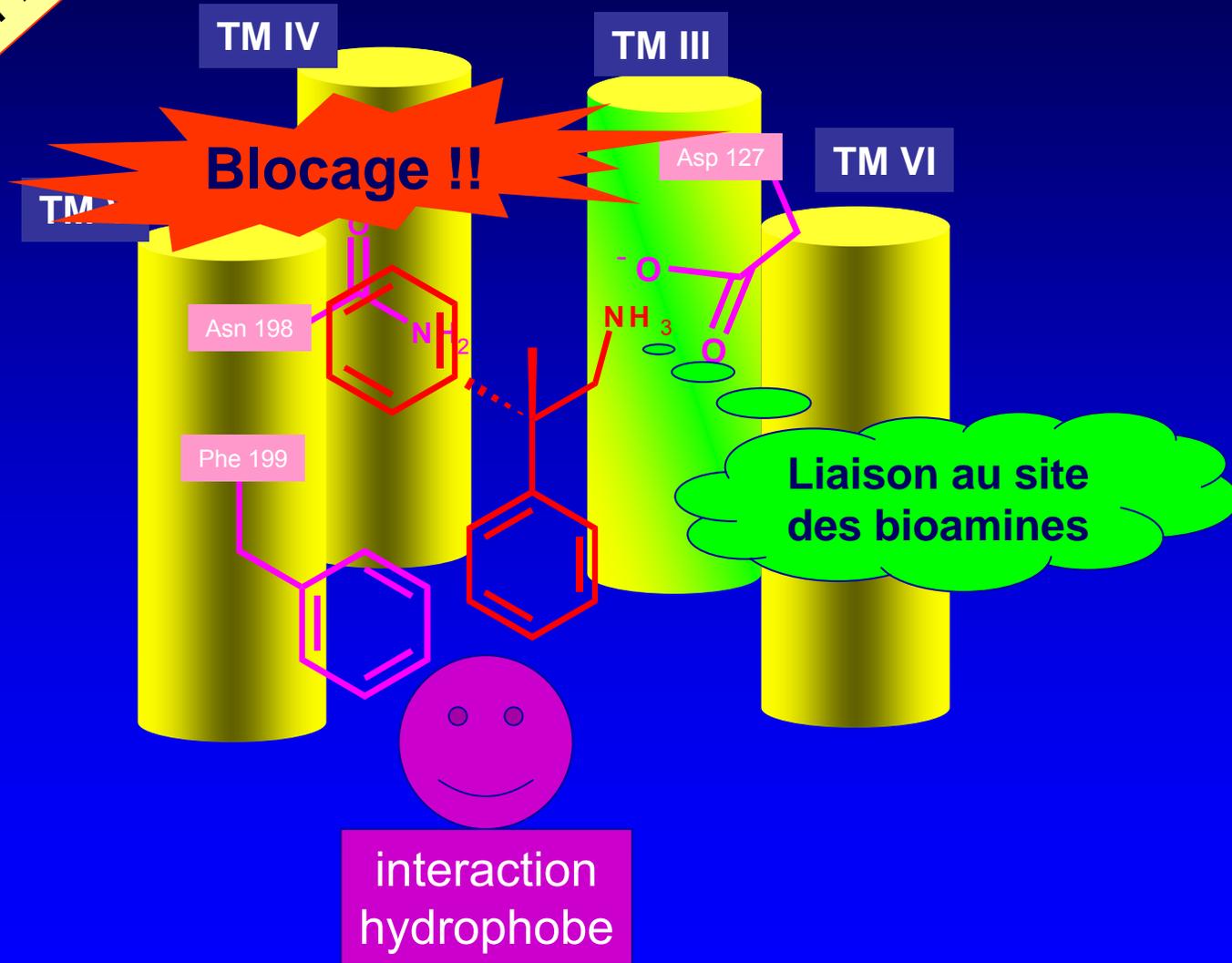
Vu en FARM21

# Liaison d'un antagoniste ...



Vu en FARM21

# Liaison d'un antagoniste ...



# Une famille d'antagonistes H1....

Nom DCI

nom commercial en Belgique \*

- alimémazine
- prométhazine
- dimenhydrinate
- diphenhydramine
- dexchlorphéniramine
- ciproheptadine
- dimétindène
- méclozine
- cetirizine
- loratadine
- fexofenadine

THERALENE  
PHENERGAN  
PARANAUSINE / VAGOMIN  
BENYLIN  
POLARAMINE  
PERIACTIN  
FENISTIL  
AGYRAX / POSTAFENE  
ZYRTEC / REACTINE / ....  
CLARITINE / SANELOR  
TELFAS

