

Faculté de Médecine de Batna
Département de Pharmacie

Cours de chimie thérapeutique

Les ANTIHIISTAMINIQUES

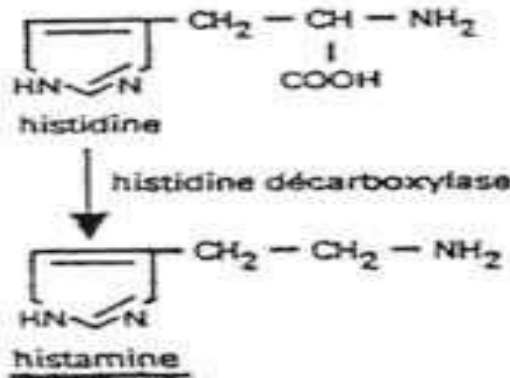
Dr AISSAOUI M.D.

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= β -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
<p>-Les 1ers connus, ϵ par FOURNEAU en 1937</p> <p>-Antagonistes compétitifs des RC Hist.</p> <p>-inhib. de manière compétitive les effets bronchiques et vasc. de l'histamine</p> <p>-traiter les allergies (rhinites, urticaire) et le mal de transport</p> <p>-ne s'opposent pas aux Réac. AC-Ag, ni à la libération de l'histamine</p>	<p>s'opposent aux effets stimulant de l'histamine sur:</p> <p>-la sécrétion chlorhydrique du suc gastrique,</p> <p>-le rythme et la fréquence cardiaque</p> <p>-Le relâchement de l'utérus</p>

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)

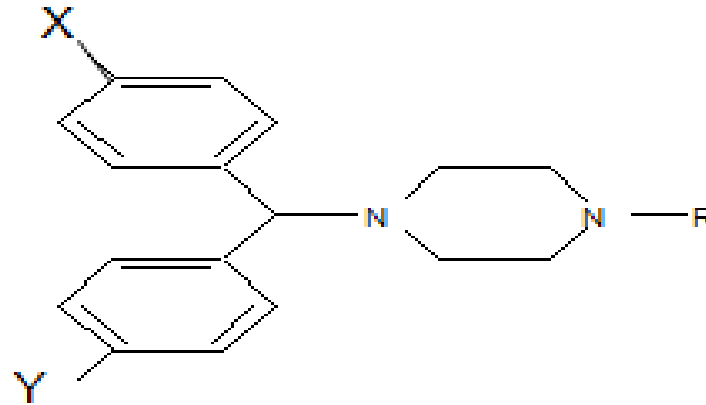
- × 1^{ère} génération : **Antihistaminiques anticholinergiques** qui bloquent aussi des récepteurs à l'acétylcholine (un autre médiateur chimique)
- × 2^{ème} génération : **Antihistaminiques non anticholinergiques** qui n'ont pas cette composante, et sont donc plus spécifiques des récepteurs H1.

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

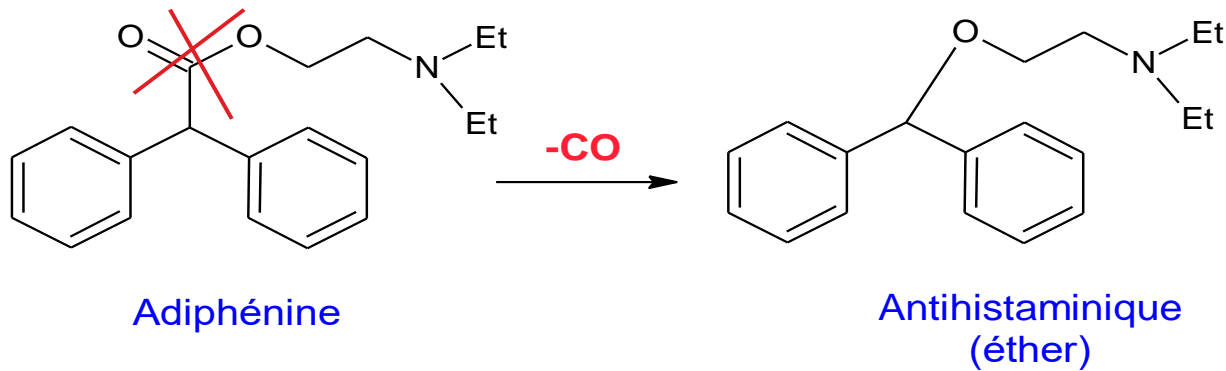
A/ Série des cyclizines ou dérivés pipéraziniques



