

Faculté de Médecine de Batna  
Département de Pharmacie

Cours de chimie thérapeutique

# Les ANTIHIISTAMINIQUES

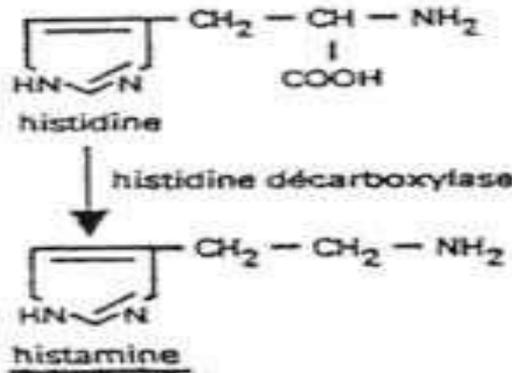
Dr AISSAOUI M.D.

## 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. 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.

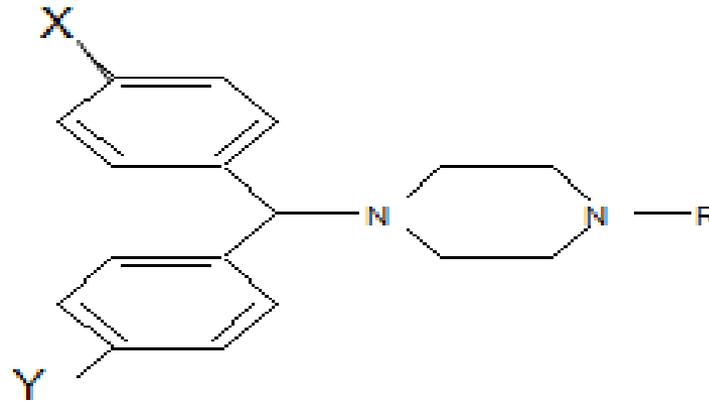
---

## I .1. 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...

# ANTI-HISTAMINIQUES

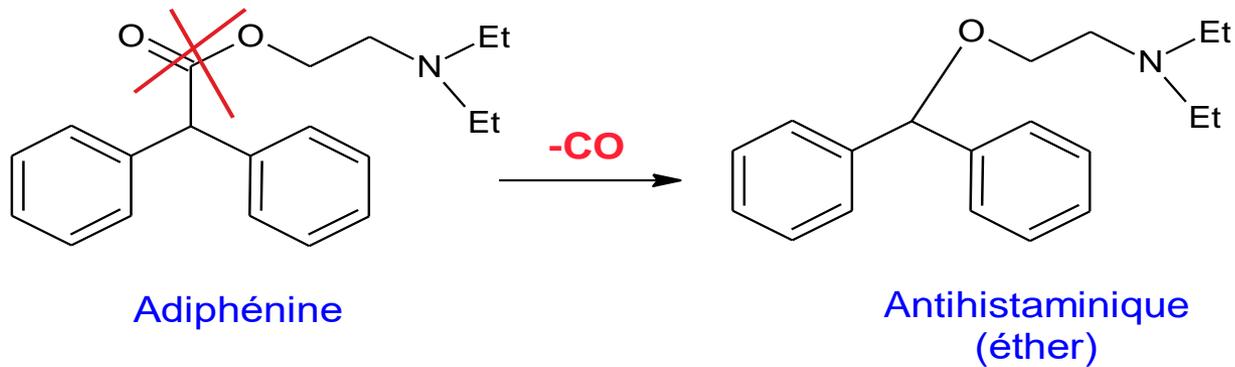
## A/ Série des cyclizines ou dérivés pipéraziniques



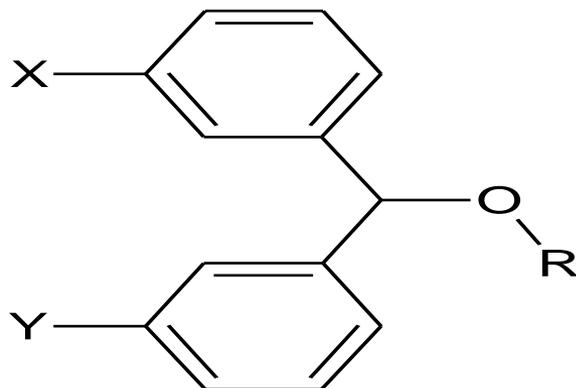
DCI	X	Y	R
Cyclizine (Marzine <sup>*</sup> )	H	H	CH <sub>3</sub>
<u>Hydroxyzine (Atarax<sup>*</sup>)</u>	Cl	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> OH