et plus récemment

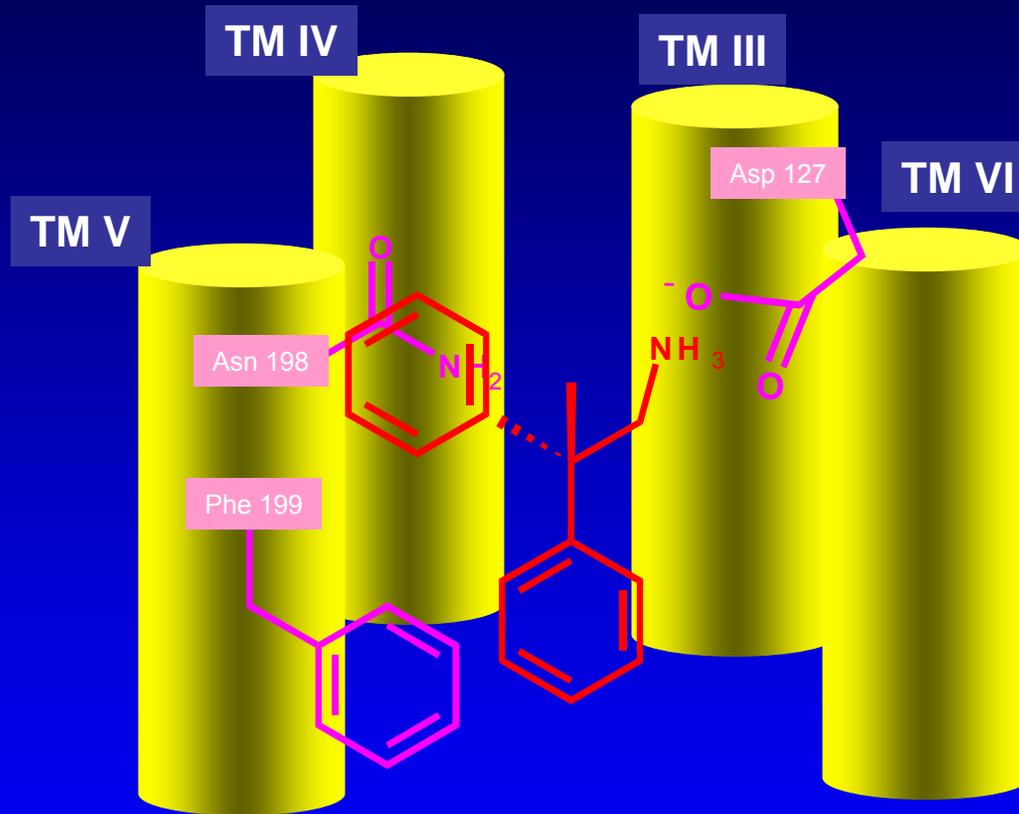
- lévocetirizine
- desloratadine

XYZAL  
AERIUS

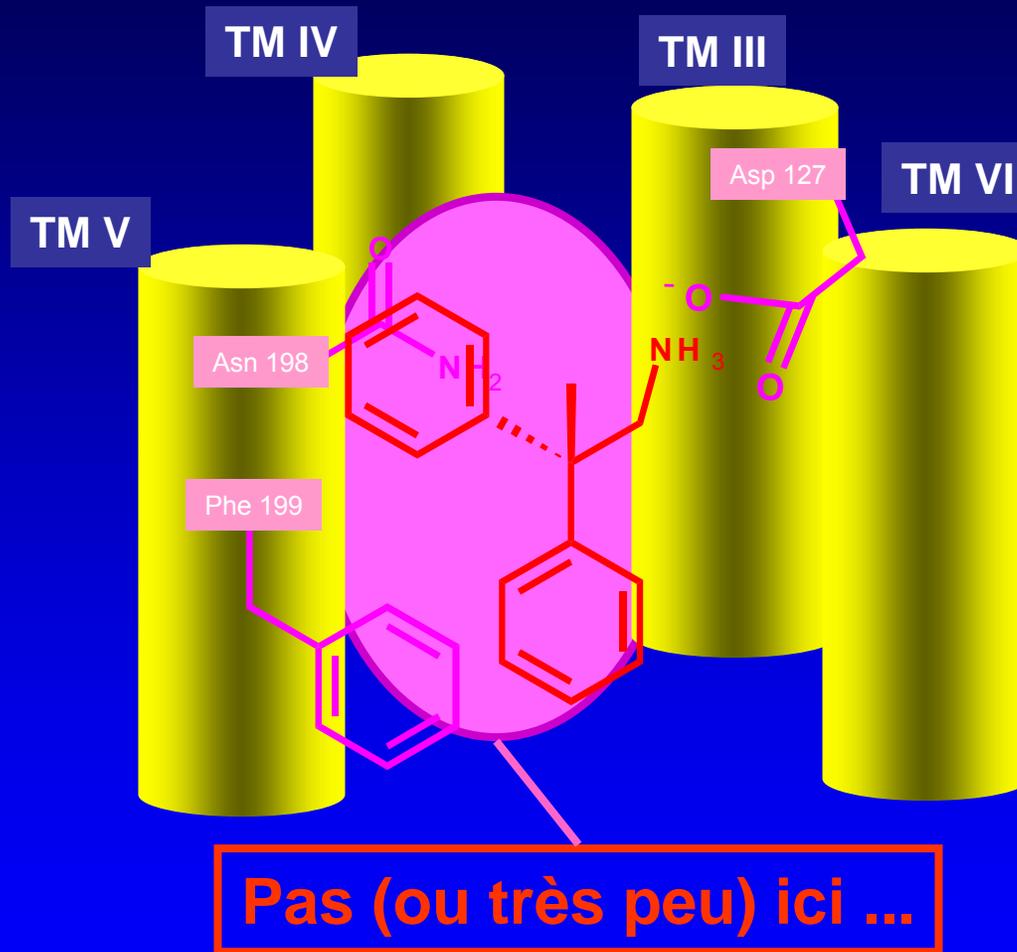
---

\* liste non limitative...

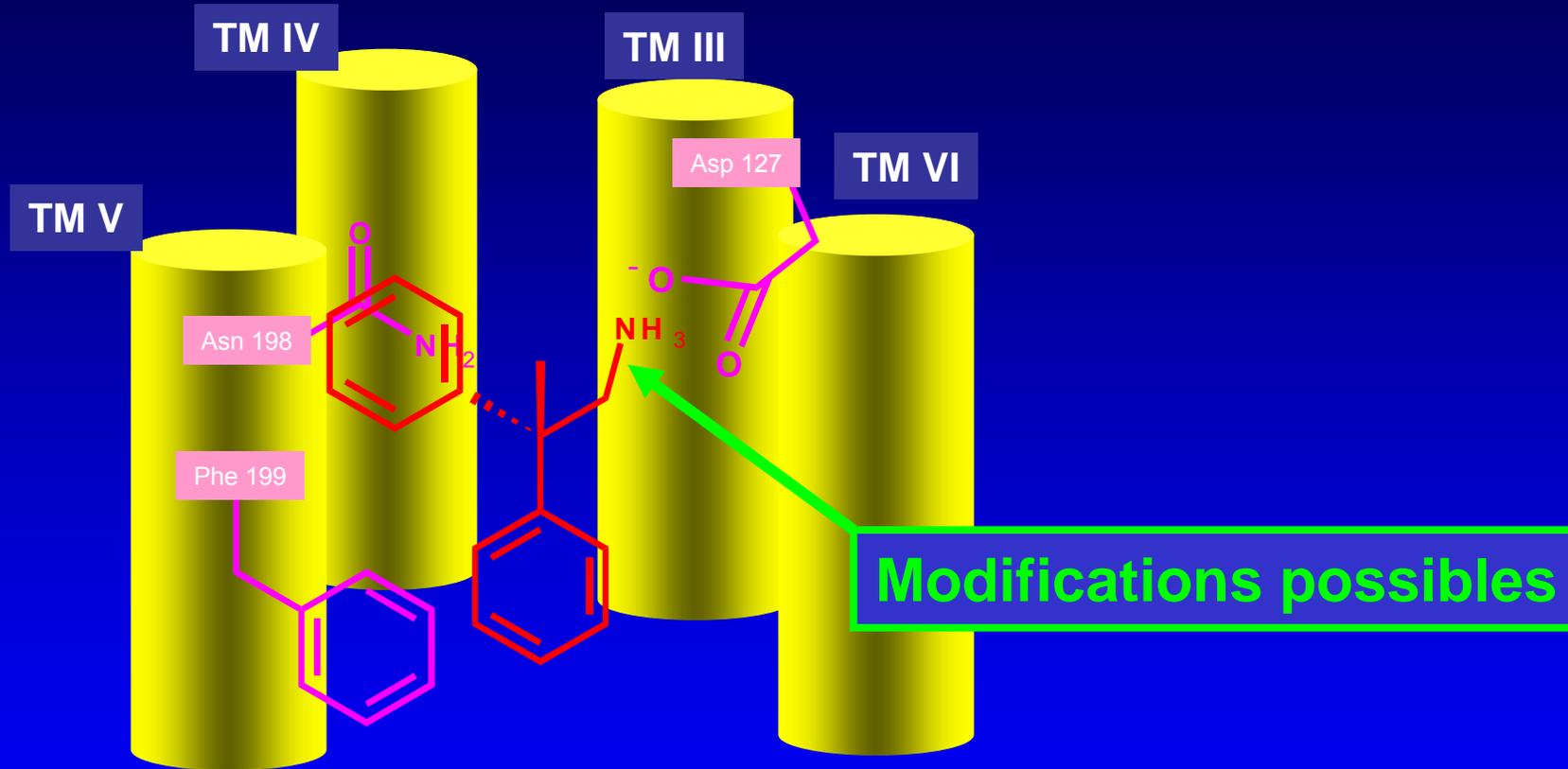
# Liaison d'un antagoniste: que peut-on changer ?



# Liaison d'un antagoniste: que peut-on changer ?



# Liaison d'un antagoniste: que peut-on changer ?

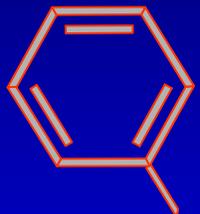


# Variations entre antihistaminiques....

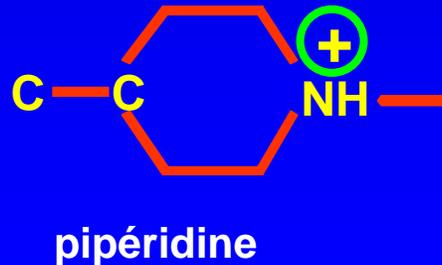
Modifier du côté aminé ...



Dimenhydrinate  
Diphenhydramine  
Dexchlorphenyramine



Buclizine  
Meclozine  
Cétirizine



Loratadine  
Terfenadine  
Ebastine

Vu en FARM21

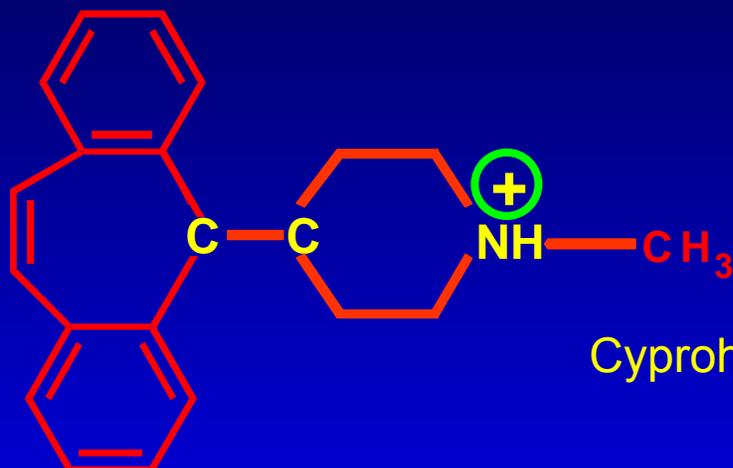
# L'antihistaminique H1 idéal dans le traitement de l'allergie....

