

Antihistaminiques H1 et H2

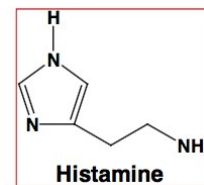
Ne lui intéressent que peu dans le cadre de l'examen, mais on va voir les antiH2 utilisé comme antiulcéreux et ça c'est très important.
Elle va nous montrer les différents de structure en antiH1 et antiH2.

De base, **Histamine** = squelette imidazole suivi de 2 carbones et un NH₂

Elle est formé dans l'organisme par **décarboxylation à partir de l'histidine**, produite dans de nombreux tissus, et libéré, et rapidement inactivée.

Les récepteurs : on s'intéresse aux H1 et H2, ils sont tous couplés aux protéines G.

- H1 couplé à Gq → PLP, IP3 et Ca au niveau des c. des muscles lisses → dans réactions allergiques (contraction bronchiques et intestinale, vasoD vasculaire, et aug perméabilité).
- les antagonistes seront antiallergiques
- H2 couplé à Gs → AC, AMPc**, PKA, au niveau des cellules pariétales gastriques → sécrétion d'acide gastriques (HCL)
 - les antagonistes vont empêcher la sécrétion d'acide gastriques = antiulcéreux.

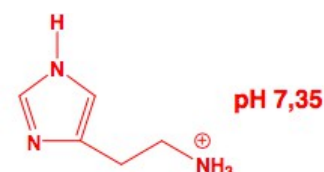


Relations entre les conformations de l'histamine et les structures des antihistaminiques

Histamine : elle a 3 azote, et 2 pKa → pKa2 = 9,4 du à l'amine primaire, et pKa1 = 5,8 du à l'azote avec un doublet libre du cycle. Donc à pH 7,35, seul l'azote primaire est protoné.

Sa métabolisation est par méthylation de l'azote N1, puis désamination de l'azote primaire en acide carboxylique.

Deux conformation de l'histamine :



Déployée active les rc H1	- NH₃⁺ permet la fixation sur le rc par interaction ionique, et l'imidazole hydrophobe → active le rc → Modélisation des antiH1 : chaîne protonée pour fixation = pour que le rc reconnaisse le ligand - et au lieu de mettre un noyau hydrophile, on va mettre un noyau lipophile (1 voir plusieurs aromatiques) = pour pas qu'il y ait d'activation du rc. Interaction avec le rc : - NH₃⁺ sur Aspartate via l. ionique - imidazole fait l. hydrophobe avec Phe - et l. hydrogène avec Asparagine	Pas activation noyau lipophile chaîne protonable
Repliée active les rc H2	= l'azote primaire protoné se rapproche du noyau imidazole par l. hydrogène → fixation sur le rc grâce à imidazole, et activation par l'azote replié. → Modélisation : - fixation sur le rc par un noyau comme l'imidazole, hydrophile - mais suivi par chaîne plus longue - on veut pas activer le rc : il faut une chaîne non protonable, avec un N non protonable au pH physiologique, pour qu'il y ait blocage du récepteur.	Pas d'activation noyau hydrophile chaîne non protonable

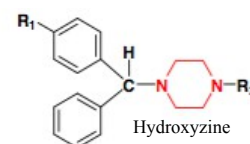
Inhibiteurs compétitifs réversibles de l'interaction de l'histamine avec les R H1

Deux grandes générations :

- les anticholinergiques (aura pas mal d'EI dont sédation)
- les non-anticholinergiques (moins d'EI : c'est ceux qu'on utilise actuellement)

Les composés anticholinergiques

- Ethanolamines** : Comme Diphényldramine (Ar)_n-O-CH₂-CH₂-amine tertiaire. => **antimuscarinique ++**
- Alkylamines** => **parmi les plus puissants antiH1, parfois sédation**
- Cyclizones comme Hydroxyzine** : pipérazine (qu'on retrouve dans la 1^e génération)
=> **dépression SNC ++**
Pour cétirizine de 2^e G en R₂ en aura un acide carboxylique : on rend la molécule hydrophile, pour qu'il ne passe la BHE et ne vont pas exercer d'effet sédatif au niveau du SNC
- Piperidines** : 2 Ar, un noyau avec N => anxiolytiques sédatifs, passent bien la BHE.