B/ Série du benzhydrol ou éthers

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



# ANTIHIISTAMINIQUES



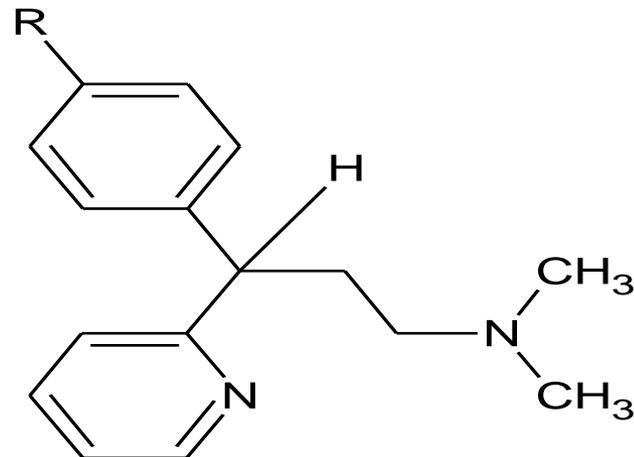
DCI	X	Y	R
<b>Diphénhydramine</b> Chlorhydrate=BENYLIN* Diacéfyllinate=NAUTAMINE*	H	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
<b>Clémastine</b> Fumarate=TAVEGYL*	H	H	

## C/.Série des dérivés du propylamine

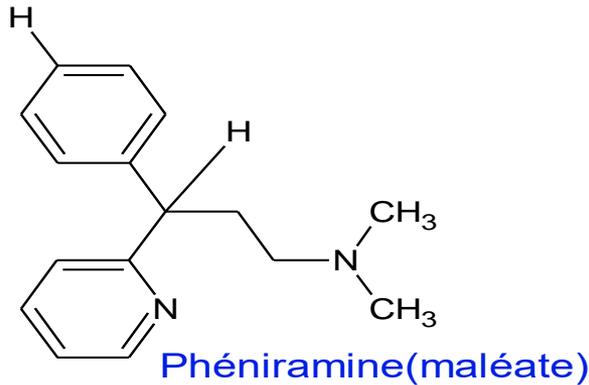
Ce sont les plus puissants des antagonistes H<sub>1</sub>.

- 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,

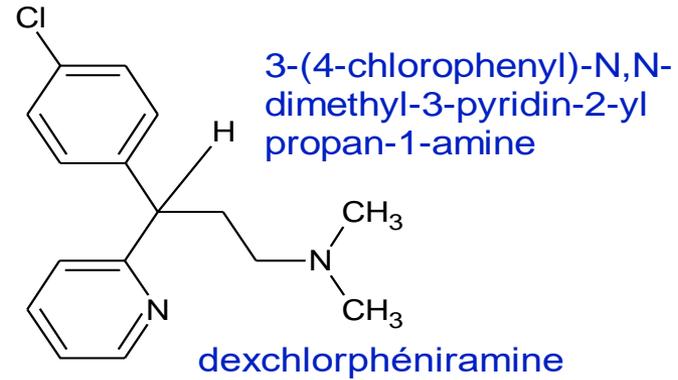
### Principaux dérivés de la phénylpropylamine