## Cahier des charges

- Pouvoir de sédation faible
- Eviter les effets anticholinergiques
- Obtenir une action rapide et prolongée

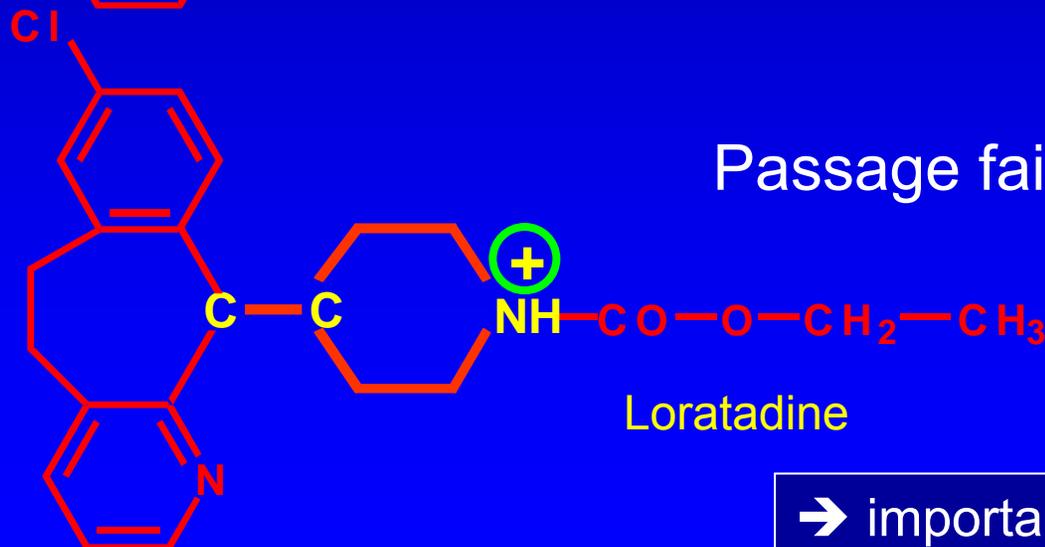
# Pouvoir de sédation faible ...

➔ Modulation du passage de la barrière hémato-méningée ...



Passage important

Cyproheptadine



Passage faible ou nul

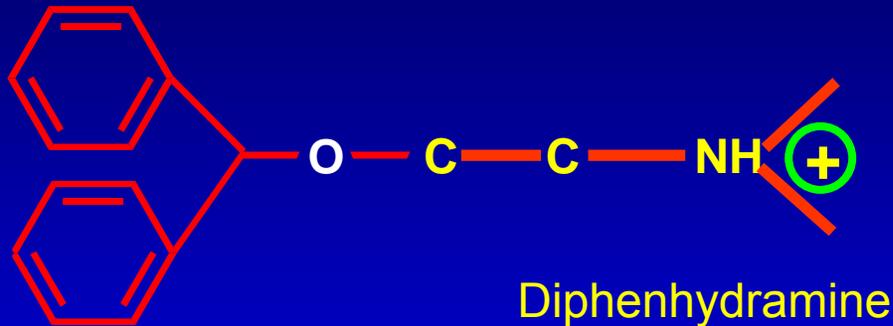
Loratadine



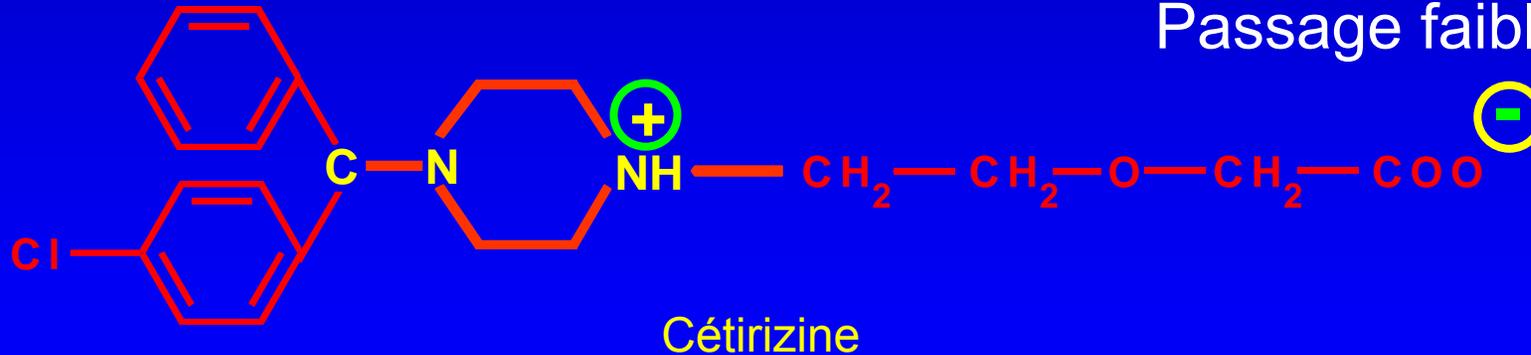
➔ importance de la chaine...

# Pouvoir de sédation faible ...

Autre exemple...



Passage important



Passage faible ou nul



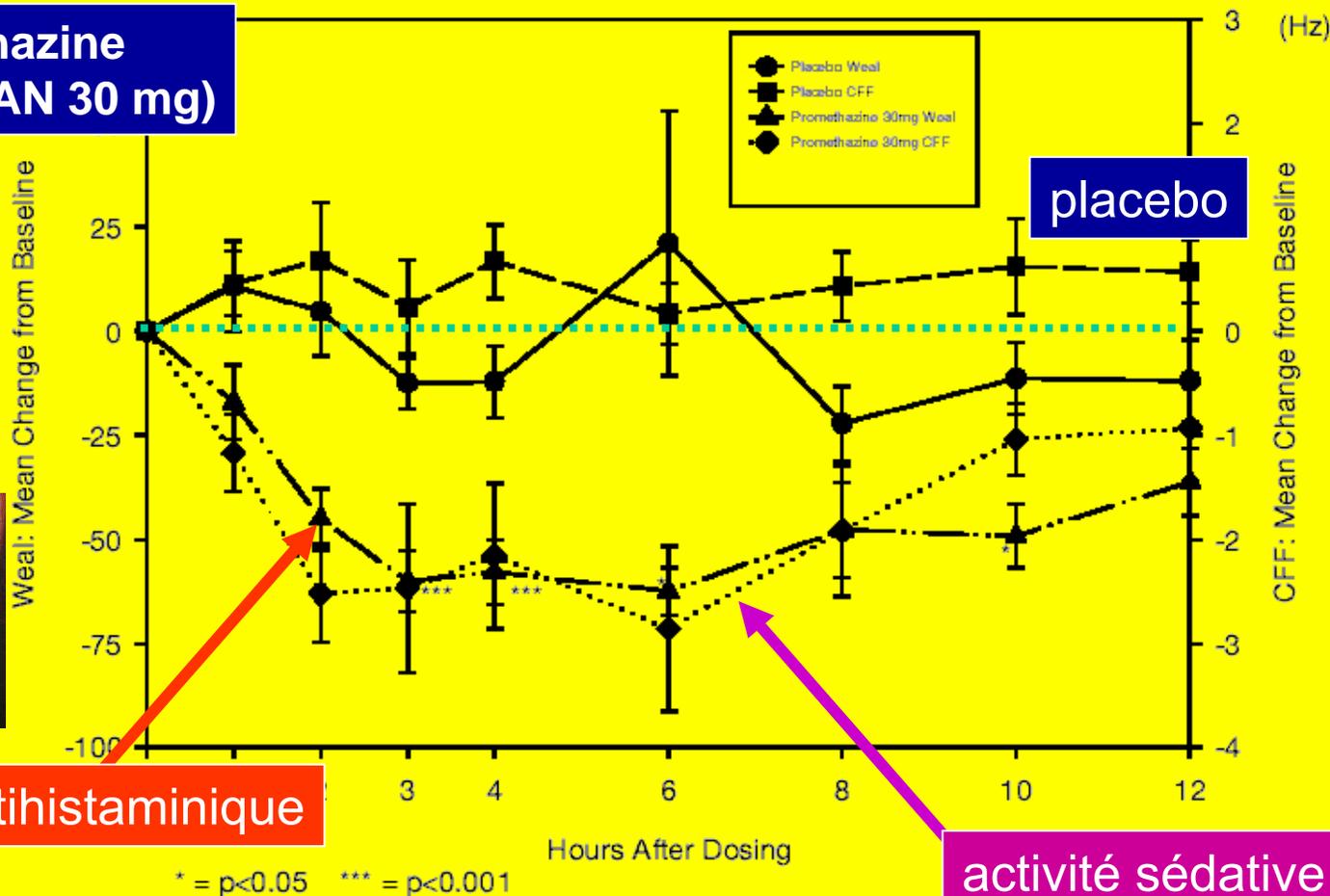
→ importance de la longueur de la chaîne et de la polarité