Les non cholinergiques : « **nonsédatifs** » → Cétirizine ...

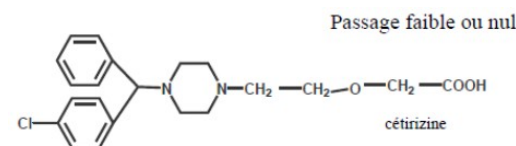
Actions pharmacologiques identiques pour ts les antiH1

- *Muscle lisse : sur contraction muscle lisse respiratoire = Inhibe vasoconstriction
- *Perméabilité capillaire : augmentation perm capillaire apportée par histamine
- *Hypersensibilité immédiate : anaphylaxie et allergie
- *SNC
 - antiH1 IG : + sur le SNC avec ph de sédation (Éthanolamines sédation ++)
 - antiH1 IIG : doses thérap ne passe pas BHE
- *Anticholinergiques : surtout pour les 1^{er} génération

EI : sédation pour le 1^{er}G, perte d'appétit/vomissement/diarrhée, sécheresse de la bouche et voies respiratoire pour 1^{er} G.

CI : femme enceinte (passent HBE, et certains sont tératogènes).

En gros osez, on apprend que déployé replié.



=> Antiulcéreux

Généralités: En 1977 nouveaux médicaments les anti H2, et quelques années après les inhibiteurs de la pompe à proton, et en parallèle découverte de *helicobacter pylori*.

Ulcérogenèse : déséquilibre en les facteurs agressant la muqueuse gastrique et la capacité de défense des muqueuses.

Normalement la muqueuse gastrique **résiste à l'agression acide**, par formation de la **barrière muqueuse = film de mucus + sécrétion de bicarbonates** => **Ph neutre à la surface de la cellule.**

Les médicaments :

- pour obtenir une cicatrisation rapide
- diminuer le risque de complication : hémorragies ..
- diminuer la fréquence des récives

4 grands types de maladies ulcéreuses : ulcère gastrique, ulcère duodénal (+ fréquent ne cancérise jamais), syndrome de Zollinger-Ellison (très grave : tumeur svt maligne), et oesophagite par reflux gastro-oesophagien RGO.

Avant de commencer un traitement on s'assure du diagnostic par endoscopie.

Mécanisme de la sécrétion acide de l'estomac : sous la dépendance de celles pariétale, avec 3 étapes :

1. sur les cellules au niveau basal il y a des **rc spécifiques : cholinergiques, H2, et à la gastrine,**
2. qui quand activée **donnent des 2nd messagers : Ca²⁺ et AMPc,**
3. qui vont **agir au niveau d'une enzyme : la H⁺/K⁺ ATPase, qui excrète un H⁺ et fait rentrer un K⁺ dans la cellule.**

→ il y a des Rc aux prostaglandines : qui vont inhiber la formation d'AMPc = inhibe sécrétion de protons = effet cytoprotecteur.

Moyens thérapeutiques :

- antiacide neutralisant et topiques
- **antisécrétoires** : inhibiteurs des rc de la cellule pariétale
 - antagonistes des rc H2

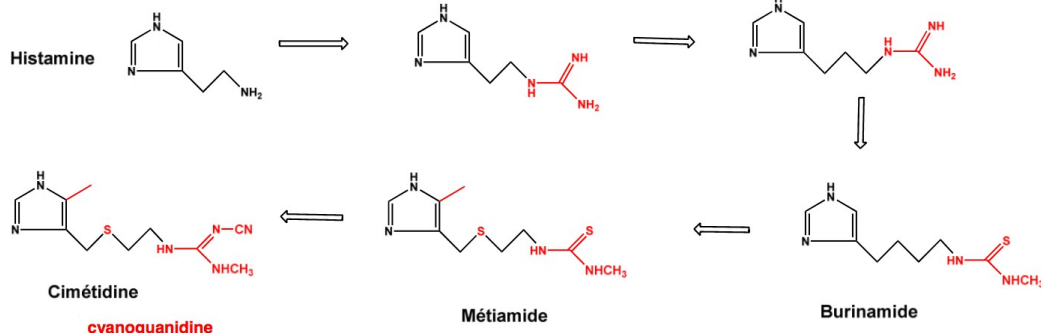
Savoir les généralités sur histamine, et les conformation replié/non repliée.