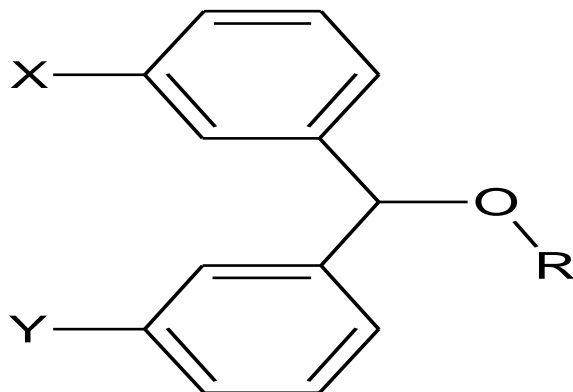
DCI	X	Y	R
Cyclizine (Marzine [*])	H	H	CH ₃
<u>Hydroxyzine (Atarax[*])</u>	Cl	H	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ OH

B/ Série du benzhydrol ou éthers

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



ANTIHIISTAMINIQUES



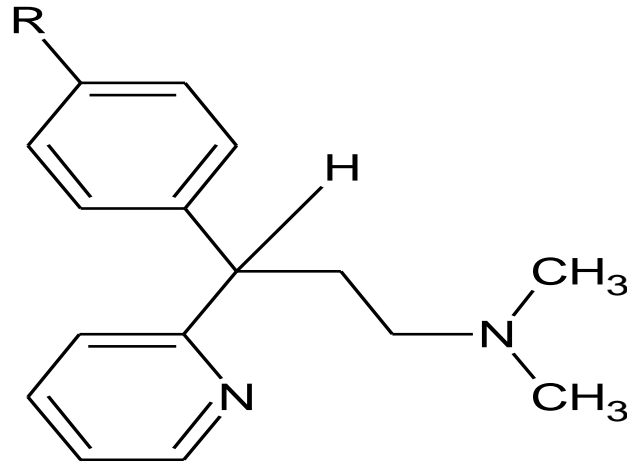
DCI	X	Y	R
Diphénhydramine Chlorhydrate=BENYLIN* Diacéfyllinate=NAUTAMINE*	H	H	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$
Clémastine Fumarate=TAVEGYL*	H	H	

C/.Série des dérivés du propylamine

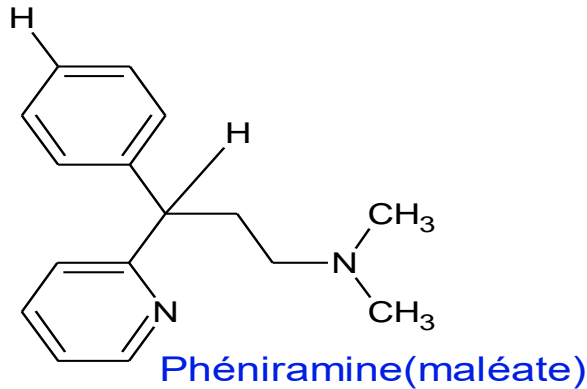
Ce sont les plus puissants des antagonistes H₁.