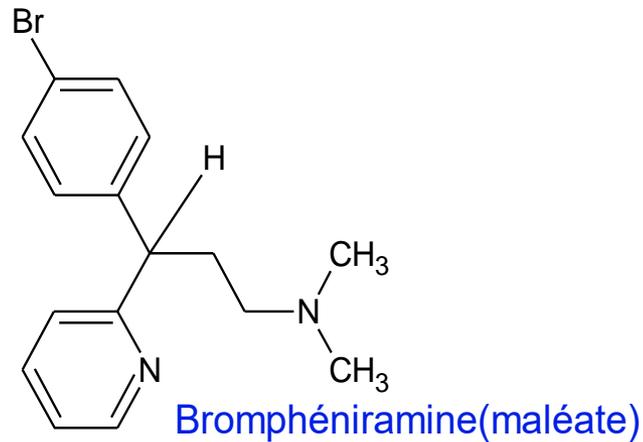
# ANTI-HISTAMINIQUES



TRIATUSSIL\*  
FERVEX\*



POLARAMINE\*  
CELESTAMINE\*



DIMEGAN\*

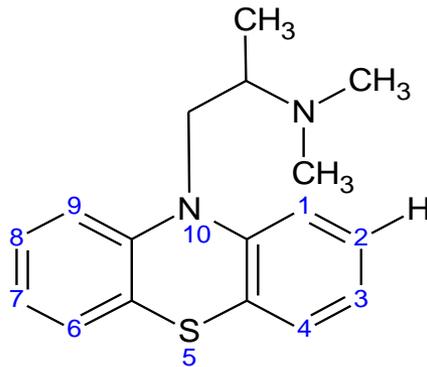
## \*Propriétés et usage thérapeutique

- 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

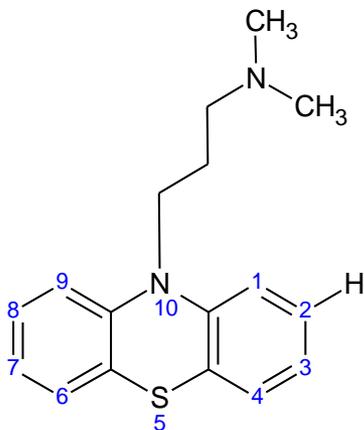
### A/ Phénothiazines à chaîne diméthylaminoéthyle:



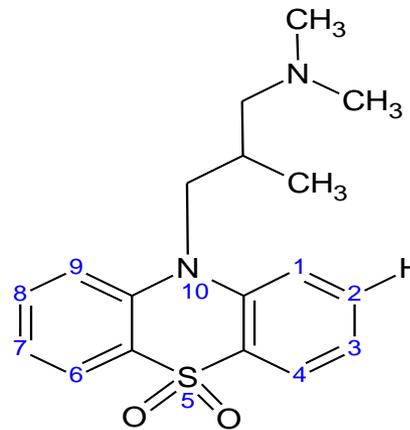
prométhazine  
PHENERGAN\*

*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,

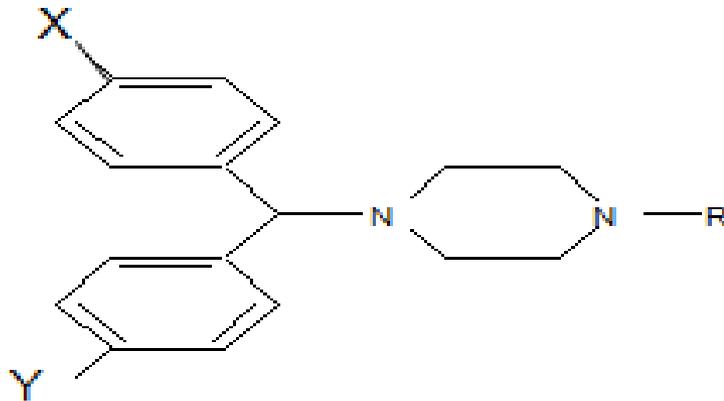
**Emploi:** antitussif (TOPLEXIL\*)

---

## I .1. 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



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

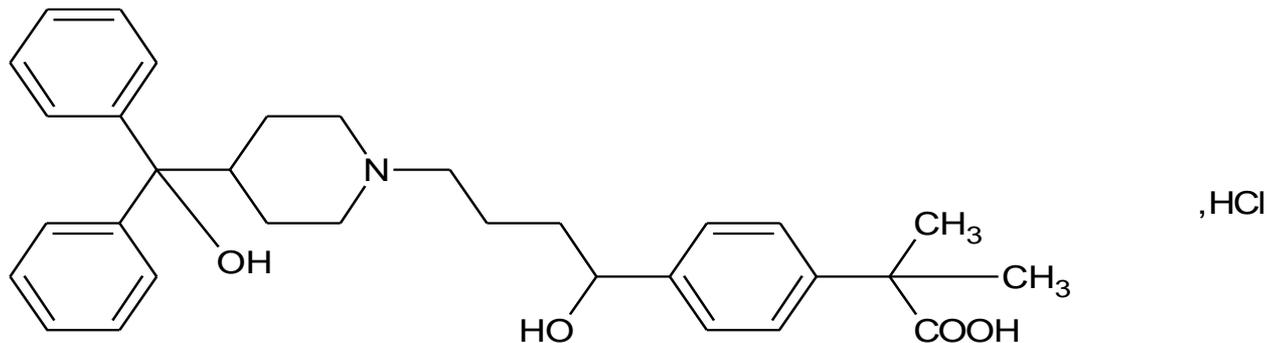
- ✘ Anti-H1 utilisé ds le traitement des rhinites et/ou conjonctivites allergiques et l'urticaire aigu localisé.