# Molécules à passage hémato-méningé important et causant de la sédation ...

Nom DCI	sédation	OTC
alimémazine	+++	oui (partiel.)
prométhazine	+++	oui
dimenhydrinate	+++	oui
diphenhydramine	+++	oui
oxomémazine	++	non
dexchlorphéniramine	++	oui
ciproheptadine	++	oui
dimétindène	+	oui
méclozine	+	oui
	+	oui

# L'activité antihistaminique et l'activité sédative des anciens antihistaminiques vont de pair

**Prométhazine  
(PHENERGAN 30 mg)**



**Activité antihistaminique**

**activité sédative**

Figure 3. Change from baseline: peripheral antihistaminic suppression (weal) with respect to CFF threshold: acute dose promethazine 30 mg, day 1

# Premières molécules à faible passage hémato-méningé...

- astémisole
- terfénadine



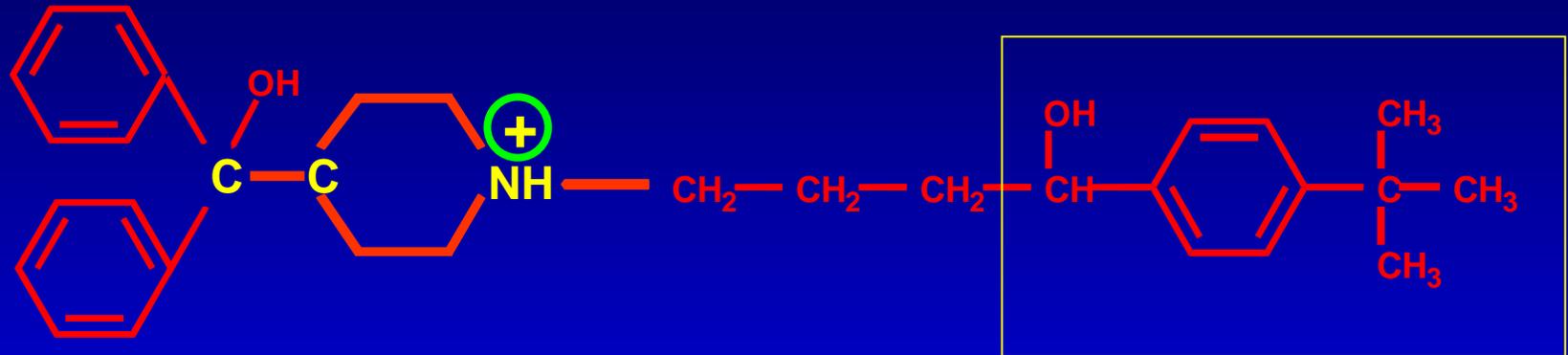
Retirés pour cause de toxicité  
Torsades de pointe !!!

- fexofénadine

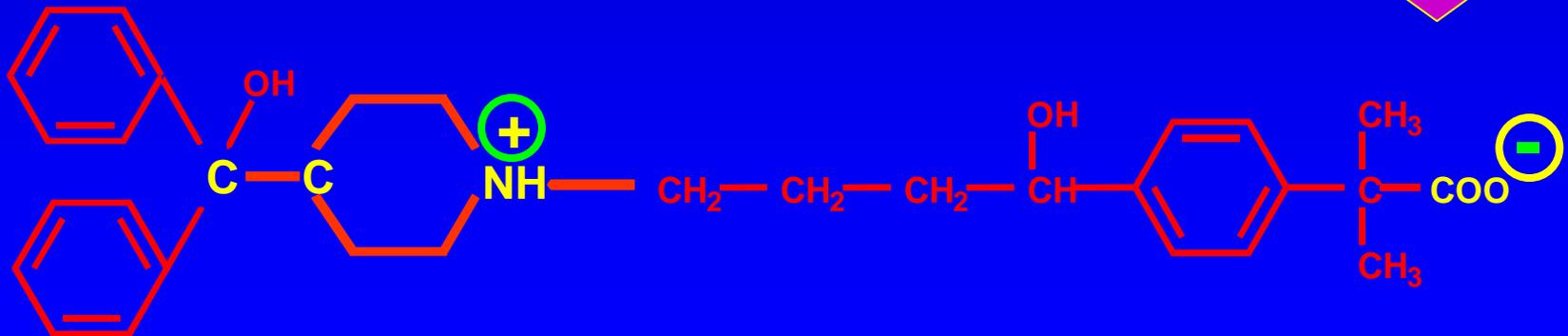
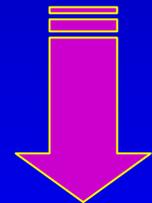
Métabolite actif de la terfénadine

# Le problème de la terfénadine ...

- la terfénadine est une pro-drogue

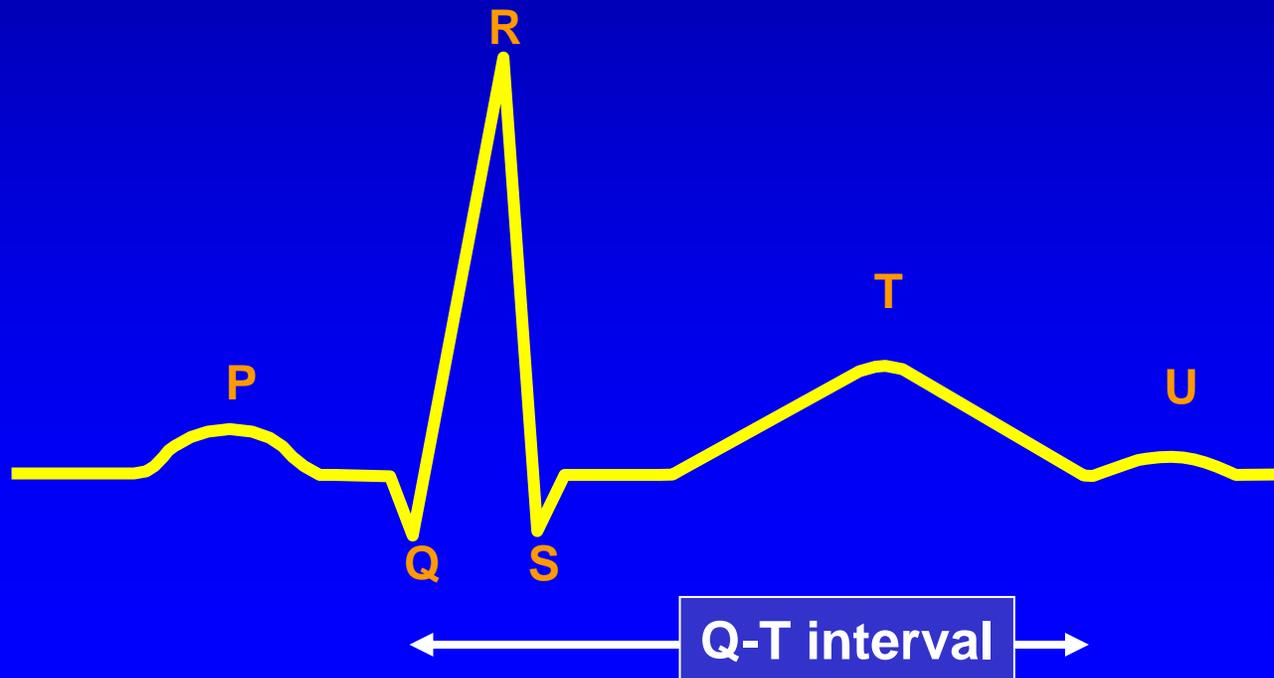


- elle subit un métabolisme "de premier passage hépatique" pour la transformer en fexofénadine qui est le produit actif ...

