

Les transmissions histaminergiques cérébrales

L'histamine n'intervient pas seulement dans le contrôle de la digestion et des processus immunitaires. Elle est le messager chimique d'un système de neurones magnocellulaires impliqué dans les réactions d'éveil et dans des contrôles endocriniens et végétatifs.

Hélène Pollard
Jean-Michel Arrang
Monique Garbarg
Jean-Charles Schwartz

Unité 109 de neurobiologie,
centre Paul-Broca de l'Inserm.

RÉFÉRENCES

1. Garbarg M, Barbin G, Feger J, Schwartz J C. Histaminergic pathway in rat brain evidenced by lesions of the Medial Forebrain Bundle. *Science* 1974; 186 : 833-5.
2. Schwartz J C. Histamine as a transmitter in brain. *Life Sci* 1975; 17 : 503-18.
3. Watanabe T, Taguchi Y, Shiosaka S, et al. Distribution of the histaminergic neuron system in the Central Nervous System of rats: a fluorescent immunohistochemical analysis with histidine decarboxylase as a marker. *Brain Res* 1984; 295 : 13-25.
4. Steinbusch H W M, Mulder A H. Immunohistochemical localization of histamine in neurons and mast-cells in the rat brain. In: Björklund A, Hökfelt T, Kuhar MJ, eds. *The Handbook of Chemical Neuroanatomy, Vol. 3, Classical transmitters and Transmitter Receptors in the CNS, Part II*. Amsterdam: Elsevier, 1984: 126-40.

ADRESSE

H. Pollard, J. M. Arrang, M. Garbarg, J.-Ch. Schwartz : Unité 109, centre Paul-Broca de l'Inserm, 2 ter rue d'Alésia, 75014 Paris.

Découverte au début du siècle par le pharmacologue britannique Henry Dale, l'histamine doit son nom (histos = tissu) à sa présence ubiquitaire dans de nombreux organes où elle est stockée au niveau de cellules du tissu conjonctif (mastocytes) qui la libèrent au cours de processus immunitaires. Ce n'est cependant qu'en 1943 qu'elle a été décelée dans le système nerveux et son rôle de neurotransmetteur ne s'est progressivement imposé qu'à partir de 1970. Cependant, les outils d'investigation qui permettaient à ce moment de localiser les autres voies monoaminergiques (techniques d'histofluorescence), ou d'affecter les transmissions dont ces dernières sont responsables (agents pharmacologiques agissant sur les enzymes du métabolisme ou les récepteurs) faisaient largement défaut dans le cas de l'histamine. Ces lacunes sont en voie d'être comblées et, au cours des dernières années, s'est progressivement dégagée une vue de plus en plus claire du rôle fonctionnel des neurones histaminergiques du cerveau. En effet, la fonction d'un système neuronal dépend essentiellement de sa disposition anatomique, des

conditions physiologiques qui président à son activation et des effets produits sur les cellules cibles par le neurotransmetteur qu'il libère. Le texte qui va suivre tente de résumer les progrès réalisés dans ces diverses directions.

Métabolisme de l'histamine neuronale

C'est l'identification des voies du métabolisme, la caractérisation et la localisation subcellulaire des systèmes responsables de la biosynthèse, du stockage, de la libération, de l'action et de l'inactivation de l'histamine cérébrale, progressivement réalisées à partir de 1970, qui ont permis de vérifier que l'amine satisfaisait les divers critères communément requis pour un neurotransmetteur.

La biosynthèse met en jeu une décarboxylase à pyridoxal phosphate spécifique de l'histidine, la L-histidine décarboxylase (HDC) (EC 4.1.1.22) (figure 1) distincte de la décarboxylase des aminoacides aromatiques qui, elle, intervient dans la biosynthèse des catécholamines et indolamines. L'HDC est sélectivement exprimée dans le cytoplasme des neurones histaminergiques. L'acti-

tivité HDC varie considérablement dans les diverses régions du cerveau, reflétant vraisemblablement l'hétérogénéité de l'innervation histaminergique, très dense dans divers noyaux hypothalamiques et éléments du système limbique. Un inhibiteur puissant et irréversible de l'enzyme vient d'être mis au point, l' α -fluorométhylhistidine, dont l'administration conduit expérimentalement à une déplétion rapide et prononcée de l'amine neuronale.