## B/ Dérivés pipéridiniques

### TERFÉNADINE (Teldane\*)

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

féxofénadine (Telfast\*) Utilisée ds le trt des rhinites allergiques



Terfénadine carboxylate

Chlorhydrate de fexofénadine

Telfast\*

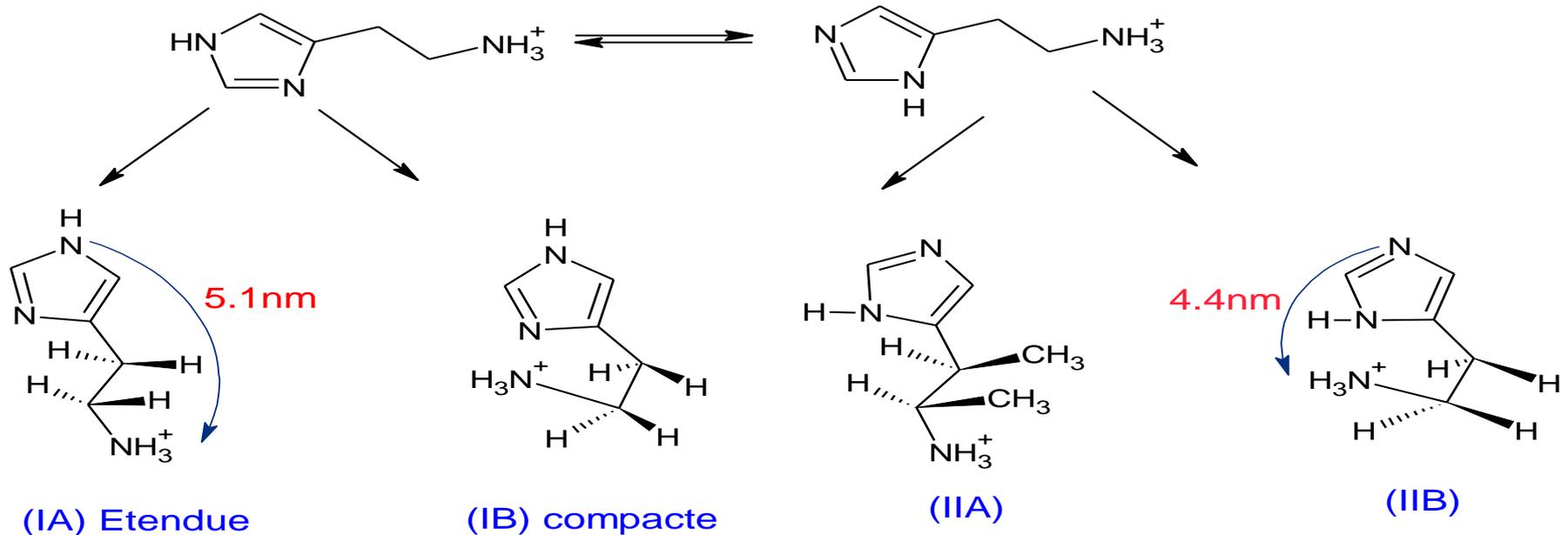
---

# I. 2. 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 ,

## I.2. 1. Histamine et ses formes cationiques:

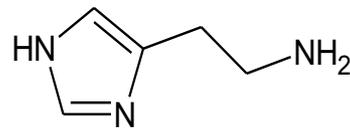


La fixation sur les RC-H1 nécessite la forme étendue (IA)

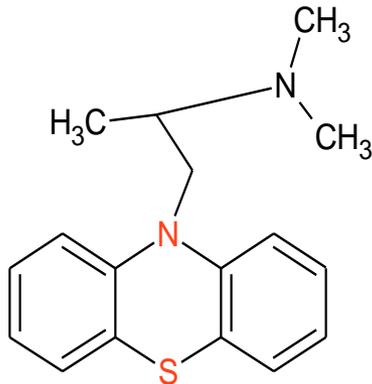
La fixation sur les RC-H2 nécessite la forme compacte (IIB)

## I. 2. 2. blocage des RC par les antagonistes

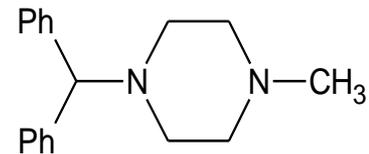
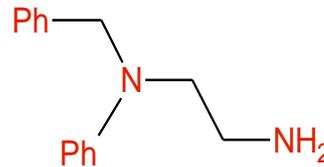
- L'analogie de structure pour certains antihistaminiques permet d'expliquer ce blocage



