

Faculté de Médecine de Batna  
Département de Pharmacie

Cours de chimie thérapeutique

# Les ANTIHIISTAMINIQUES

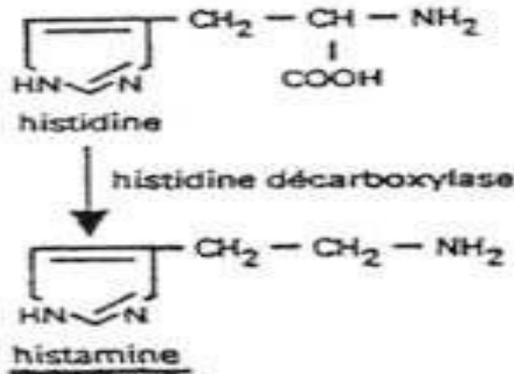
Dr AISSAOUI M.D.

## INTRODUCTION

- La principale substance responsable de ce type de réaction allergique a été isolée puis synthétisée vers 1907 et nommée: histamine
- ✗ L'histamine = une amine biogène, découverte par Dale en 1910
- ✗ Elle est l'un des principaux médiateurs impliqués dans la physiopathologie de l'allergie.

## ANTI-HISTAMINIQUES

Chimiquement, cette molécule est formée dans le corps par décarboxylation de l'histidine (un acide aminé naturel constituant les chaînes protéiques).



(Histamine= $\beta$ -imidazoléthylamine)

- ✗ L'histamine est alors stockée dans sa quasi-totalité dans les mastocytes et leucocytes basophiles  $\rightarrow$  libérée dans l'organisme lors d'une réaction allergique,

Les actions biologiques de l'histamine dérivent de l'activation de 4 types de récepteurs :

- ✗ Récepteur H1 : La distribution des récepteurs H1 est ubiquitaire : muscles lisses, endothélium et cerveau.
- ✗ Récepteur H2 : Principalement situés au niveau de la muqueuse gastrique, mais aussi dans le muscle cardiaque et le système nerveux central.
- ✗ Récepteur H3 et H4 : Il existe des récepteurs de l'histamine de type H3, à localisation essentiellement présynaptiques, et, plus récemment décrits, de type H4.

## LES ANTIHISTAMINIQUES

- ✗ Des médicaments capables de s'opposer aux effets de l'histamine



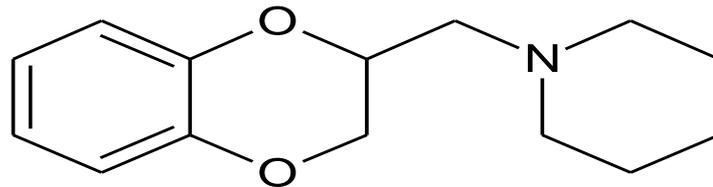
Antihistaminiques H1	Antihistaminiques H2
<ul style="list-style-type: none"> <li>-Les 1ers connus, <math>\epsilon</math> par FOURNEAU en 1937</li> <li>-Antagonistes compétitifs des RC Hist.</li> <li>-inhib. de manière compétitive les effets bronchiques et vasc. de l'histamine</li> <li>-traiter les allergies (rhinites, urticaire) et le mal de transport</li> <li>-ne s'opposent pas aux Réac. AC-Ag, ni à la libération de l'histamine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>s'opposent aux effets stimulant de l'histamine sur:               <ul style="list-style-type: none"> <li>-la sécrétion chlorhydrique du suc gastrique,</li> <li>-le rythme et la fréquence cardiaque</li> <li>-Le relâchement de l'utérus</li> </ul> </li> </ul>

---

# I. LES ANTIHISTAMINIQUES H1

## I.1. Découverte et développement des recherches

- **En 1936**, la notion d'antihistaminique a pris naissance ds les constatations de Bovet et ses col. lors de l'étude des effets spasmolytiques du **pipéroxane** sur le cobaye (bronchospasmes induits par l'histamine)



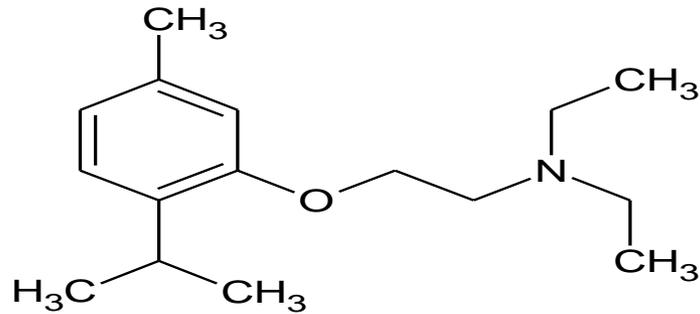
**piperoxanne**

1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylmethyl)  
piperidine

- **En 1937**, l'éther d'aryle et d'alkyle et l'azote basique de la structure du piperoxanne → la série des antispasmodiques de FOURNEAU

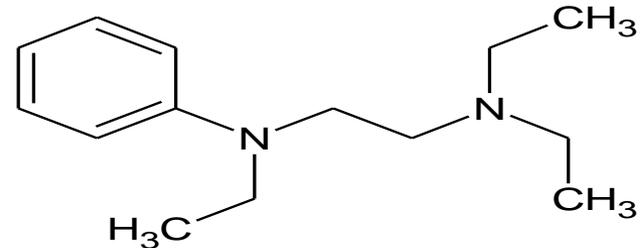
## ANTI-HISTAMINIQUES

- Dans cette série furent remarquées les propriétés anti-H1 de la thymoxyéthyl-diéthylamine (**929F**)



*N,N*-diethyl-2-(2-isopropyl-5-methylphenoxy)ethanamine

**929F**



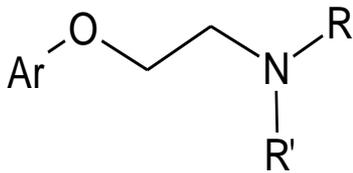
*N,N,N'*-triethyl-*N'*-phenylethane-1,2-diamine

**1571F**

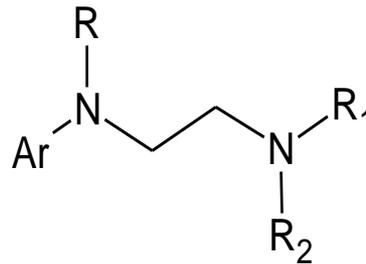
- Les 2 molécules 929F et 1571F ➡ protéger les cobayes contre les doses létales d'histamine (antagoniser les spasmes et ↓ les effets du choc anaphylactique)
- Mais très toxiques pour un usage clinique

# ANTI-HISTAMINIQUES

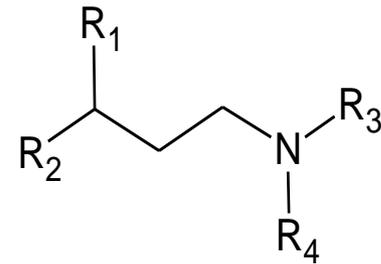
- Les antagonistes très efficaces inspirés du 929F par remplacement d'1 « O » par 1 « N » ou 1 « CH »