Le *stockage* est réalisé dans des vésicules synaptiques suivant un mécanisme présentant des analogies avec celui des autres monoamines comme le laisse penser l'effet de la résérpine.

La *libération* d'histamine neuronale s'effectue par dépolarisation et suivant un mécanisme calcium-dépendant évoquant l'exocytose des autres neurotransmetteurs.

L'*action* de l'amine dans le cerveau met en jeu l'activation de trois classes de récepteurs (H_1 , H_2 , H_3) dont au moins les deux premières sont également présentes dans les organes périphériques (voir paragraphes suivants).

L'*inactivation* s'effectue principalement sous l'action de l'histamine-N-méthyltransférase, enzyme localisée dans le cytoplasme de nombreuses cellules, neuronales et non neuronales, et la télé-méthylhistamine formée subit alors une désamination oxydative sous l'action d'une enzyme mitochondrial (MAO-B) (figure 1). Aucun système de recapture spécifique de l'histamine n'a pu être mis en évidence, mais

son intervention est suggérée tant par la localisation des enzymes du catabolisme que par analogie avec les autres systèmes monoaminergiques.

La *vitesse de renouvellement* de l'histamine neuronale est élevée, sa demi-vie moyenne étant de quelques dizaines de minutes. Cette caractéristique, ainsi que l'observation de modifications quasi instantanées de cette demi-vie dans diverses situations pharmacologiques (par exemple traitements par hypnotiques) ou physiologiques (par ex. états de *stress*) évoquent évidemment un neurotransmetteur dont le métabolisme est réglé par l'activité des neurones qui le libèrent.

Voies histaminergiques cérébrales

La description sommaire qui vient d'être faite de la « machinerie biochimique » des neurones histaminergiques souligne un certain nombre d'analogies avec les systèmes monoaminergiques, analogies que l'on peut étendre à la localisation régionale, aux modes d'action sur les cellules cibles, etc. C'est en partant de ces observations qu'ont été formulées puis vérifiées les hypothèses d'une disposition anatomique et d'un rôle fonctionnel parallèles de ces divers systèmes [1, 2]. En effet, l'existence d'une voie neuronale histaminergique longue à projection diffuse a d'abord été démontrée par des lésions du faisceau médian du télencéphale couplées à des analyses biochimiques

puis confirmée par des expériences de stimulation de ce faisceau et, récemment, par des études immunohistochimiques. Ces dernières ont été rendues possibles par le développement d'anticorps polyclonaux contre l'HDC [3] ou l'histamine [4] ou monoclonaux contre l'HDC [5]. Leur utilisation a déjà fourni nombre de données précieuses, généralement en bon accord entre elles, recoupant largement et étendant celles des expériences de lésions.

Les corps cellulaires paraissent regroupés dans la partie postérieure de l'hypothalamus, au sein de quelques noyaux magnocellulaires de la région mamillaire ou bordant la partie dorsale du 3^e ventricule, les principaux étant le noyau magnocellulaire mamillaire caudal (CM) et le noyau magnocellulaire tubéral (TM) (figure 2, voir p. 13). Ces groupes de neurones présentent une série de propriétés remarquables, mais dont l'interprétation reste encore difficile. Les cellules sont d'une dimension et d'une morphologie voisines de celles de neurones magnocellulaires des noyaux supraoptique et paraventriculaire synthétisant les peptides neurohypophysaires (vasopressine et ocytocine), ce qui suggère qu'ils pourraient également produire des neuropeptides (TRH?). Une étude ultrastructurale suggère, en outre, que les dendrites des neurones magnocellulaires mammillaires, comportant des vésicules de sécrétion, pourraient entrer en contact avec le liquide céphalo-rachidien (LCR) du compartiment externe, mais la signification fonctionnelle d'une telle organisation (sécrétion ou réception de messagers?) reste mystérieuse [6]. Ces neurones paraissent contenir un certain nombre de marqueurs caractéristiques de neurotransmetteurs autres que l'histamine, tels que la glutamate décarboxylase, l'adénosine déaminase, la décarboxylase des aminoacides aromatiques.