Sur H2 agit en position repliée (se fixe par noyau imidazole, et activé par ammonium)

Quand on cherche anti-H2 : on garde noyau hydrophile (pour la fixation au rc), mais on veut pas d'activation du rc → on va mettre chaîne intermédiaire plus longue, avec un azote non protonable au pH physiologique.
- inhibiteurs de la pompe à protons
- cytoprotecteurs : prostaglandines

I- Antisécrétoires ++ : AntiH2 et inhibiteurs de la pompe à protons

A- Les antiH2.

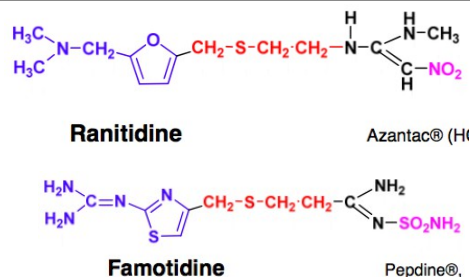


Développement des recherche : on part de l'histamine, et le 1er antiH2 commercialisé c'est la ciméditidine (on a gardé l'imidazole, on a allongé la chaîne, et au bout cyano-guanidine, cyano très attracteur et les azote ne seront plus basiques)

Obtention du burinamide	- amine primaire remplacé par guanidine (→ composé agoniste partiel), lui même remplacé par groupe polaire, mais non ionisable au pH physiologique : on a mis un thio-urée ($C=S-NH-NH-CH_3$) - allongement de la chaîne (aug distance entre imizadole et tete) => Antagoniste, mais peu actif par voie orale chez l'homme
Passage au métiamide	- introduction d'un méthyl en 5 sur imidazole : → encombrement stérique et favorise repliement de la chaîne => aug la spécificité pour les rch2. - remplacement d'un CH2 par un souffre sur la chaîne : souffre attracteur → répartition électronique similaire à celle de l'histamine au niveau des deux azotes de l'imidazole, et encore plus dim la basicité des N de tete. => plus actif, mais a une toxicité, du à la thio-urée
Passage à la cimétidine	- on remplace la thio-urée par groupe cyano-guanidine => antiH2 efficace et sans toxicité.

Plus tard sur le meme modèle

- ranitidine (savoir structure ce serait bien)
- aminofurane + nitroamidine = tête polaire avec azote non basique
- famotidine : thiazole + sulfamidoamine (en rose SO₂NH₂)
- Nizatidine : thiazole + nitroamidine



Carac ph-ch : pour le dosage

- soit dosage UV (car on a des noyaux Ar)
- soit pour ranitidine il y a azote basique (on pourra doser le HCl par la soude NaOH).

Activité : antagoniste compétitif réversible de H₂.

Indication : ulcère duodénal +++, ulcère gastrique ..

Adm : orale la plus usuelle (Famotidine a l'activité la plus importante)

EI : cimétidine entraîne des troubles neuropsychiques (confusion, vertiges), troubles cutanée, et endocriniens (bcp plus rare avec les autres anti-H₂), troubles hématologiques, bradycardie (effet antiH₂ sur le cœur), et ralenti le catabolisme hépatiques des médicaments (inhibe CYP450 : effet relié à l'imidazole → risque de surdosage).

Pour les autres bcp moins d'EI.

Savoir l'évolution de l'histamine à la cimétidine et aux autres anti-H₂.

B-Inhibiteurs de la pompe à proton, chef de file = oméprazole.

Bloquent en aval la production d'HCl, par inhibition irréversible et totale ! (il y a formation d'une liaison covalente).