Aminoéthanol  
Série B



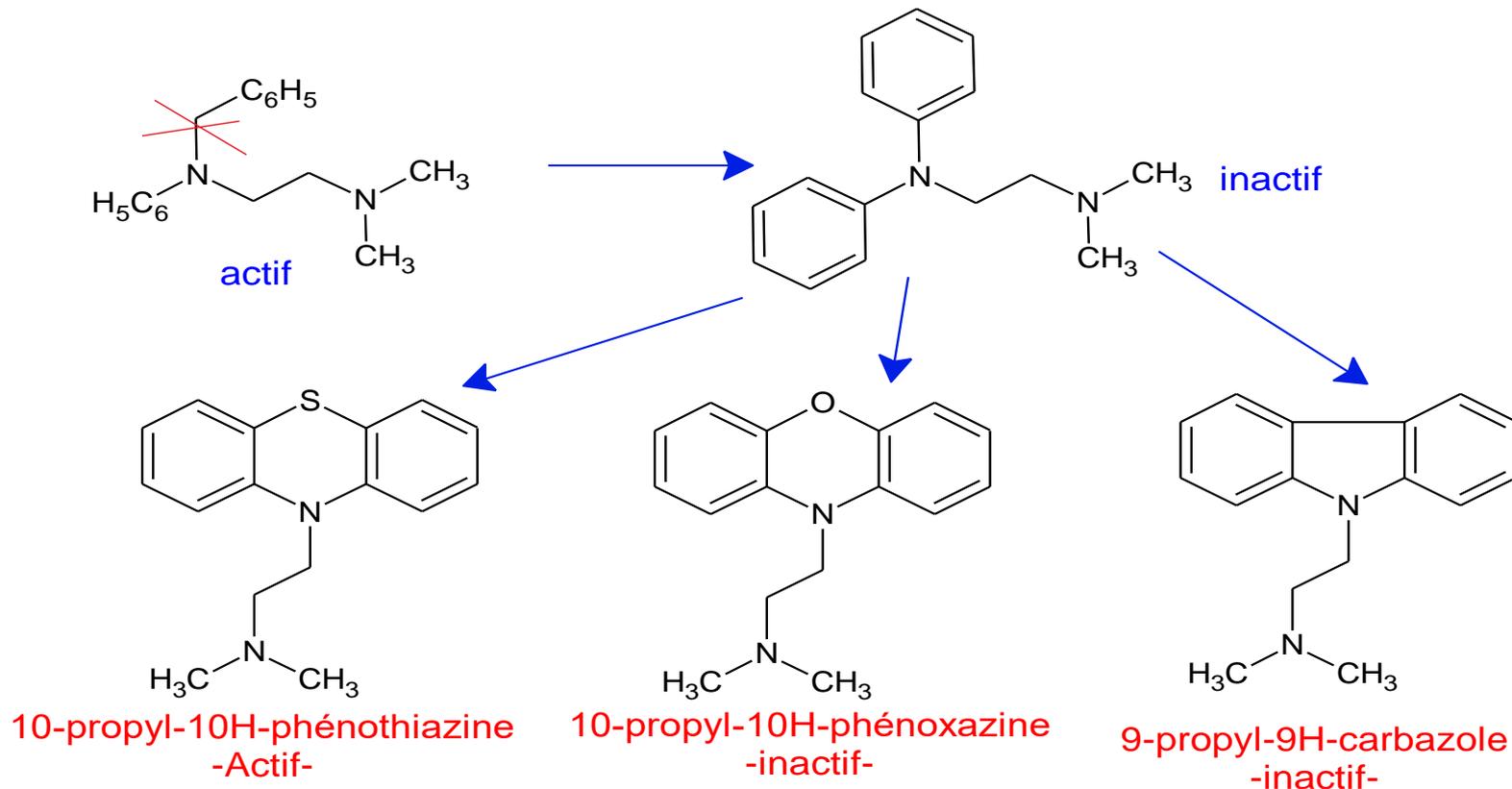
Ethylenediamine  
Série A



Propylamine  
Série C

# ANTI-HISTAMINIQUES

- Les dérivés du carbazole, de la phénoxazine, de la phénothiazine possédant sur l'atome d'N des chaînes aminées structurellement analogues à celles de l'Antergan, ont été successivement essayés
- Les phénothiazines st très actifs

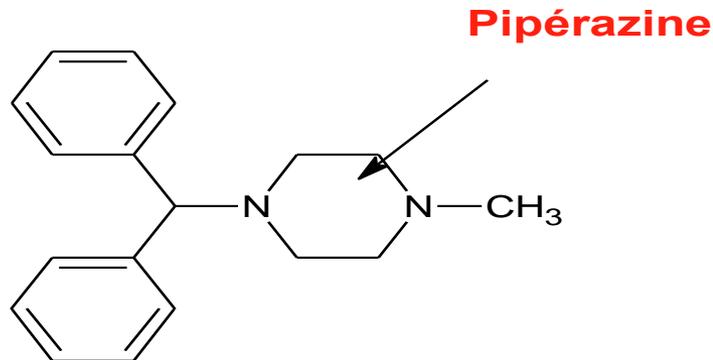


# ANTI-HISTAMINIQUES

- La distance entre les 2 atomes d'N qui est de 2 chainons carbonés ds l'antergan et des 1ers dérivés phénothiaziniques



fixe l'attention sur la pipérazine et ses dérivés



## I. 2. CLASSIFICATION DES ANTIHISTAMINIQUES H1

---

La classification est chronologique. Elle se fait en termes de générations de médicaments (par ordre de découverte)

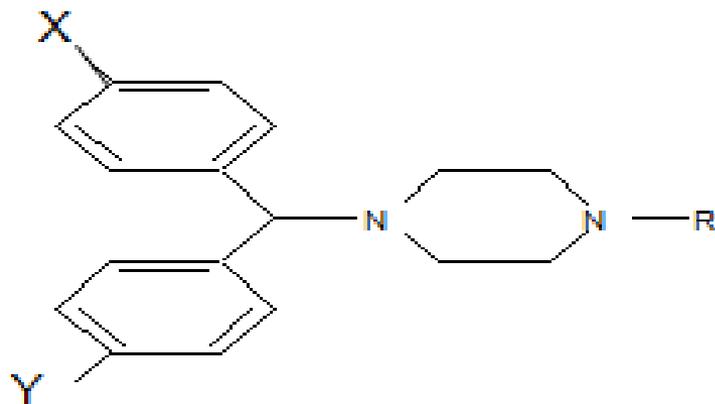
- × 1<sup>ère</sup> génération : **Antihistaminiques anticholinergiques**  
qui bloquent aussi des récepteurs à l'acétylcholine (un autre médiateur chimique)
- × 2<sup>ème</sup> génération : **Antihistaminiques non anticholinergiques**  
qui n'ont pas cette composante, et sont donc plus spécifiques des récepteurs H1.

---

## I.2. 1. Antihistaminiques Anticholinergiques

- ✘ Ils sont de moins en moins employés car ils entraînent souvent une somnolence.
- ✘ Leurs actions anticholinergiques s'accompagnent d'autres effets secondaires tels que sécheresse buccale, constipation, risque de rétention urinaire, risque de glaucome, etc...

## A/ Série des cyclizines ou dérivés pipéraziniques



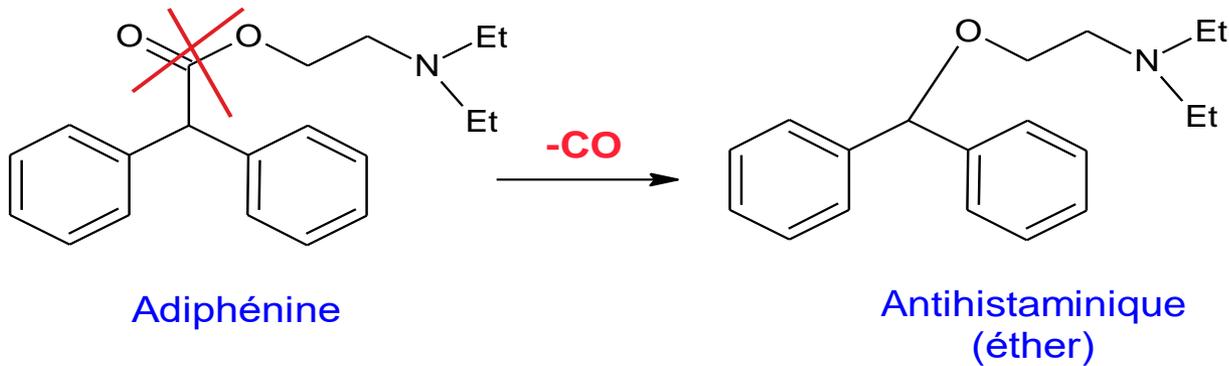
DCI	X	Y	R
Cyclizine (Marzine*)	H	H	CH <sub>3</sub>
<u>Hydroxyzine (Atarax*)</u>	Cl	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH