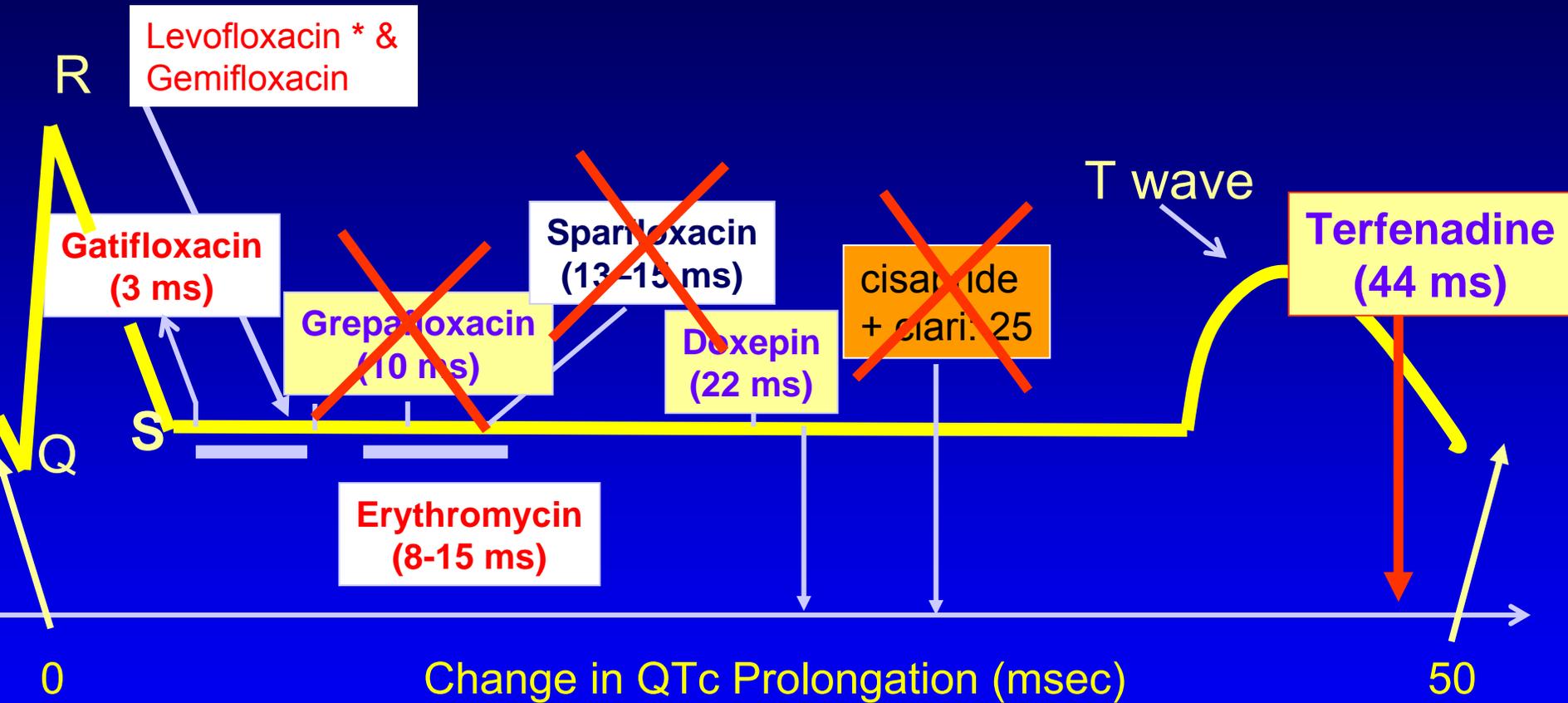


# Le problème de la terfénadine ...

- si la terfénadine circule, elle provoque un allongement de l'intervalle Q-T de l'électrocardiogramme pouvant mener à des arythmies mortelles ...



# Le problème de la terfénadine ...

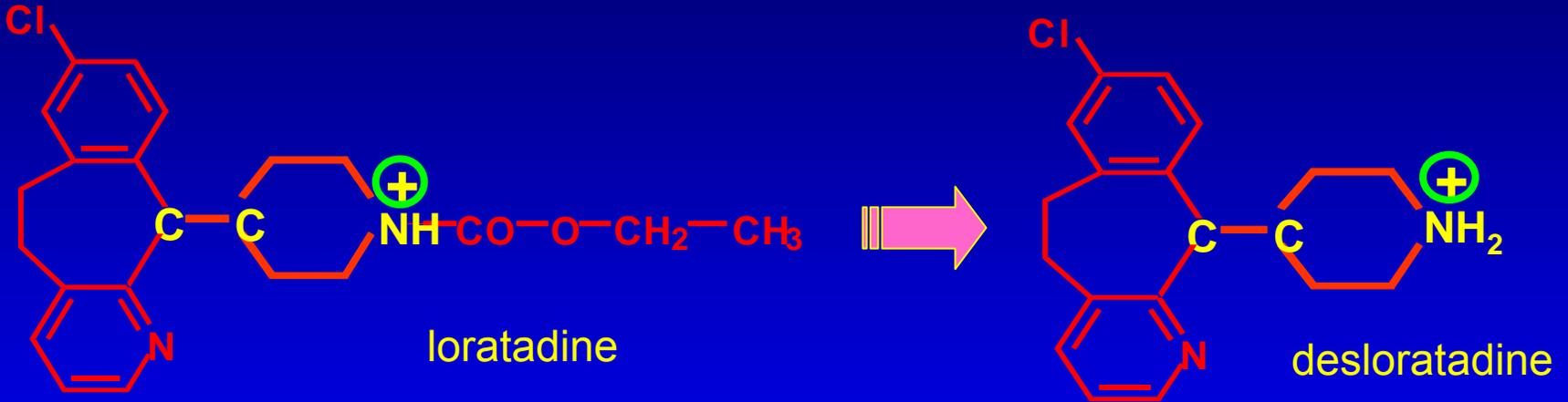


Adapted from Oberg and Bauman, 1995; Baker et al, 1997; van Haarst et al, 1998.