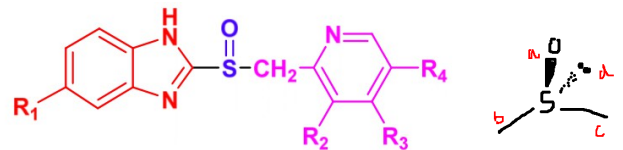
Structure générale à savoir <3

- en rouge un benzimidazole, en bleu sulfoxyde, rose méthylpyridine

=> Différentes molécules :

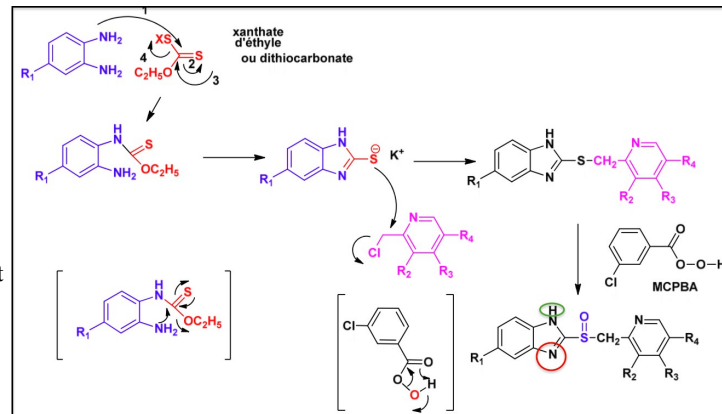
- oméprazole (mélange commercialisé racémique)
- ésoméprazole (que S)

Il y a une chiralité due au sulfoxyde : l'enantiomère S est actif.



Préparation à savoir :

1. Obtention benzimidazole
2. SN benzimidazolé relié à soufre, en face on lui met Cl-CH₂-pyridine et on fait SN,
3. puis **transformation soufre en sulfoxyde** par acide méthachloroperoxybenzoïque (MCPBA) : un de ses oxygène sera transféré sur le soufre.
 - R non actif, et SO₂ non plus.



Propriétés ph-ch :

- l'imidazole : c'est le N en bas qui est basique (le doublet du haut se rabat vers le bas → N-)
- Sulfoxyde très électro attracteur et H très acide : on va pouvoir faire des sels de sodium

Impureté : recherche de soufre et sulfone inactif

Dosage : NaOH dans EtOH.

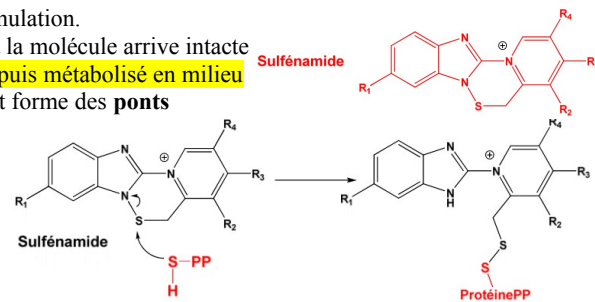
Mécanisme d'action : inhibition de la pompe à proton, quelque soit la nature de la stimulation.

Ce sont des pro-drogue **administré sous forme de granules gastro résistants**, pour la la molécule arrive intacte dans l'intestin grêle, puis dans le sang, et s'**accumuler d'abord dans cellules gastriques, puis métabolisé en milieu actif : le sulfénamide**, qui réagit avec des cystéines (CH₂-SH) de la pompe a proton et forme des ponts

disulfure → inhibe totalement et irréversiblement la pompe.

- A pH acide il y a transposition, azote le plus acide la pyridine est protoné → l. hydrogène avec l'azote faiblement basique, puis donne le sulfénamide (savoir reconnaître la structure).
- Le sulfénamide va réagir avec les SH des cystéines de la pompe => liaison covalente, pont disulfure => réduction de 90% de la sécrétion acide.

Agit rapidement et agit encore au bout de 24h : 1 prise par jour.



Indication :

1. ulcère gastrique ou duodénal : cicatrisation de +de 30% par rapport à cimétidine, mais taux de rechute identique.
 - limiter le traitement à 4-6 semaines
2. Autres : oesophagite et syndrome de Z-E, traitement des liaison induites par AINS pdt thérapies antirhumatismales de longue durée.