## \*Propriétés et usage thérapeutique

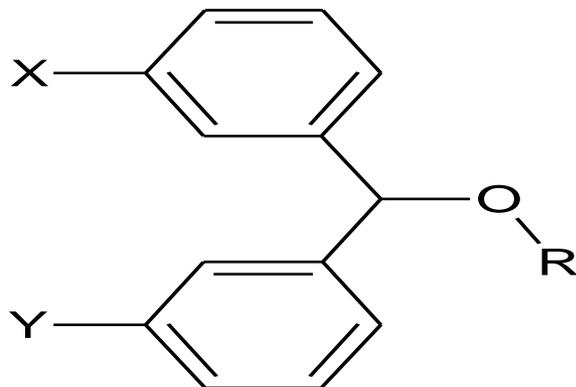
- Cyclizine: -poudre cristalline blanche, peu soluble dans l'eau et dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'éther. PF=105-108°C
  - anti-H1, utilisé comme antiémétique dans le mal de transport et comme antimigraineux ( avec la caféine)
  
- Hydroxyzine: -poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, hygroscopique, facilement soluble dans l'eau et dans l'alcool, peu soluble dans l'acétone , pratiquement insoluble dans l'éther. PF=189-192°C
  - anti-H1, utilisé comme anti-allergique et antiémétique.

## B/ Série du benzhydrol ou éthers

A partir de l'Adiphénine parasympholytique, on a obtenu:



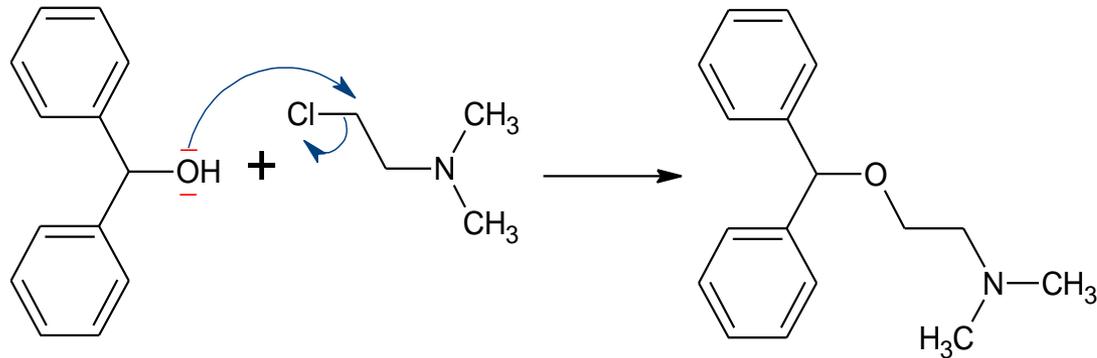
# ANTI-HISTAMINIQUES



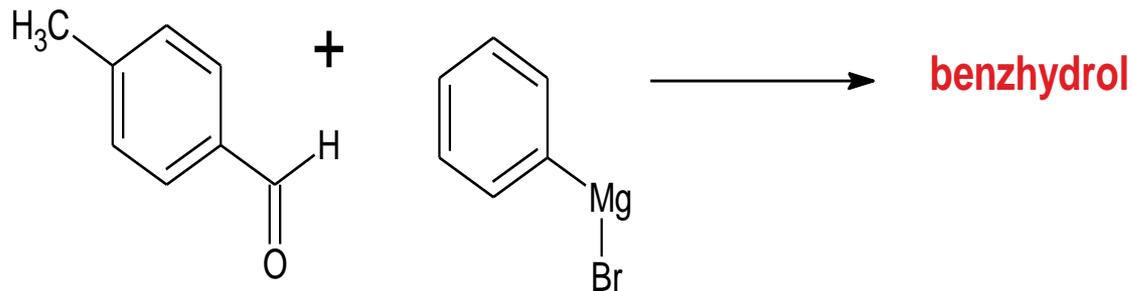
DCI	X	Y	R
<b>Diphénhydramine</b> Chlorhydrate=BENYLIN* Diacétyllinate=NAUTAMINE*	H	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
<b>Clémastine</b> Fumarate=TAVEGYL*	H	H	<p>The structure shows a pyrrolidine ring with a methyl group (CH<sub>3</sub>) attached to the nitrogen atom and a phenyl group (Ph) attached to the 2-position of the ring.</p>

## \*Leur mode général de préparation

- Consiste à traiter les benzhydrols par une amine tertiaire chlorée en présence d'agent de condensation alcalin ( $\text{NaNH}_2$ )



- Le benzhydrol est obtenu par action des organohalogéno-magnésiens sur les aldéhydes

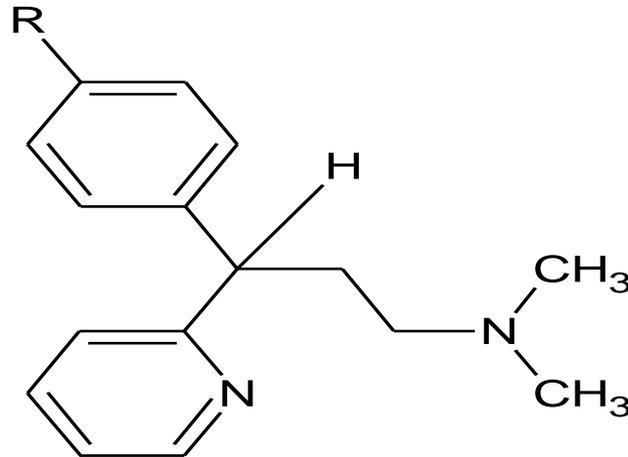


## C/.Série des dérivés du propylamine

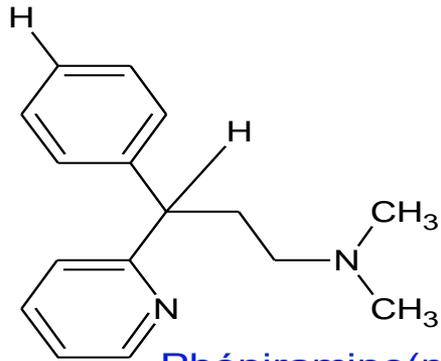
Ce sont les plus puissants des antagonistes H<sub>1</sub>.

- Ces médicaments font partie des mcles les + appropriées à l'usage diurne mais là encore, un effet sédatif va se manifester;
- Les effets II aires impliquant une stimulation du SNC st + fréquents avec ce gpe qu'avec les autres,

### Principaux dérivés de la phénylpropylamine

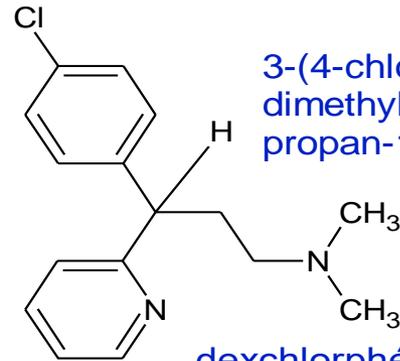


# ANTI-HISTAMINIQUES



Phéniramine(maléate)

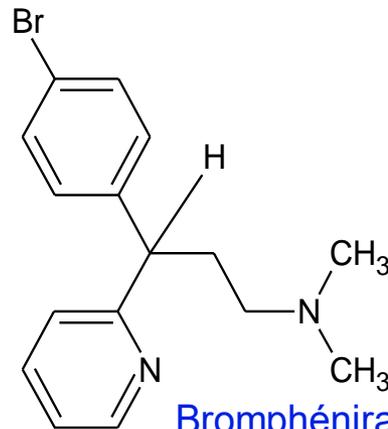
TRIATUSSIL\*  
FERVEX\*



3-(4-chlorophenyl)-N,N-  
dimethyl-3-pyridin-2-yl  
propan-1-amine

dexchlorphéniramine

POLARAMINE\*  
CELESTAMINE\*



Bromphéniramine(maléate)