Histamine



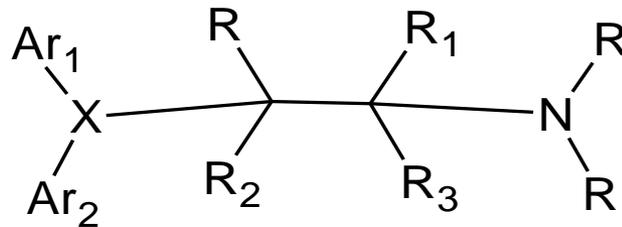
prométhazine



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

---

## **II. Les Antihistaminiques H2**

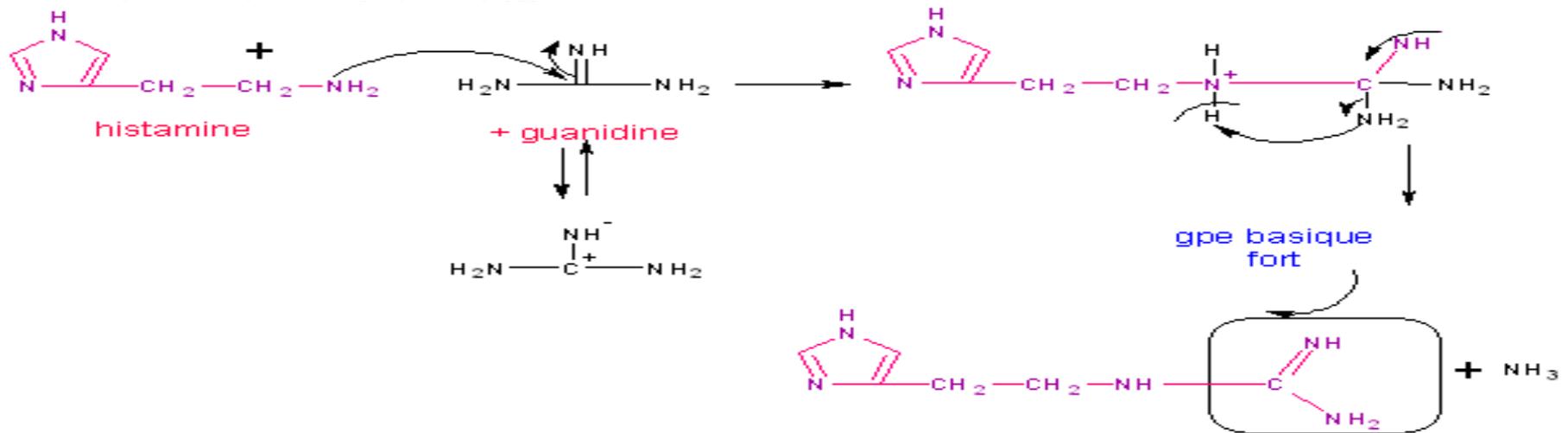
# INTRODUCTION

---

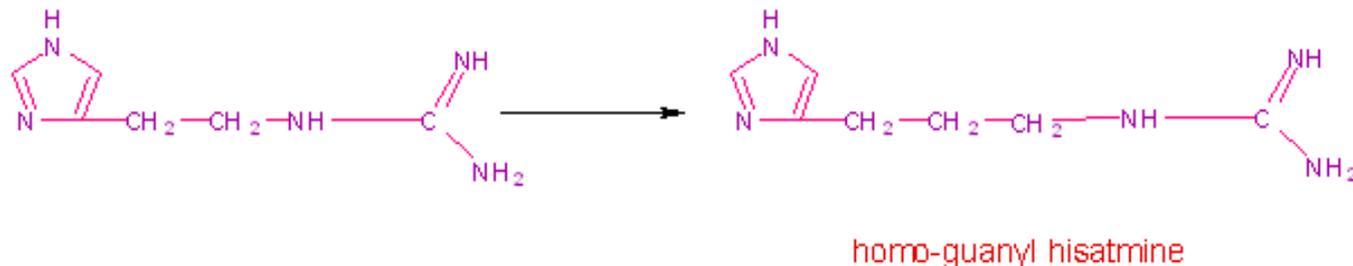
- ✗ L'ulcère gastrique est une pathologie qui résulte d'un déséquilibre entre la production acide par la paroi de l'estomac et la synthèse des facteurs protecteurs (mucus, bicarbonate.....).
- ✗ Le traitement médical de l'ulcère gastrique comporte donc deux volets:
  1. Renforcer les barrières de protection
  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