EI mineurs, mais CI car bloque les CYP450.

II- Elimination d'Helicobacter pylori (bactérie G-)

90% des sujets atteints ont des anticorps contre HP, et l'éradication pourrait permettre une guérison clinique (HP est un des facteurs de rechute les + importants)

Trithérapie : 1 antiscrétoire et 2 antibiotiques (car il y a des résistances rapides).

III- Analogues de Prostaglandines

La PGE (et son analogue de synthèse le misoprostol) est intéressante car a des effets cytoprotecteurs et antiscrétoires.

Adm par vo.

Médicaments du diabète de type II

Diabète II, gras, maladie très importante en France et dans le monde.

C'est une priorité de santé publique avec des complications :

- microvasculaires : rétinopathies, neuropathies et néphropathies => 1^{ere} cause de cécité et IR terminale.
- et macrovasculaires : lésions neurologiques, lésions vasculaires périphériques, infarctus du myocarde, AVC.

Il associé 2 anomalies métaboliques :

- une **insulinopénie** : dim sécrétion de l'insuline
- associé à **insulinorésistance** : dim des effets de l'insuline.

Définition du diabète : **hyperglycémie à jeun > 1,26 g/l (7 mmol/l) à 2 reprises (N < 1 g/l).**

→ Seuil à partir duquel apparaissent les complications microvasculaires

On peut mesurer l'HbA1c : reflète l'imprégnation glycémique au cours des 3 mois précédant le dosage. La durée de vie des GR c'est 120 jours, et il y a fixation d'oses sur les fn aminées (sur la valine Nterm des chaînes B). Le but c'est la maintenir inférieure à 6,5%

Action hypoglycémiante de l'insuline :

- au niveau du foie : inhibe la production hépatique de glucose (dim glycogénolyse et glucogénogenèse), et favorise entrée du glc dans le foie
- au niveau du muscle : favorise l'entrée, et inhibe le flux de précurseur de la néoglucogenèse vers le foie
- TA : favoriser entrée, et inhibe le flux de précurseurs et de substrat pour la néoglucogenèse vers le foie.

Le traitement du DTII: d'abord un régime, ensuite des antidiabétiques oraux, et enfin l'insuline.

I- les Antidiabétiques oraux :

→ **biguanides** : metformine !! diminue la néoglucogenèse hépatiques

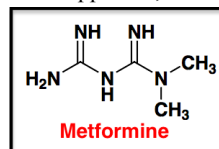
→ **Les insulinosécréteurs** : Sulfamides hypoglycémiant d'action longue, et Glinides d'action rapide et brève

→ Autres : Inhibiteurs des α -glucosidase intestinale (ralentissement de l'absorption digestive de glucides), Les incrétines (favorisent la sécrétion d'insuline), Thiazolidinediones ou glitazone (diminuent l'insulino résistance : supprimés, car efficacité moindre, et EI graves et nombreux.)

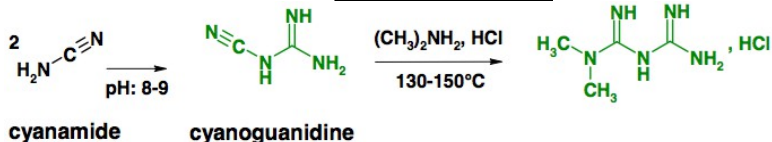
A- Biguanides

Structure : deux guanidines avec un NH au moins au niveau de la jonction.

Aujourd'hui on a que la **metformine** (glucophage®)



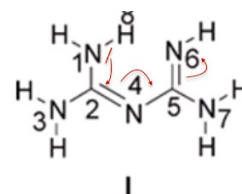
Synthèse : on fait réagir deux molécules de cyanamide, d+ sur d- → cyanoguanidine, qu'on fait réagir avec diméthylamine.



En fait il y a une forme tautomère

- la plus stable = sans H sur N central => forte conjugaison, l. hydrogène entre N1 et N6, plus plane, et quand il y a protonation il y a stabilité
- pas de conjugaison, et pas de l/ hydrogène.