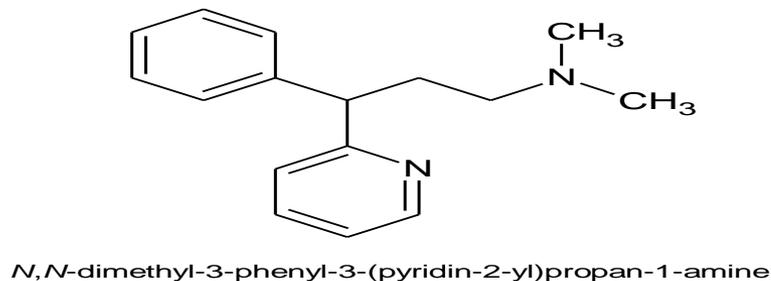
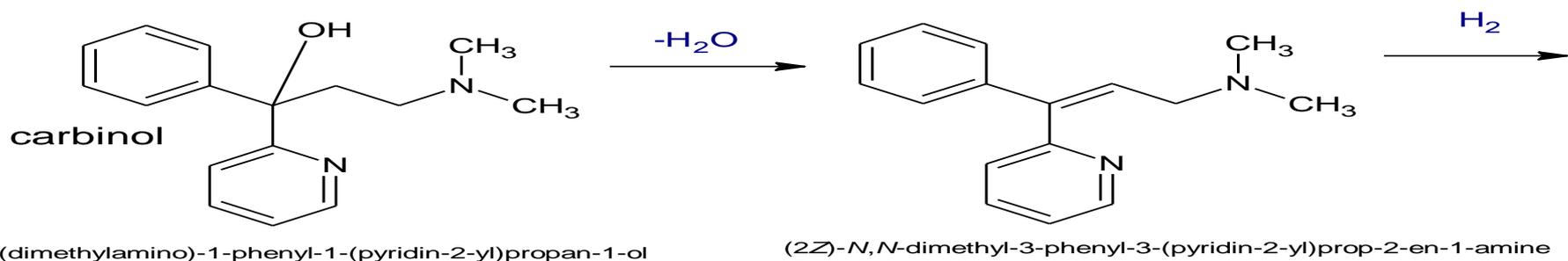
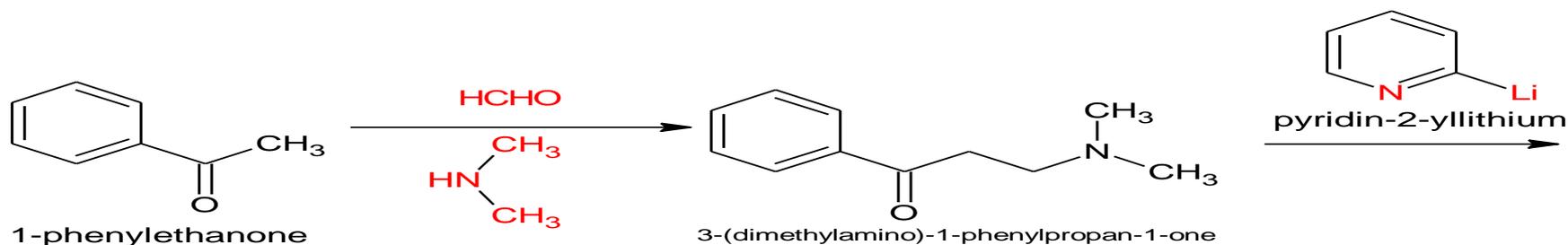
DIMEGAN\*

# ANTI-HISTAMINIQUES

## Préparation de la phéniramine

-Réac. De Mannich conduisant à l'aminocétone qui est condensée avec le pyridinyl lithium pour former le carbinol

-La déshydratation de ce dernier suivie d'une hydrogénéation forme la « Phéniramine »



**phéniramine**

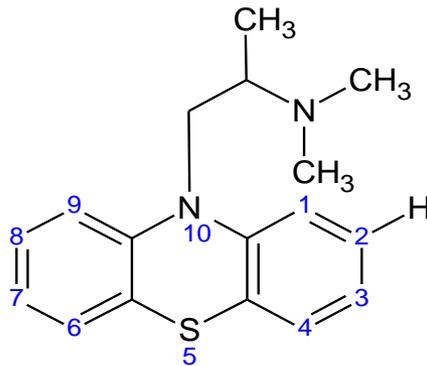
## \*Propriétés et usage thérapeutique

- Dexchlorphéniramine: anti-H1, anticholinergique utilisé en association ds des mdts antitussifs et anti-inflammatoires
- Bromphéniramine: anti-H1 anticholinergique utilisé en association comme antitussif et antiallergique

# ANTI-HISTAMINIQUES

## D/ Série de la phénothiazine

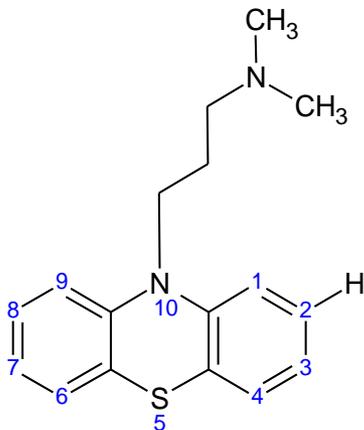
### A/ Phénothiazines à chaîne diméthylaminoéthyle:



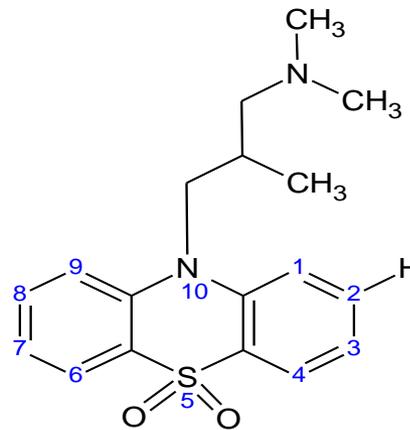
prométhazine  
PHENERGAN\*

*N,N*-dimethyl-1-(10*H*-phénothiazin-10-yl)propan-2-amine

### B/ Phénothiazines à chaîne diméthylaminopropyle



Alimémazine  
THERALENE\*



Oxoméazine  
DOXERGAN\*

## \*Leurs indications

### Prométhazine: (PHENERGAN\*)

**Activité:** anti-H1, antisérotoninergique, hypnotique, sédatif, antalgique

**Emploi:** allergies, prurit, mal de transport

### Oxoméazine: (DOXERGAN\*)

**Activité:** anti-H1, anticholinergique ayant des ptés anesthésiques locales, sédatif sur les douleurs du tractus digestif, sur la toux et sur les insomnies,

**Emploi:** antitussif (TOPLEXIL\*)

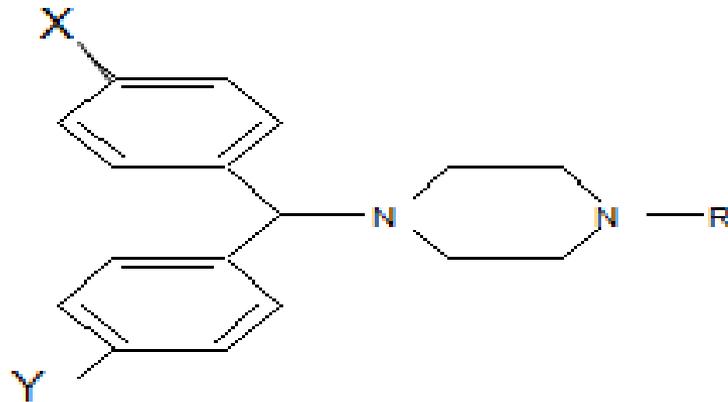
---

## I.2. 2. Antihistaminiques non-Anticholinergiques

- ✘ Ils sont de plus en plus employés au détriment des précédents car leur efficacité ne s'accompagne pas d'effets secondaires aussi importants.
- ✘ Ces produits, plus récents que les Anticholinergiques, entraînent également moins de somnolence car ils diffusent moins dans le système nerveux central