# Molécules à faible passage hémato-méningé...

- loratadine

doit être métabolisée en desloratadine

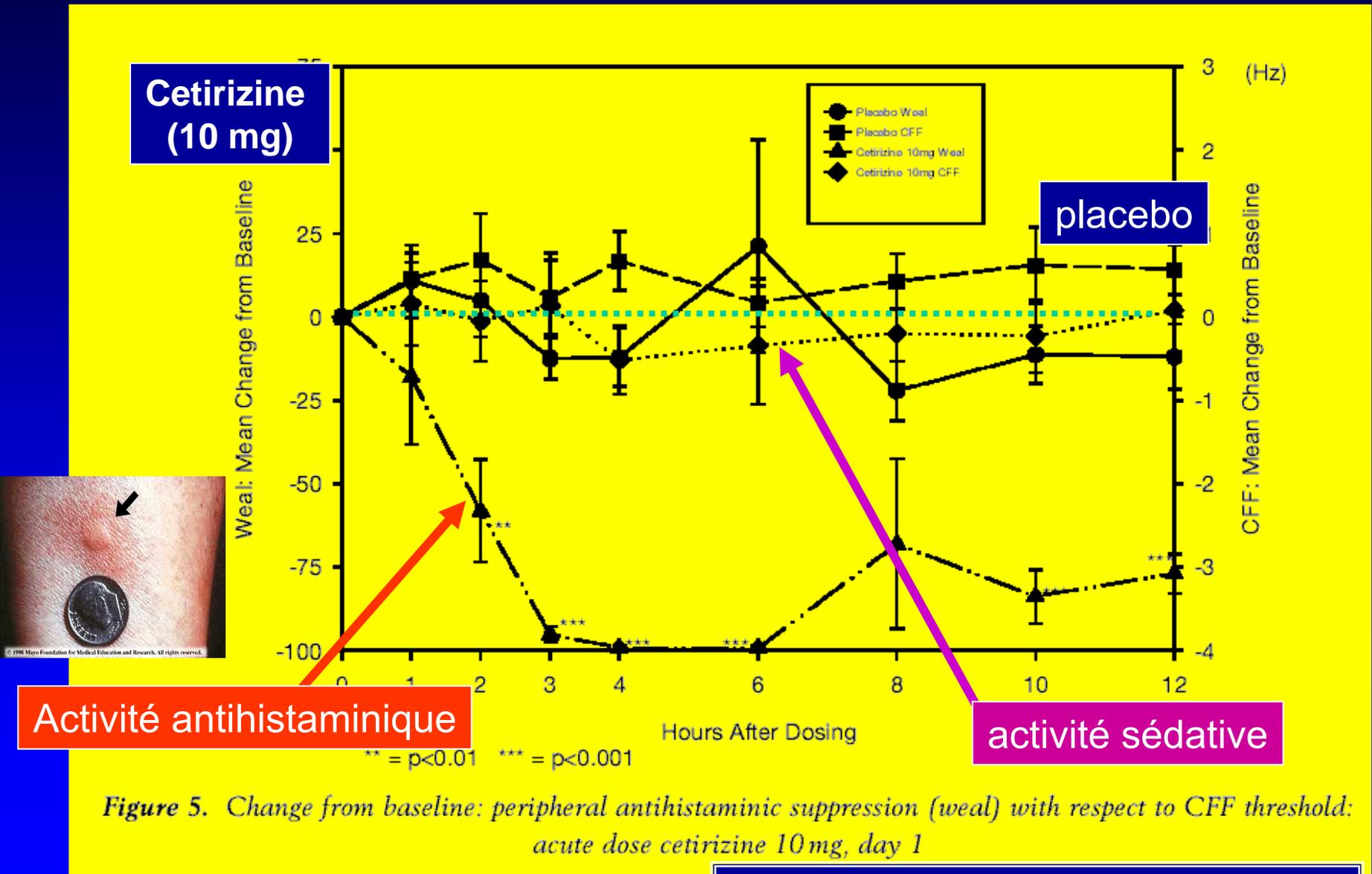


- ébastine

- cétirizine

peu sédative ET agissant en tant que tel...

# Dissociation des activités antihistaminique et sédative



# Dissociation des activités antihistaminique et sédative ...

Mais, **attention:**



tout est une question de dose...

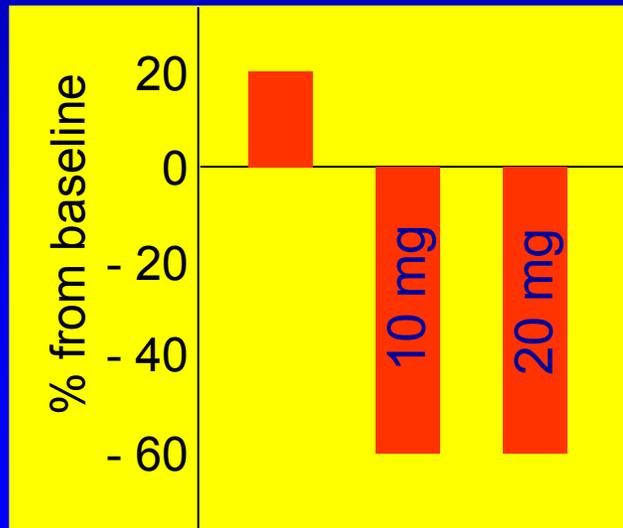
# Dissociation des activités antihistaminique et sédative ...

Mais, attention,  
tout est une question de dose...

Activité antihistaminique

placebo

cétirizine

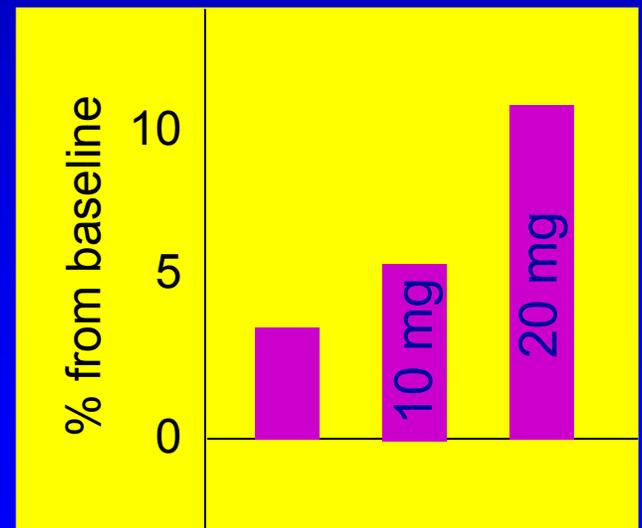


(4 h)

Activité sédative

placebo

cétirizine



Adapté de Sannita et al., Eur. J. Pharmacol. 300: 33-42, 1996

# L'antihistaminique H1 idéal dans le traitement de l'allergie....

## Cahier de charges

- Pouvoir de sédation faible
- **Eviter les effets anticholinergiques**
  - élevé à moyen pour les anciennes molécules
    - ➔ troubles de la vue, rétention urinaire ...
  - faible à nul pour les nouvelles molécules  
(loratadine, fexofénadine, cétirizine)
- Obtenir une action rapide et prolongée

# L'antihistaminique H1 idéal dans le traitement de l'allergie....

## Cahier de charges

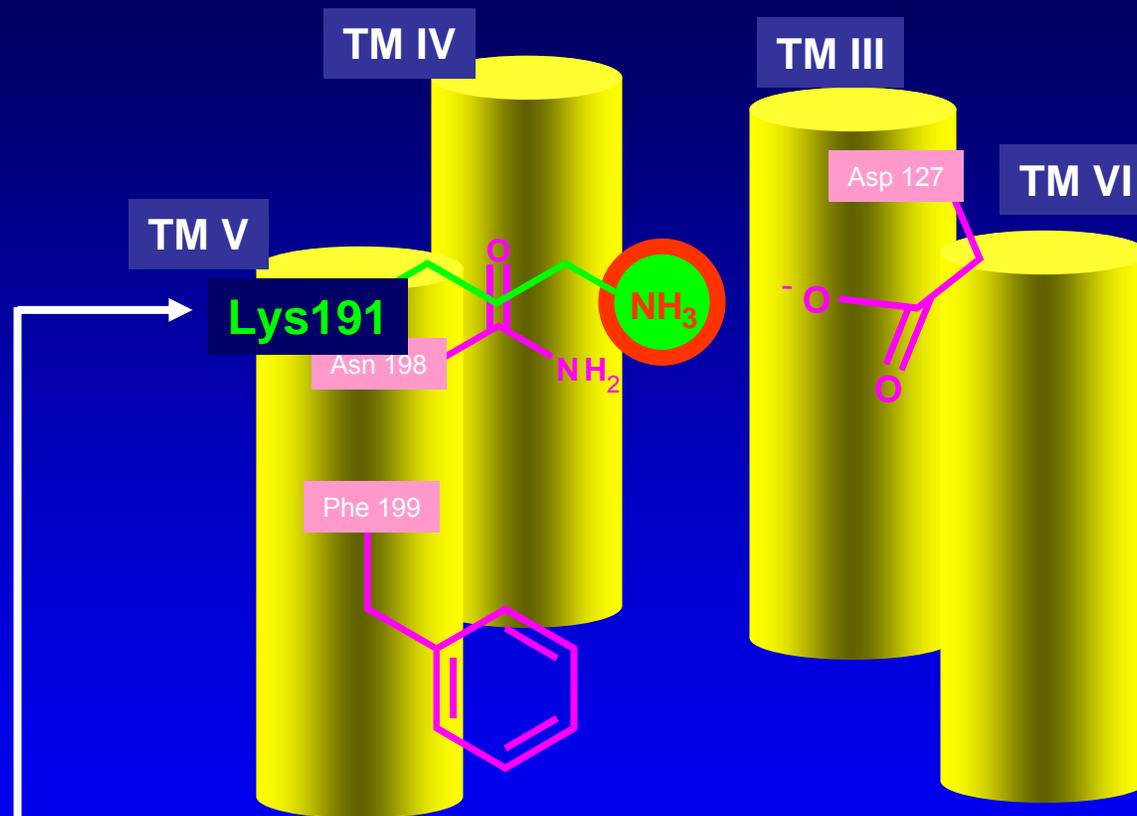
- Pouvoir de sédation faible
- Eviter les effets anticholinergiques
- **Obtenir une action rapide et prolongée**