N6 basique (via le rabat du double de N1) avec pK de 11,5



Propriétés ph-ch

- sur le N basique on peut faire des sels
- caractère hydrophile (logP < 0)
- dosage : du chlorhydrate (protométrie dans acide formique HCOOH)
 - à partir de l'acide formique on forme HCOO-, base qu'on va titrer par HClO4.

Mécanisme d'action : il est normoglycémiant (pas de risque d'hypoglycémie)

→ diminue néoglucogenèse hépatique, et améliore l'utilisation périphérique du glucose.

La Metformine entre par OCT1 dans l'hépatocyte, et va agir sur la mitochondrie (inhibe la complexe I de la chaîne respiratoire) → entraîne une diminution de l'ATP et augmentation de l'AMP :

- or la néoglucogenèse demande bcp d'ATP : d'ou inhibition
- Accumulation d'AMP
 - et **inhibe l'activité de la Fructose 1,6 biphosphatase par régulation allostérique**
 - et **inhibe l'adénylate cyclase** (activée par le glucagon : hormone hyperglycémiant) : inhibe néoglucogenèse

=> inhibe production du glucose par le foie.

Diminue la glycémie de 25-30% chez 80% des patients + perte/stabilisation du poids des patients.

EI : risque d'acidose lactique (via augmentation de la glycolyse anaérobie), troubles digestifs fréquents

CI : grossesse, I cardiaque, I respiratoire

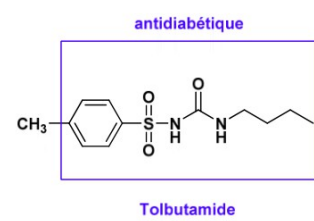
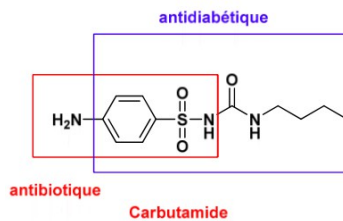
IM : peu nombreuses par n'est pas métabolisée, et n'entraîne pas d'hypoglycémie (mais attention avec molécules hypoglycémiantes).

Administrée en 1^{er} intention dans le DTII.

B- Insulino-sécréteurs :

Sulfonylurés antidiabétiques

Inhibiteurs des canaux potassiques ATP dépendants des c. de Langerhans.

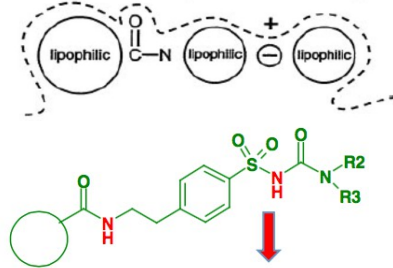


Les structures des sulfonylurés : deux grandes générations :

1. en para R1 = NH2 (allergique et antibactérien), ou CH3 (mais métabolisation rapide), et **H de NH a un caractère acide** (car en alpha du SO2 attracteurs) en milieu acide : forme N- en résonance avec l'amide
2. on **renforce le groupe R avec une fonction amide et un cycle Ar** (retenir cette structure).

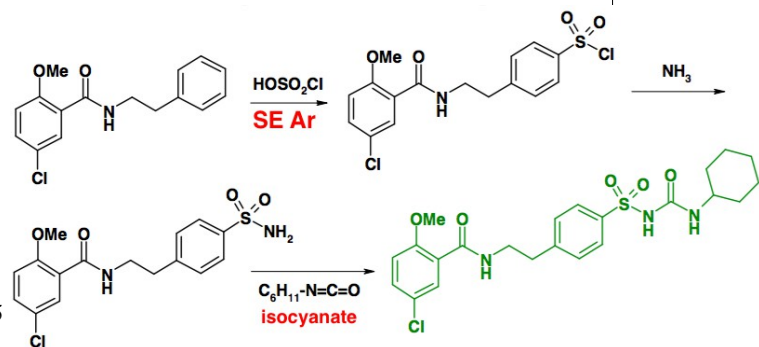
Et R2 et R3 : doivent être lipophile (si inf à 3C : pas d'activité).

En fait auront 3 sites lipophiles, et interaction ionique.