## A-Dérivés pipéraziniques

### \*Structure



DCI	X	Y	R
<u>Cétirizine (Zyrtec*, Virlix*)</u>	Cl	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -COOH

---

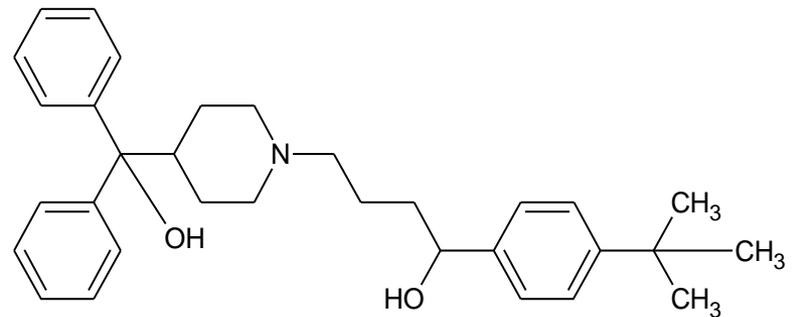
\*usage thérapeutique

- ✘ Anti-H1 utilisé ds le traitement des rhinites et/ou conjonctivites allergiques et l'urticaire aigu localisé.

## B-Dérivés pipéridiniques :

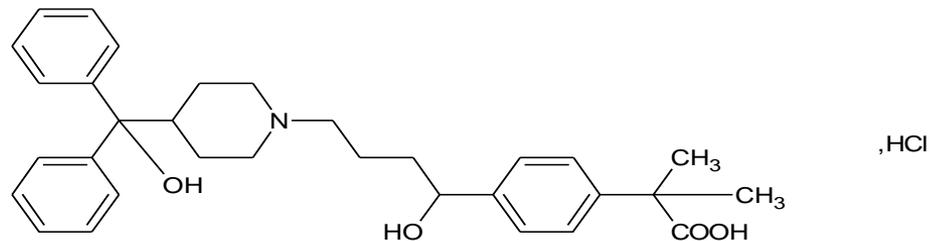
### TERFÉNADINE (Teldane\*)

Anti-H1 de de 2<sup>ème</sup> génération  
(dérivés pipéridiniques)



### Remarque:

- La terfénadine a été retirée du marché en Février 1997, en raison de ses effets cardiaques rares mais graves et son métabolite actif: féxofénadine (Telfast\*) qui est utilisé mnt.
- Utilisée ds le trt des rhinites allergiques



Terfénadine carboxylate

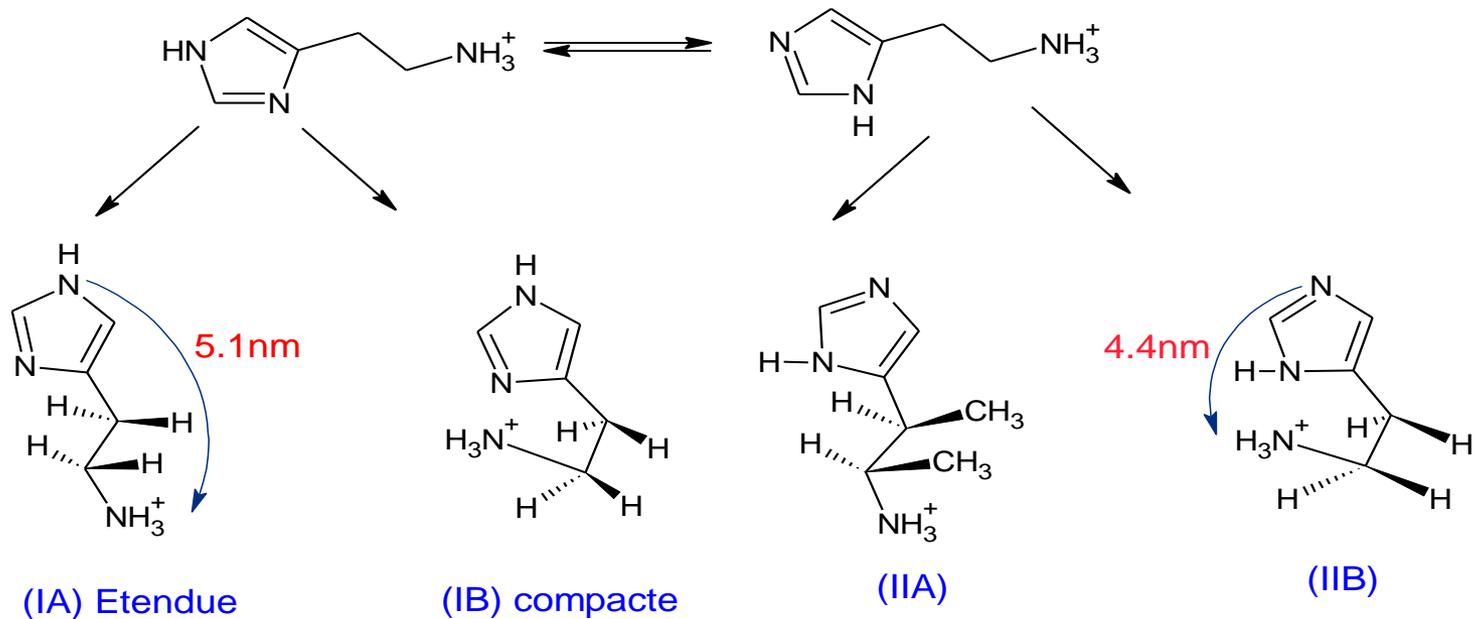
---

# Relation Structure-Activité

# ANTI-HISTAMINIQUES

Tous les antagonistes disponibles des RC H1 sont **inhibiteurs réversibles et compétitifs** de l'interaction de l'histamine avec les RC-H1 ,

## \* Histamine et ses formes cationiques:



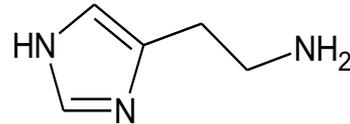
La fixation sur les RC-H1 nécessite la forme étendue(IA)

La fixation sur les RC-H2 nécessite la forme compacte(IIB)

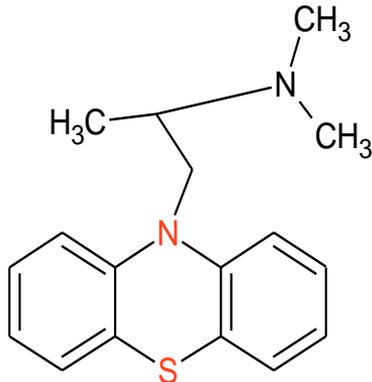
# ANTI-HISTAMINIQUES

## \* blochage des RC par les antagonistes

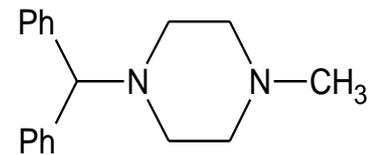
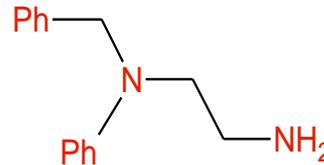
- L'analogie de structure pour certains anti-histaminiques permet d'expliquer ce blocage



Hisatmine



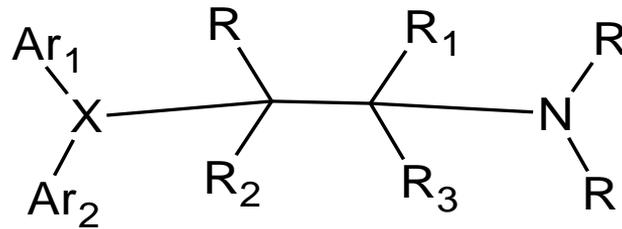
prométhazine



cyclizine

## ANTI-HISTAMINIQUES

- A l'inverse de l'histamine qui possède un gpe amine laire et 1 seul cycle aromatique, la plupart des antagonistes H1 ont un gpe amine tertiaire lié par une chaine à 2 ou 3 trois atomes à 2 gpes substitutifs aromatiques et se conforment à la formule générale:



Où **Ar=gpe aryle**/ X=C ou N ou -C-O- à la chaine latérale  $\beta$  aminoéthyle

---

# Propriétés pharmacologiques

### I.3. Propriétés pharmacologiques

#### ➤ Effets pharmacologiques liées à leur action anti-H1

- Les anti-H1 ne s'opposent pas à la libération de l'histamine mais ils bloquent ses RC
- Agissent par antagonisme compétitif réversible
- Ont plutôt une action préventive que curative → dans l'urticaire, prurit, conjonctivite, rhinite allergique
- st inefficaces lors d'une libération importante d'histamine

# ANTI-HISTAMINIQUES

En plus de leur action anti-H1 proprement dite, les antihistaminiques présentent d'autres ptés qui st en relation ou non avec l'histamine.