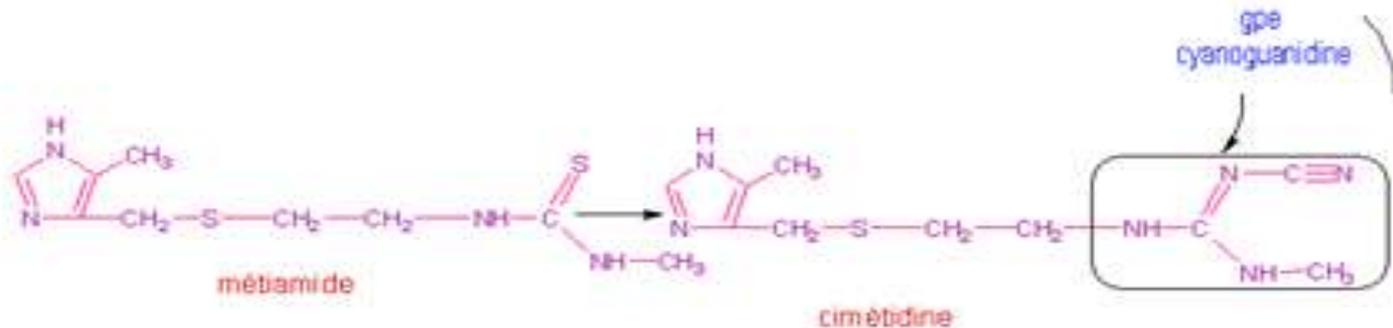


L'allongement de la chaine augmente l'activité tt en laissant persister quelques effets agonistes



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



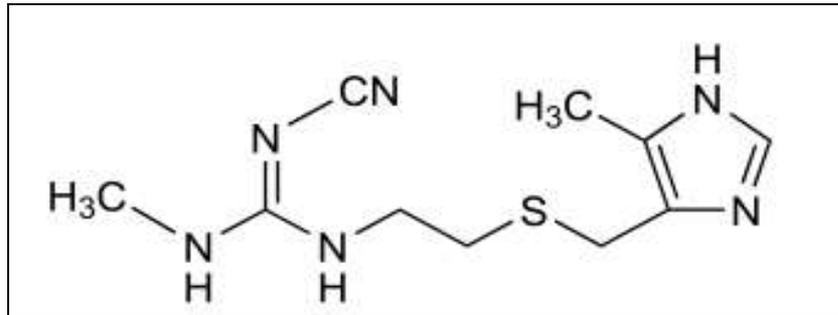
Des travaux ultérieurs ont montré que le noyau imidazole n'est pas indispensable à l'activité  $\longrightarrow$  cas de la **ranitidine** (noyau furanne) et de **la famotidine ou la nizatidine** (noyau thiazole)

# 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

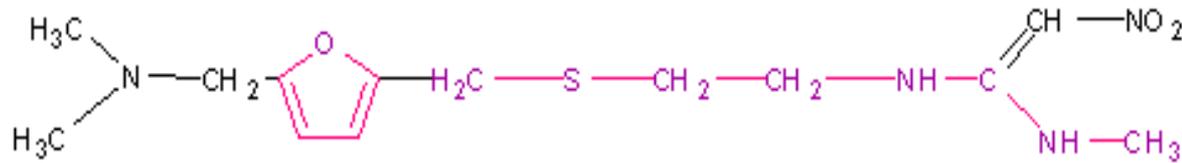
## Effets IIaires

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

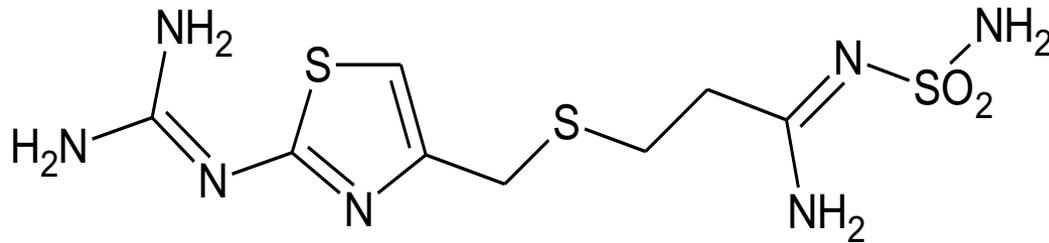
**Activité:** antihistaminique H<sub>2</sub>

**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-H2

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