Synthèse :

1. synthèse du glibenclazide : SE Ar en para de la chaîne et introduction de SO2-Cl
2. puis avec NH3 il attaque le soufre et départ du Cl → sulfamide
3. puis réaction du sulfamide avec isocyanate.



Prop ph ch :

- très peu solubles dans l'eau, mais solubles en milieu basique pKa = 5,5
- logP variable

Mécanisme d'action : agit sur canaux potassiques des îlots β des c. de Langerhans.

→ si ouverts : favorisent sortie de K⁺ et ouverture de nc Ca → entrée de Ca → diminution de la sécrétion

→ si fermé : induisent sécrétion d'insuline.

Les antagonistes de ces canaux → fermeture des canaux potassiques, donc aug de concentration intra-cellulaire de potassium, et ouverture des cx Ca : sécrétion d'insuline.

Se lient à des rc SUR1 (appartiennent à la famille des transporteurs ABC), ce sont des su fonctionnelles de ces canaux K⁺.

Le canal est un hétéro-octamère (8 sous-unités)

- dont 4 KIR6.2 qui forment le canal : chacune a deux domaines TM1 et TM2
- et 4 SUR à la périphérie qui ont un rôle régulateur : chacune a 17 régions transmembranaires regroupées en 3 domaines (TMD0, TMD1, et TMD2), et chacune est liée à 2 domaines de liaison de nucléotides.

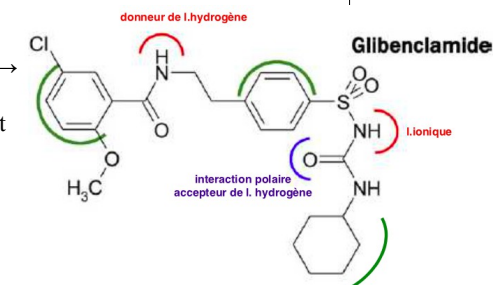
Fonctionnement du canal :

- **liaison d'ATP à KIR6, le canal se ferme**
- **liaison de MgADP sur les sites de l. de nucléotides → ouverture du canal**
- si métabolisme de glucose : aug ATP et dom Mg ADP : inhibition du canal
- Sulfonylurés : suppriment la stimulation du canal par MgADP → « ferment le canal ».
- Glibenclamide agit sur boucle cytoplasmique 3 entre TMD0 et TMD1, et sur boucle 8 de TMD2 (entre domaines 15 et 16).
- le site A fait interaction sur boucle 8
- site B fait interaction sur boucle 3

Si canal fermé (glucose → aug ATP et fermeture) : depol de la mb :

ouverture de cx Ca → entrée Ca et sécrétion

Si canal ouvert, pas de dépolarisation de la, et cx Ca fermé → pas de sécrétion d'insuline.



Durée d'action longue, EI redouté = hypoglycémie, et effet d'échappement au bout de 10 ans.

Glinides

Structure très différente mais exactement même action, mais **action courte et brève** !

⇒ stimule la sécrétion d'insuline pdt 2,5h (réduit le risque d'hypoglycémie), adm avant chaque repas.

II- Les glucointégrines

= hormones peptidiques produites par le Tractus Gastro-Intestinal en réponse à une prise alimentaire → stimulent la sécrétion d'insuline :

- GLP-1 (glucagon-like peptide-1)
- GIP (gastric inhibitory polypeptide)

Deux voie thérapeutique :

- Inhibiteurs de DDPP4 « gliptine » : empêchent clivage de GLP1.
- Analogue de GLP1 : peptides résistant à l'action de DDP4 (comme ce sont des peptides, adm par voie parentérale)
 - les deux derniers liraglutide et Lixisénatide : adm en 1 fois quotidienne.

A l'examen : il y a des cours là où elle a insisté (là où elle a passé vite ça tombe pas).

→ chloroquine, agonistes β antiasthmatique, β bloquants, antagonistes calciques, antiulcéreux (anti H2 et inhibiteurs de la pompe à protons), et médicament du DTII.

→ synthèse elle donne schéma il faut commenter

→ les indication th : savoir 1 ligne quoi, la base.