## ➤ Autres ptés des anti-H1

-les anti-H1 classiques (1<sup>ère</sup> génération) ➡ dépression centrale qui est due à l'effet anti-H1 lui mm+éventuelle action anticholinergique.

-d'autre part, l'-ce d'effet centraux revient à l'**hydrophilie** relative de certains produits qui l'empêche de traverser la BHE

Exp: féxofénadine, loratadine, astémizole, cétirizine

-certains anti-H1 exercent aux doses thérapeutiques des ptés anticholinergiques (spasmolytiques).

Les meilleurs produits st la **prométhazine et diphénydramine**

# ANTI-HISTAMINIQUES

- Certains anti-H1 exercent aux doses thérapeutiques des effets anticholinergiques (spasmolytiques).

Les meilleurs produits sont la **prométhazine et diphénydramine**

- Certains anti-H1 sont aussi des antiémétiques en inhibant la CTZ (Chemoreceptine Trigger Zone)



**cyclizines**

---

## **II. Les Antihistaminiques H2**

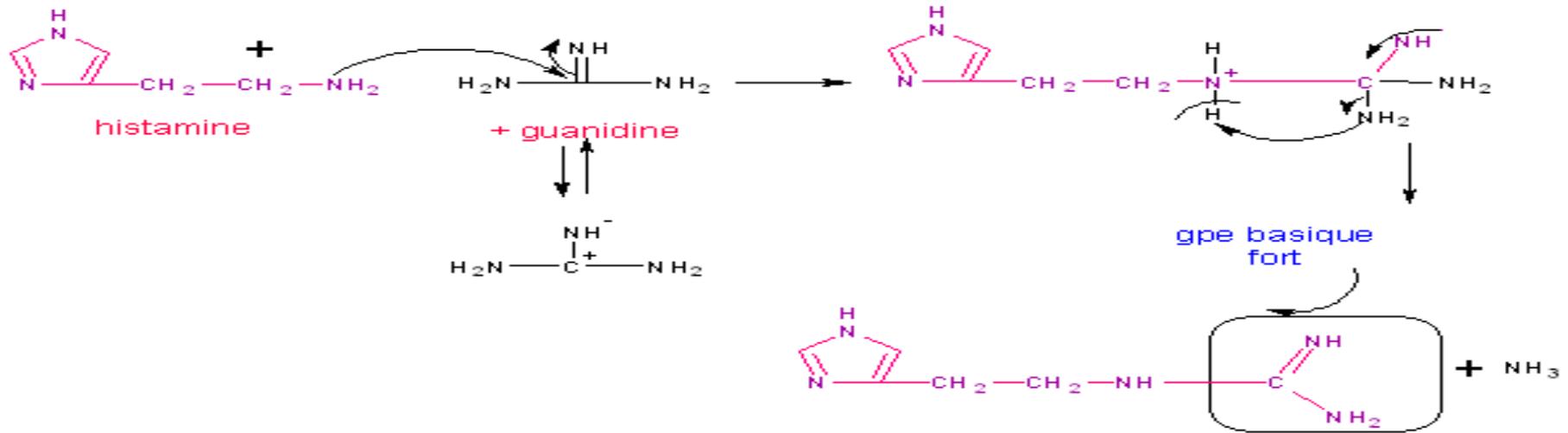
# INTRODUCTION

---

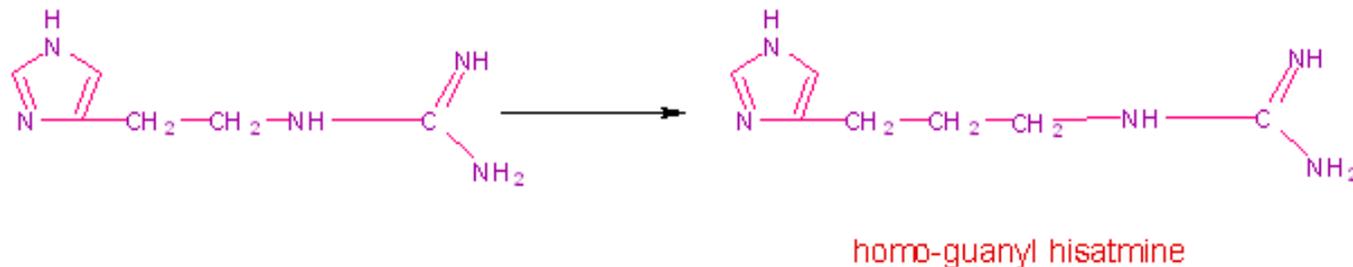
- ✗ L'ulcère gastrique est une pathologie qui résulte d'un déséquilibre entre la production acide par la paroi de l'estomac et la synthèse des facteurs protecteurs (mucus, bicarbonate.....).
- ✗ Le traitement médical de l'ulcère gastrique comporte donc deux volets:
  1. Renforcer les barrières de protection
  2. Diminuer la production de l'acidité
- ✗ Les antihistaminiques  $H_2$  ou anti- $H_2$  sont des antagonistes réversibles des récepteurs de l'histamine de type 2

## Développement des recherches

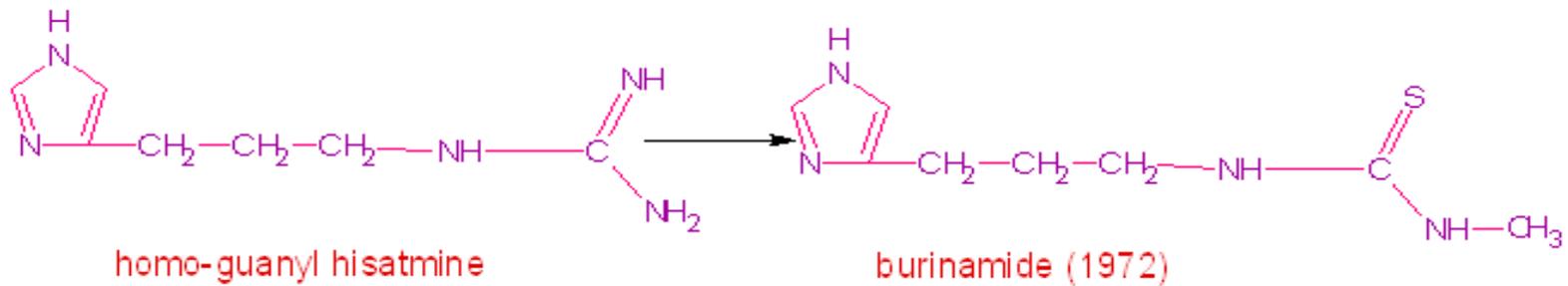
La fixation d'1 gpe « guanidine » à l'histamine a constitué le pt de départ