- 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,

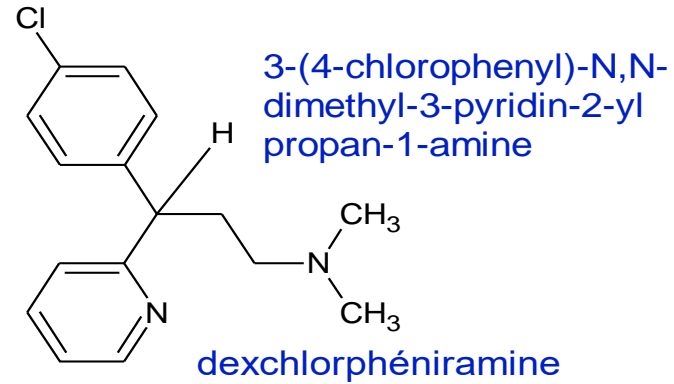
Principaux dérivés de la phénylpropylamine



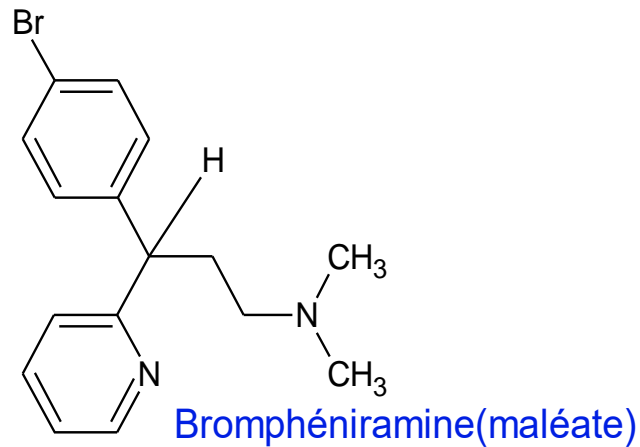
ANTI-HISTAMINIQUES



TRIATUSSIL*
FERVEX*



POLARAMINE*
CELESTAMINE*



DIMEGAN*

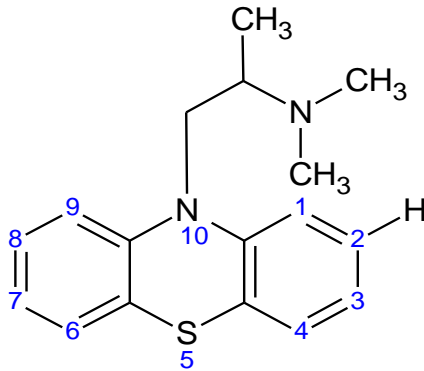
*Propriétés et usage thérapeutique

- 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

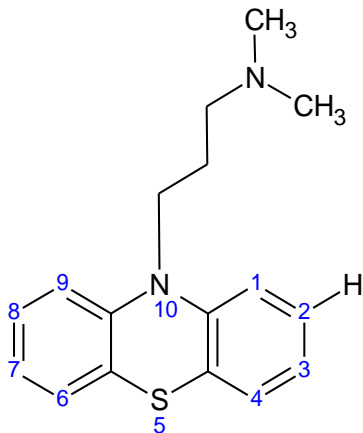
A/ Phénothiazines à chaîne diméthylaminoéthyle:



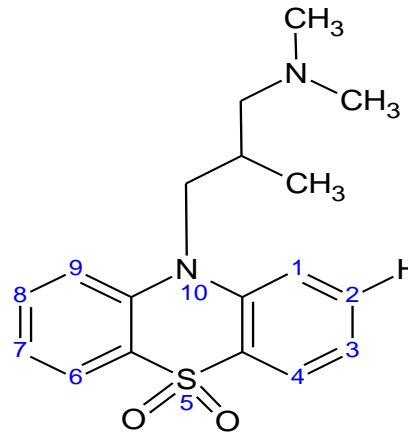
prométhazine
PHENERGAN*

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

Oxomémazine: (DOXERGAN*)