# Propriétés moléculaires de la cétirizine



- action directe car pas de nécessité de métabolisme activateur ( >< terfénadine, loratadine...)
- pas ou peu de passage de la barrière hémato méningée
- **longue durée d'occupation du récepteur ...**

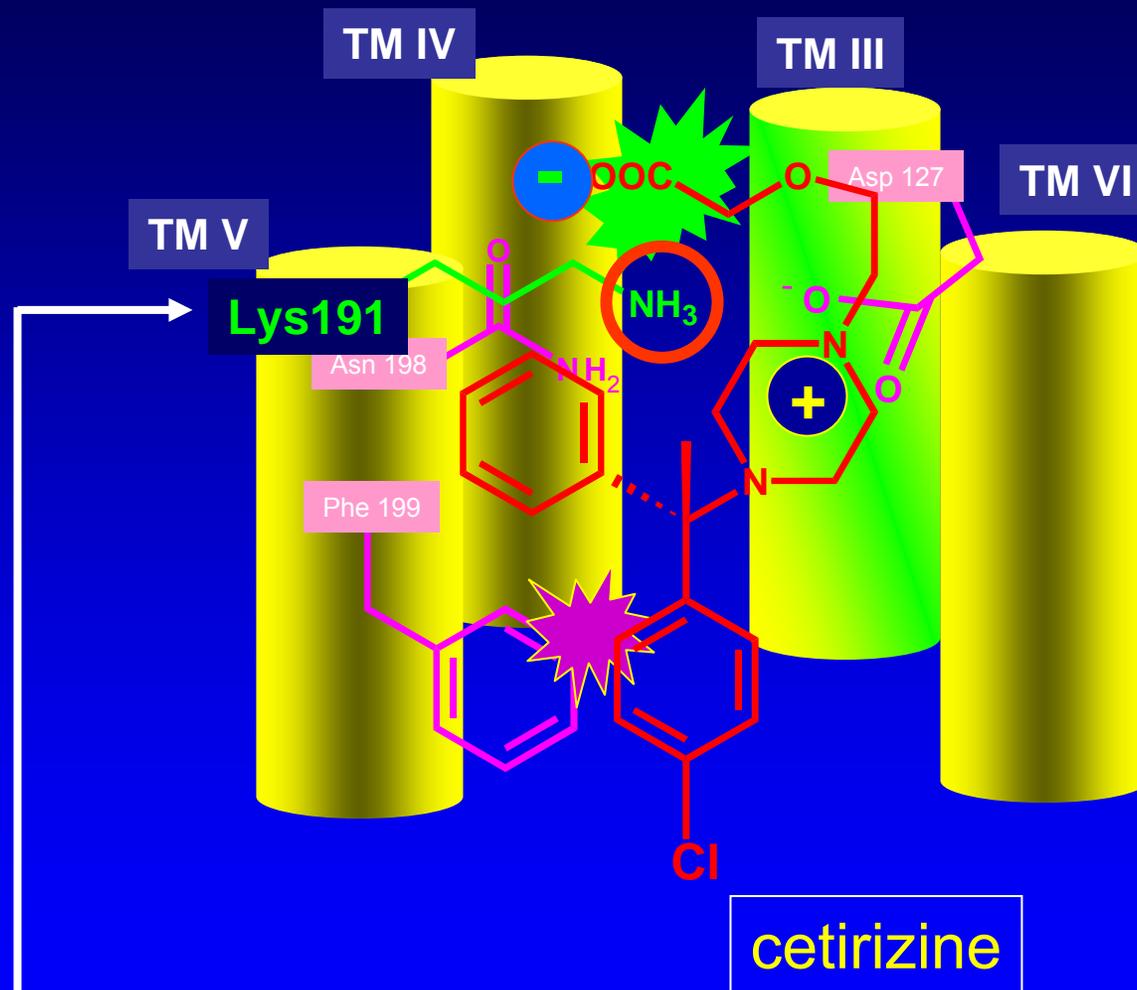
# Liaison d'un antagoniste H1 : nouvelles données ...



Présence  
d'une lysine  
en 191

Gillard et al., Mol. Pharmacol. 61:391-399, 2002

# Liaison d'un antagoniste: une nouvelle direction ...



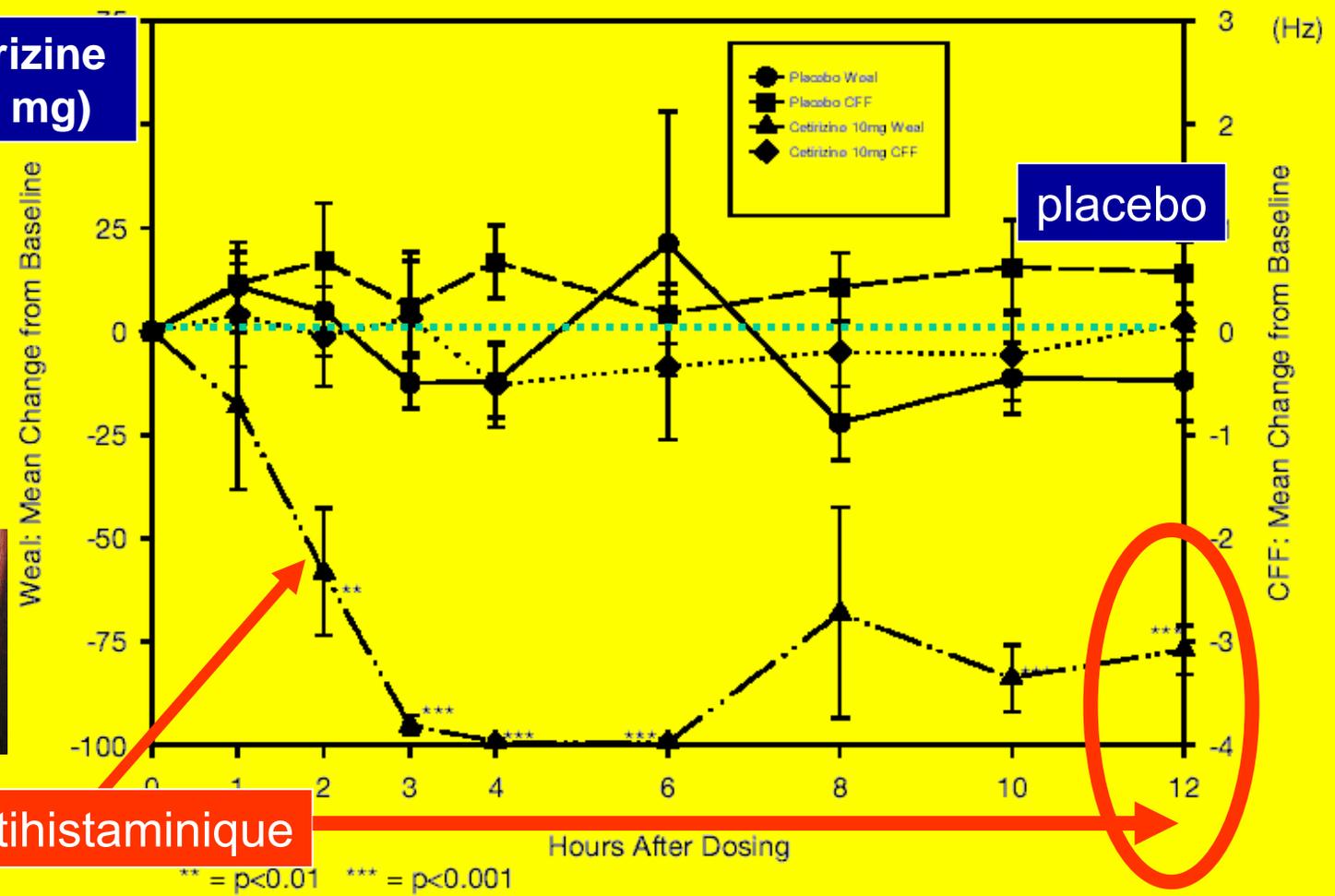
Gillard et al., Mol. Pharmacol. 61:391-399, 2002