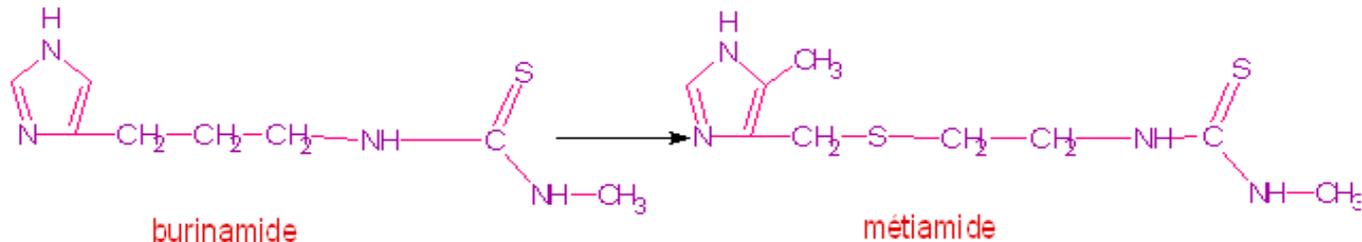
L'allongement de la chaine augmente l'activité tt en laissant persister quelques effets agonistes



- Le remplacement de groupe basique guanidine par un reste thiourée neutre conduit au « **Burinamide** », composé très actif mais inutilisable par voie orale

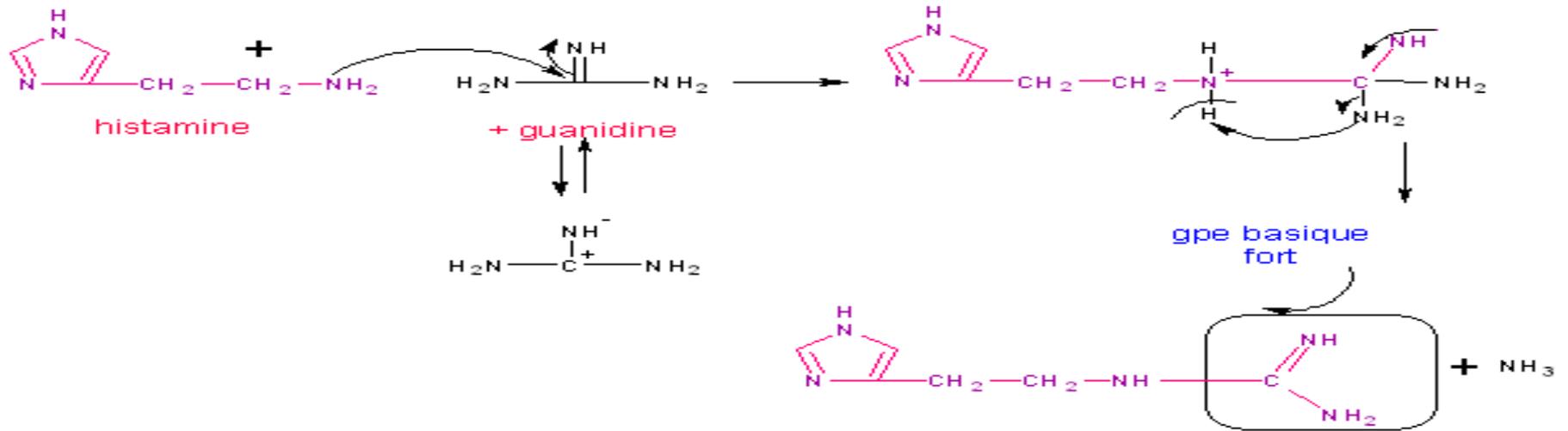


- L'addition du gpe 5-méthyl augmente la perméabilité membranaire de la mcle permettant l'absorption orale avec une excellente activité

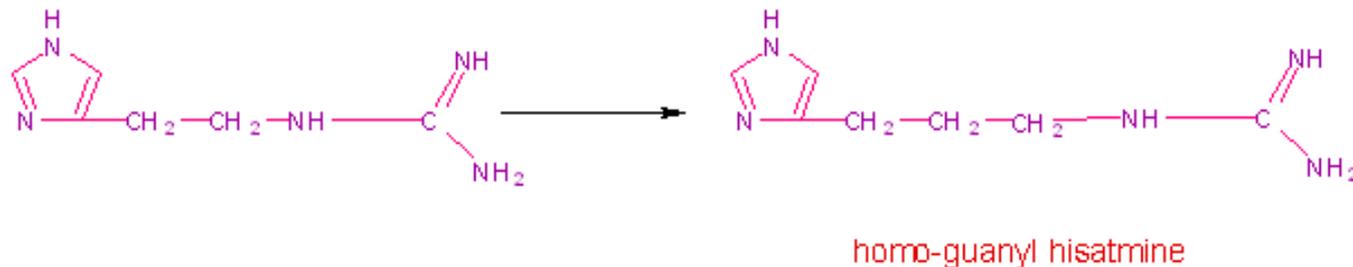


## Développement des recherches

La fixation d'1 gpe « guanidine » à l'histamine a constitué le pt de départ

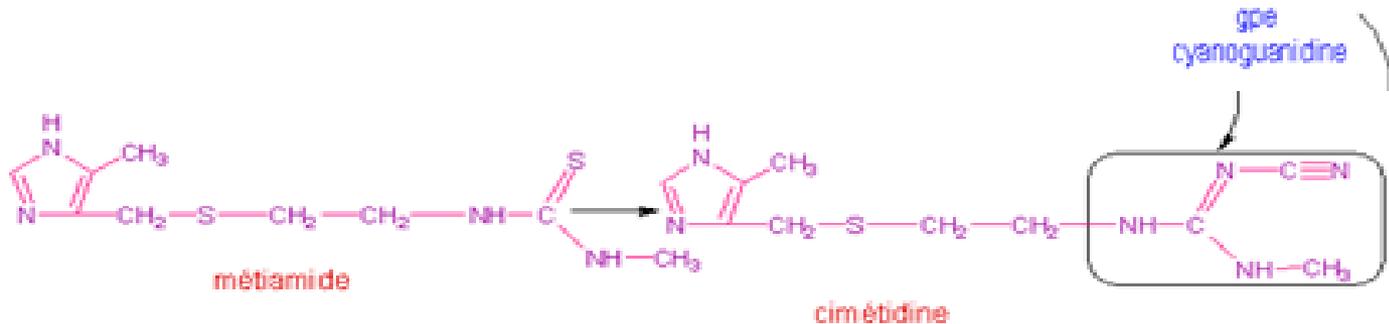


L'allongement de la chaine augmente l'activité tt en laissant persister quelques effets agonistes



Cependant, le « **métiamide** » possède un gpe thioamide, responsable de la toxicité rénale et hématologique de ce cpsé

Le remplacement de ce gpe par un reste cyanoguanidine attracteur d'e- conduit à la « **cimétidine** »: 1<sup>er</sup> représentant des anti-H2 employé en thérapeutique



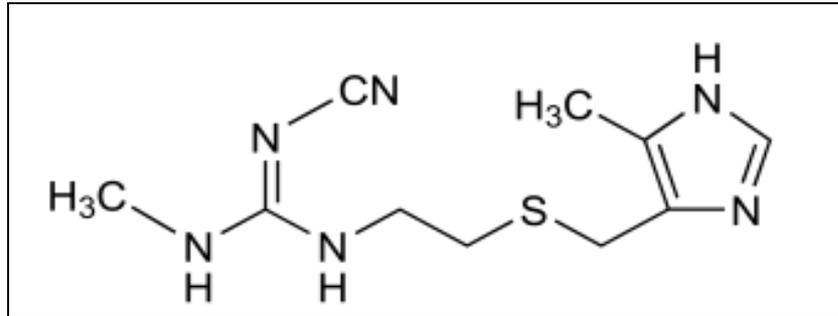
Des travaux ultérieurs ont montré que le noyau imidazole n'est pas indispensable à l'activité  $\longrightarrow$  cas de la **ranitidine** (noyau furanne) et de **la famotidine ou la nizatidine** (noyau thiazole)