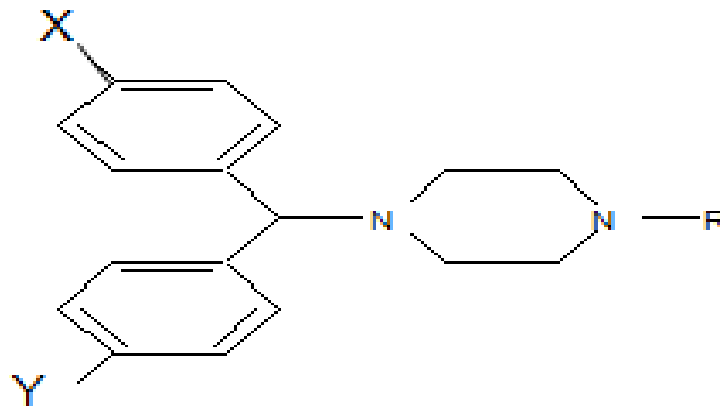
Activité: anti-H1, anticholinergique ayant des ptés anesthésiques locales, sédatif sur les douleurs du tractus digestif, sur la toux et sur les insomnies,

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</u> (Zyrtec*, Virlix*)	Cl	H	-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -COOH

*usage thérapeutique

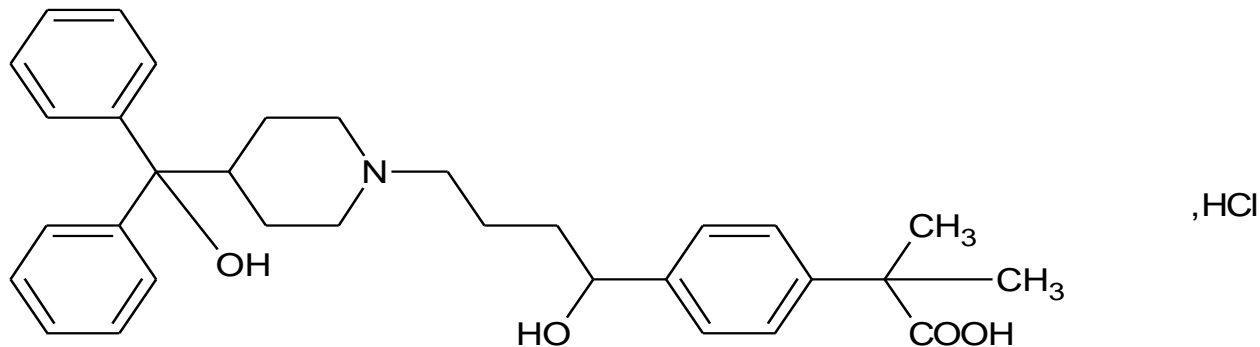
- ✘ Anti-H1 utilisé ds le traitement des rhinites et/ou conjonctivites allergiques et l'urticaire aigu localisé.

B/ Dérivés pipéridiniques

TERFÉNADINE (Teldane*)

Anti-H1 de 2^{ème} génération
(dérivés pipéridiniques)