Lien électrostatique supplémentaire

Dissociation ralentie et donc longue durée d'action

# Action prolongée ...

**Cetirizine  
(10 mg)**

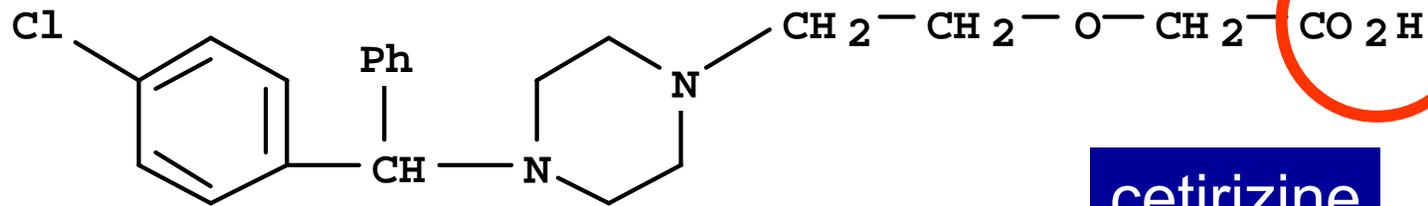


placebo

**Activité antihistaminique**

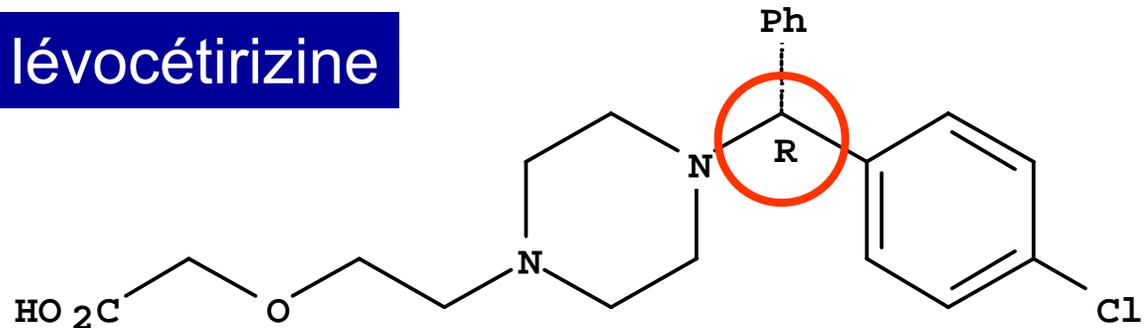
Figure 5. Change from baseline: peripheral antihistaminic suppression (weal) with respect to CFF threshold: acute dose cetirizine 10 mg, day 1

# Cétirizine et lévocétirizine....

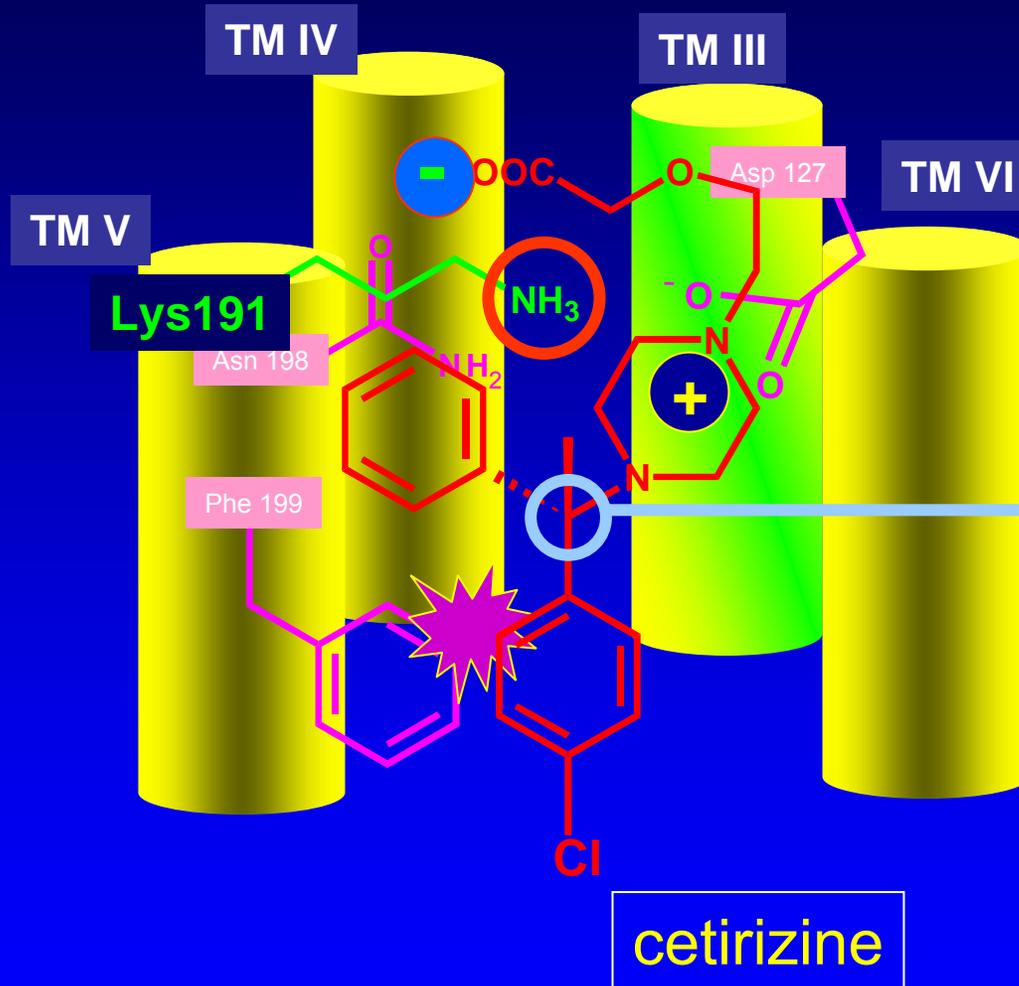


cetirizine

lévocétirizine



# Isomères optiques et liaison au récepteur ...



La configuration correcte du C liant les 2 groupes hydrophobes et la pipérazine est essentielle

# Une longue histoire, mais ...

Sur base de ce que vous avez appris jusqu'ici, quel est, à votre avis, le conseil le plus essentiel à donner au patient lors de la délivrance d'un antihistaminique de type cétérizine, loratadine ...

- faire attention aux autres médicaments
- ne pas abuser du produit  
(ne pas reprendre trop rapidement)
- attention à l'alcool !
- respecter la posologie
- attention à la somnolence

## Et pour la suite ...

Sur quel point, selon vous, le pharmacien doit-il être particulièrement bien informé par la firme XXX à propos de YYY qui est en vente sans prescription ?

- les propriétés de base du produit
- les indications
- la posologie
- les effets indésirables
- les interactions médicamenteuses

# Et pour la vraie suite ...

Quelle est la différence entre A et B ... ?

Cetirizine UCB (UCB)

[cétirizine dichlorhydrate]  
compr. (séc.)

€	20 x 10 mg	A	CS	€ 7,00
€	40 x 10 mg		CS	€ 12,80

Cetirizine-Ratiopharm (Ratiopharm)

[cétirizine dichlorhydrate]  
compr. (séc.)

€	7 x 10 mg			
€	20 x 10 mg		CS	

Doccetini (Docpharma)

**Générique, donc sans supplément au ticket modérateur et en catégorie bon marché**

Zyrtec (UCB)

[cétirizine dichlorhydrate]  
compr. (séc.)

€	7 x 10 mg	B		€ 5,21
€	20 x 10 mg		CS	€ 9,99
€	40 x 10 mg		CS	€ 18,29

gttes

€	20 ml 10 mg/1 ml	C	Rx	
	(1 ml = 20 gttes)			

sol. (oral)

€	200 ml 5 mg/5 ml		Rx	
---	------------------	--	----	--

**Médicament original avec supplément au ticket modérateur, donc pas en catégorie bon marché**

Et pourquoi C est-il sous prescription ?

# Et voyons les applications ...