# Cimétidine

## Structure

TAGAMET\*, EDALENE\*

(Liste II)



C'est 1 mdt chef de file

Activité: antihistaminique H2

Emploi: Reflux Gastro-Oesophagien, ulcère gastrique ou duodéal évolutif

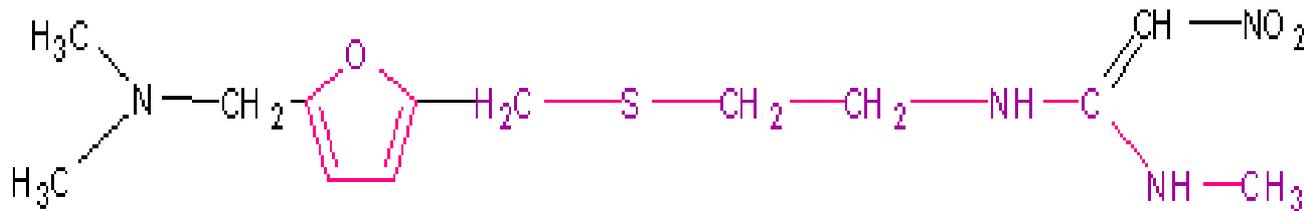
## Effets IIaires

Gynécomasties, galactorrhées, états cofusionnels,

Rare cas de bradycardie sinusale et hépatite

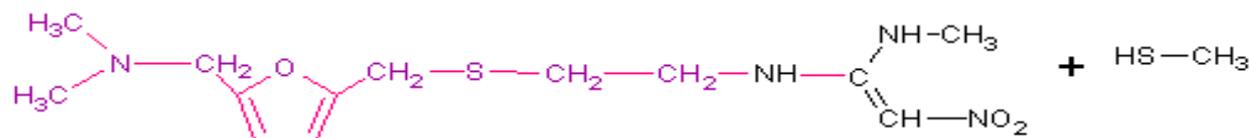
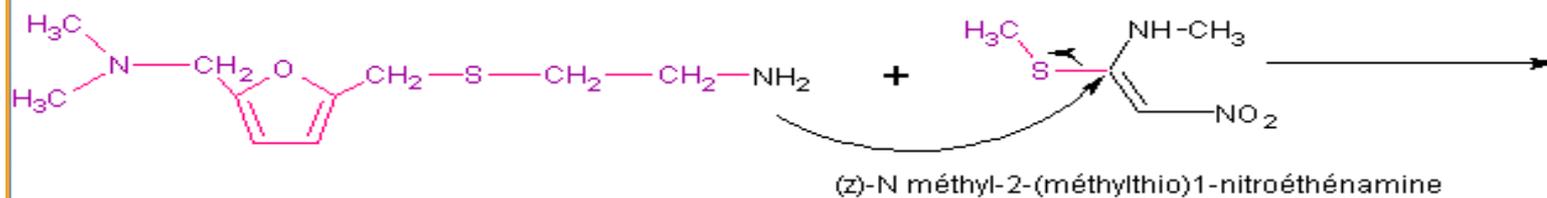
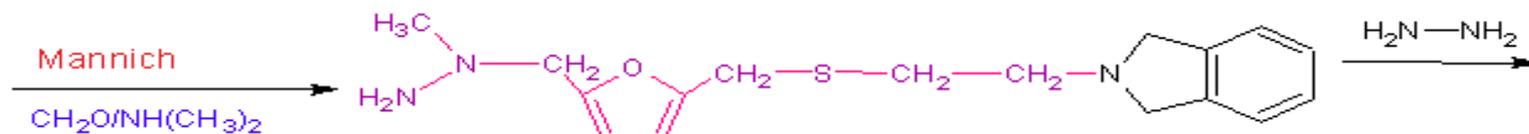
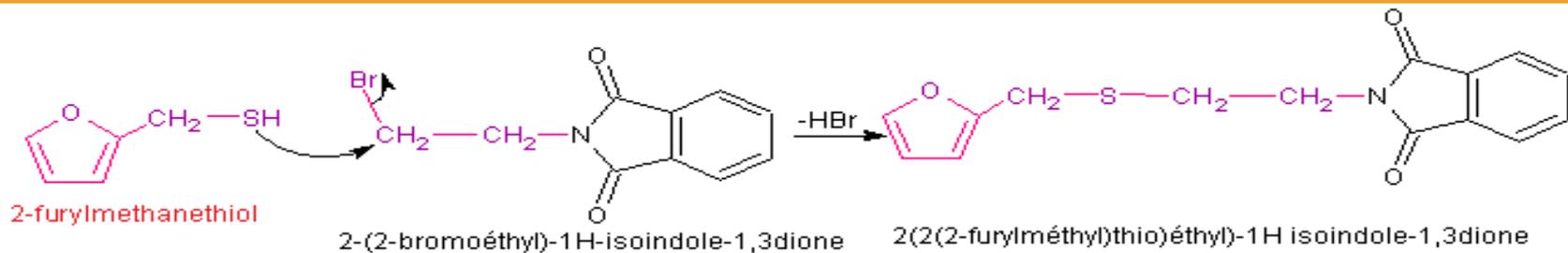
# Ranitidine

AZANTAC\*, RANIPLEX\* (liste II)



N-[ 2-((( 5-((diméthylamino)méthyl)furan- 2-yl)méthyl)thio)éthyl)

N'-méthyl- 2-nitroéthène- 1, 1-diamine



**ranitidine**

---

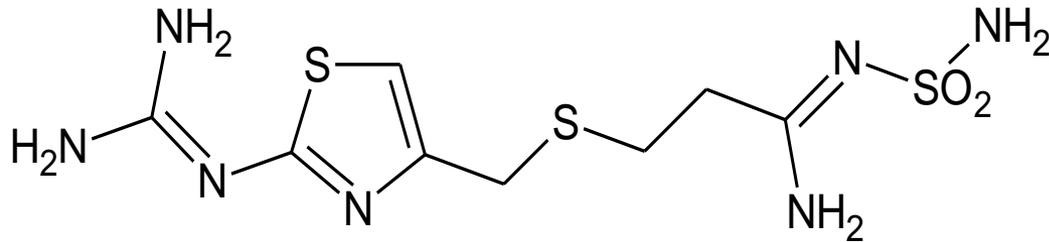
**Activité:** antihistaminique H2

**Emploi:** ulcère gastrique ou duodéal évolutif, oesophagite par RGO, syndrome de Zollinger-Ellison

**Effets IIaires** : douleurs musculaires, états confusionnels (sujets âgés, insuffisants rénaux)

# Famotidine

PEPDINE\*

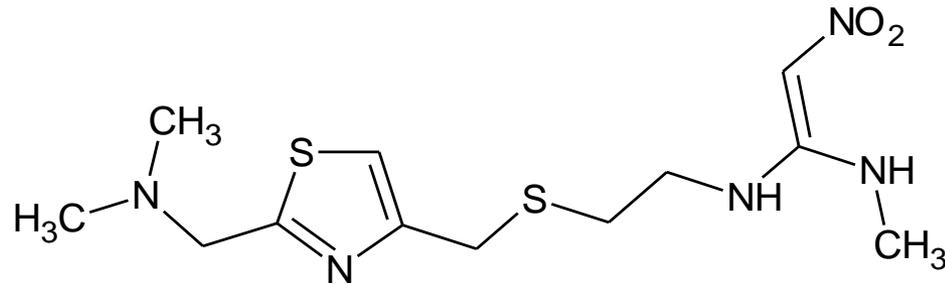


Activité: anti-H<sub>2</sub>

Emploi: ulcère gastrique ou duodéal évolutif, oesophagite par RGO, syndrome de Zollinger-Ellison.

# Nizatidine

NIZAXID\*



Biodisponibilité (per os) supérieure à 90% contre 50% pour la ranitidine, 70% pour la cimétidine

Emploi: mm indications que la cimétidine