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



Terfénadine carboxylate

Chlorhydrate de fexofénadine

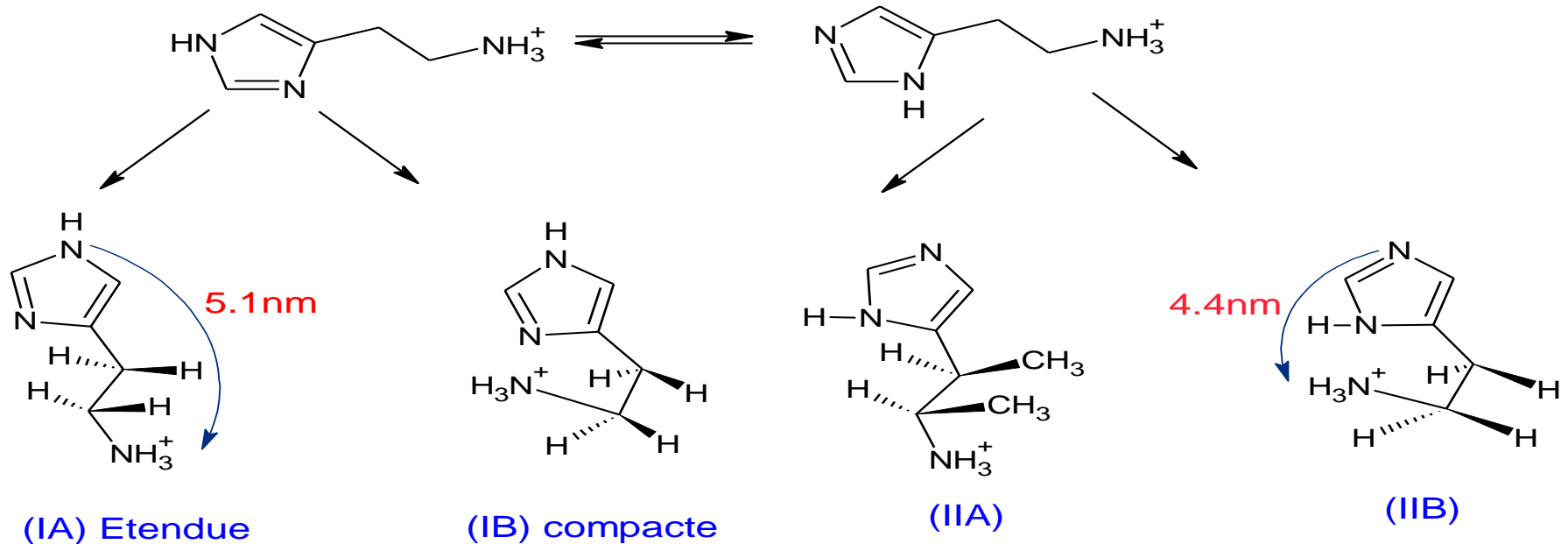
Telfast*

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:

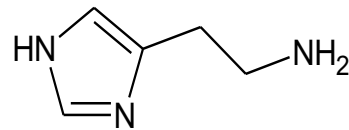


La fixation sur les RC-H1 nécessite la forme étendue(IA)

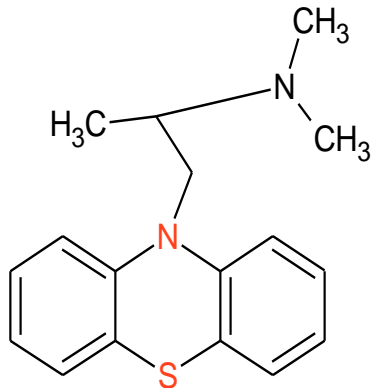
La fixation sur les RC-H2 nécessite la forme compacte(IIB)

I. 2. 2. blochage des RC par les antagonistes

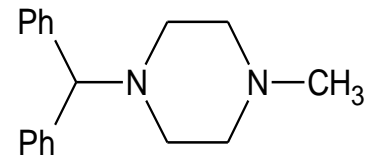
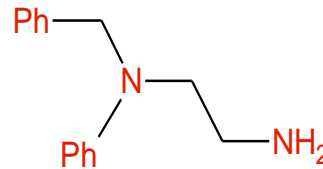
- L'analogie de structure pour certains anti-histaminiques permet d'expliquer ce blocage