De plus en plus, la co-localisation de plusieurs neurotransmetteurs dans la même cellule paraît être un phénomène général dans le système nerveux central (SNC), mais son affirmation précise dans le cas des neurones histaminergiques paraît encore prématurée. Le rapprochement des données fournies par l'im-

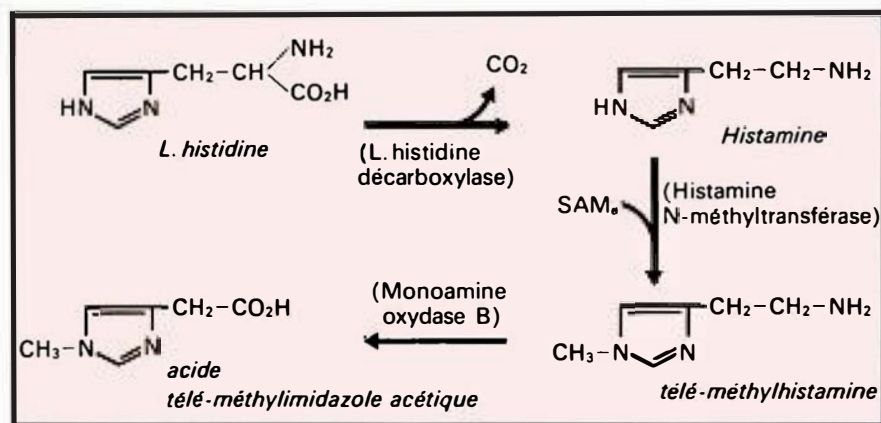


Figure 1. Voies métaboliques de l'histamine cérébrale.

munohistochimie, et les expériences de marquage rétrograde et de lésions, permet d'ores et déjà d'établir une cartographie des principales voies histaminergiques cérébrales. La principale est une longue voie ascendante. Elle émane du groupe mamillaire caudal, ses axones rejoignent le faisceau médian du télencéphale qui regroupe les axones des diverses voies monoaminergiques ascendantes puis, comme ces dernières, innervent de manière diffuse l'ensemble du télencéphale. Une seconde voie ascendante plus courte paraît trouver son origine dans le noyau mamillaire tubéral et innerver l'ensemble des noyaux gris centraux (n. accumbens, n. caudé, putamen). Enfin une troisième voie, descendante cette fois, dont l'origine exacte dans l'hypothalamus n'est pas encore précisée, innerve de nombreuses structures du tronc cérébral parmi lesquelles la substance grise périacqueducule et, vraisemblablement, les noyaux d'origine des voies ascendantes noradrénergiques (locus coeruleus) et sérotoninergique (n. du raphé). Par analogie avec d'autres systèmes on peut évoquer une projection histaminergique descendante dans la moelle épinière, mais celle-ci n'a pas été clairement mise en évidence. Toutes ces données soulignent les ressemblances dans les dispositions anatomiques des diverses voies monoaminergiques, lesquelles rendent en partie compte de leurs rôles fonctionnels dans une large mesure analogues.

Récepteurs H_1 ...