Histamine



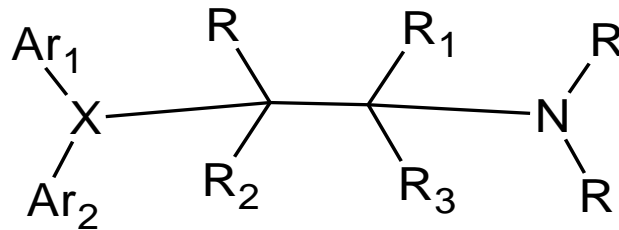
prométhazine



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 β aminoéthyle

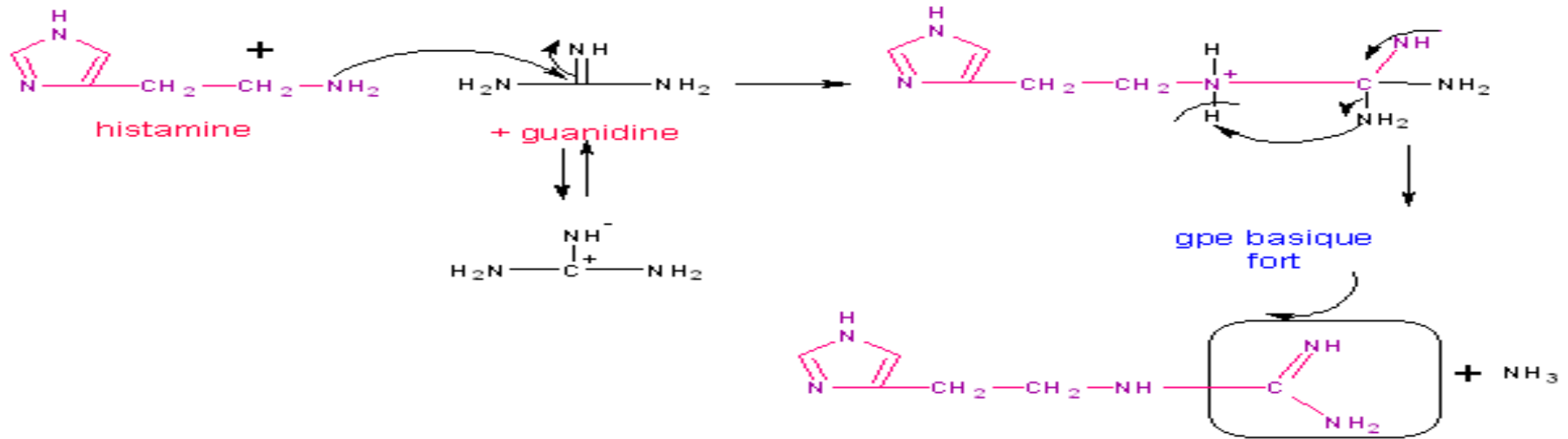
II. Les Antihistaminiques H2

INTRODUCTION

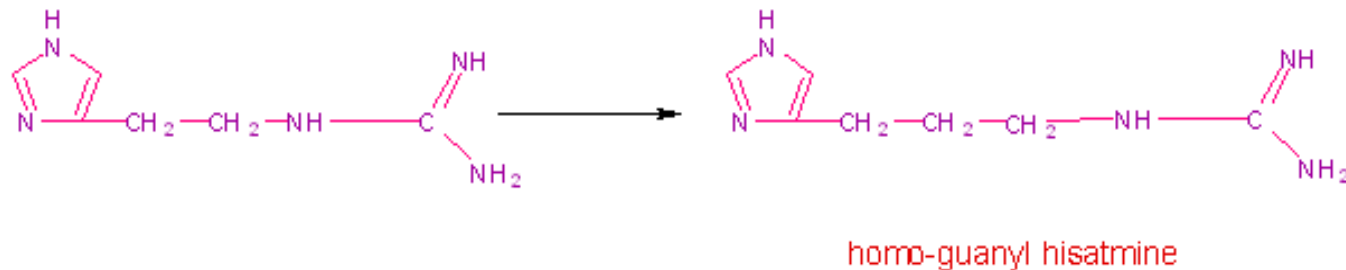
- ✗ L'ulcère gastrique est une pathologie qui résulte d'un déséquilibre entre la production acide par la paroi de l'estomac et la synthèse des facteurs protecteurs (mucus, bicarbonate.....).
- ✗ Le traitement médical de l'ulcère gastrique comporte donc deux volets:
 1. Renforcer les barrières de protection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

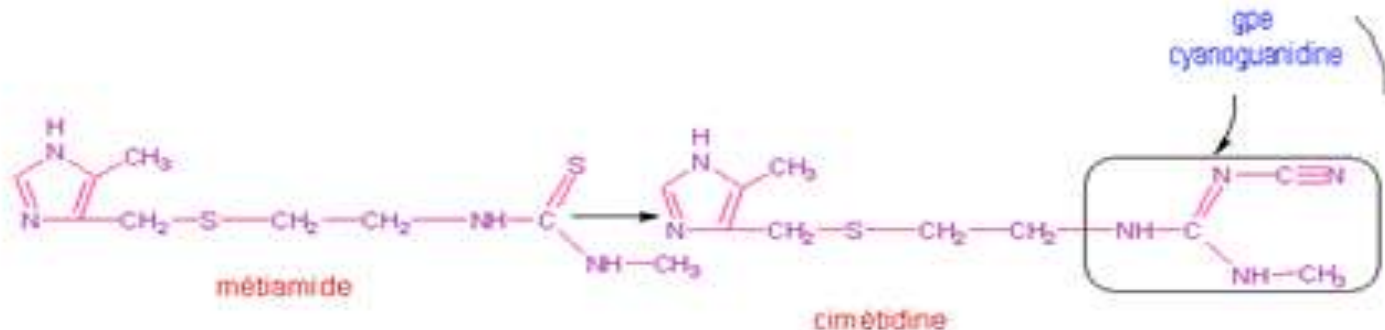


L'allongement de la chaine augmente l'activité tt en laissant persister quelques effets agonistes



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^{er} représentant des anti-H2 employé en thérapeutique



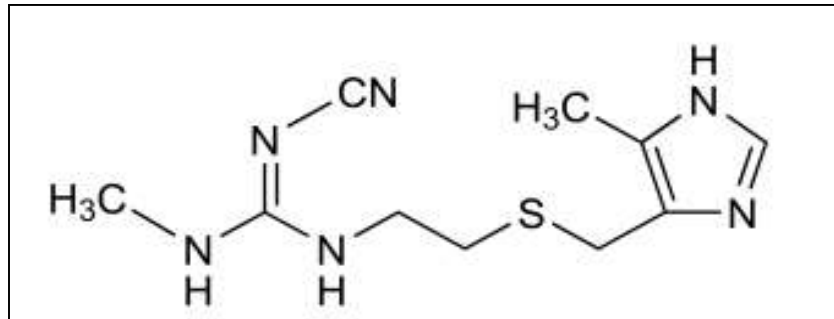
Des travaux ultérieurs ont montré que le noyau imidazole n'est pas indispensable à l'activité \longrightarrow cas de la **ranitidine** (noyau furanne) et de **la famotidine ou la nizatidine** (noyau thiazole)

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

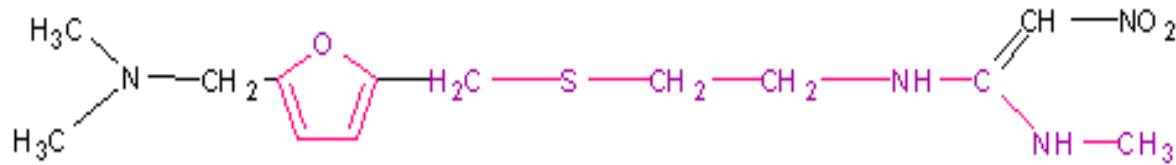
Effets IIaires

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

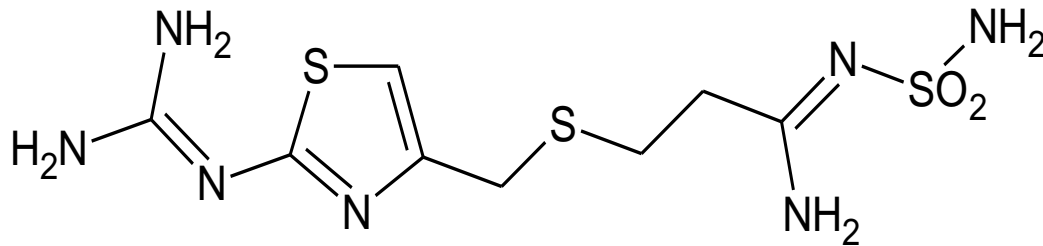
Activité: antihistaminique H₂

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-H₂

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