Les effets de l'histamine sur les cellules cibles des organes périphériques résultent de son interaction avec deux classes de récepteurs (H_1 et H_2) qui ont également été mises en évidence dans le cerveau [7, 8]. La présence de récepteurs H_1 dans le système nerveux a d'abord été caractérisée par l'analyse pharmacologique d'une série de réponses cellulaires induites par l'histamine, puis confirmée à l'aide d'expériences de radiolisation (figure 3). Les données électrophysiologiques apportent relativement peu d'information à cet égard, car en grande majorité, ces études ont été pratiquées sans tenir compte de la spéci-

ficité limitée des agents disponibles : les agonistes H_1 (qui ne franchissent pas la barrière hématoencéphalique) activent également les récepteurs H_2 et les antagonistes H_1 sont des molécules généralement très lipophiles qui, lorsqu'elles sont appliquées localement en concentration élevée sur des neurones, exercent une activité de « stabilisation de membrane ». Il apparaît cependant que l'histamine pourrait stimuler la sécrétion de vasopressine, exerçant ainsi un effet antidiurétique en activant les récepteurs H_1 présents sur les neurones du noyau supraoptique de l'hypothalamus. C'est aussi par l'intermédiaire de récepteurs H_1 hypothalamiques que l'amine paraît produire ses effets « centraux » sur le système cardiovasculaire : tachycardie et élévation de la pression artérielle.

...et translocation des ions calcium

Par contre, les récepteurs H_1 ont été bien caractérisés comme étant responsables d'une série de réponses biochimiques à l'histamine. Celles-ci ont en commun de nécessiter la mise en œuvre de préparations de cellules intactes, comme les coupes de cerveau, ce qui s'explique, sans doute, par la mise en jeu du calcium comme « second messenger ». C'est ainsi qu'ont été mis en évidence puis élucidés dans notre laboratoire deux effets de l'histamine : la potentialisation de l'accumulation d'AMP cyclique et la glycogénolyse. Alors qu'une stimulation des seuls récepteurs H_1 n'induit pas de formation d'AMP cyclique (ces récepteurs ne sont pas couplés à l'adénylate cyclase), cette stimulation potentialise pourtant l'action d'activateurs directs de l'adénylate cyclase comme l'adénosine ou l'histamine elle-même (par l'intermédiaire des récepteurs H_2 couplés à l'enzyme). Le mécanisme intime de cette potentialisation est encore mal élucidé mais les ions calcium et la protéine kinase C semblent tous deux impliqués : la réponse est fortement réduite en l'absence de Ca^{++} et, à l'inverse, reproduite par les esters de phorbol activant la kinase. L'hydrolyse du glycogène cérébral met sélectivement en jeu les récep-

teurs H_1 et, ici encore, les ions Ca^{++} sont impliqués. Notons qu'il en va de même pour la stimulation de la formation de GMP cyclique (dans des cellules de neuroblastome) et pour plusieurs effets périphériques de l'histamine comme la contraction des muscles lisses. Il est donc vraisemblable que les récepteurs H_1 sont couplés à un système de translocation des ions Ca^{++} , bien que la démonstration directe reste à faire. Néanmoins, cette hypothèse a récemment été confortée : la stimulation des récepteurs H_1 de coupes de cerveau provoque une hydrolyse du phosphatidylinositol 4,5-biphosphate membranaire. Or les études de Michell *et al.* ont progressivement établi que cet événement biochimique est à l'origine d'une mobilisation du calcium intracellulaire. Plus récemment, Nishizuka *et ses collaborateurs* ont montré que ce même événement conduisait également à l'activation de la protéine kinase C, par laquelle pourrait passer un certain nombre d'autres réponses.

Récepteurs H_2 et AMP cyclique

Les récepteurs H_2 du cerveau, comme ceux des organes périphériques (par lesquels l'histamine exerce, par exemple, son contrôle de la sécrétion gastrique) sont couplés à l'adénylate cyclase [9]. Des expériences de lésion et de fractionnement sub-cellulaire indiquent que ces récepteurs sont post-synaptiques, suggérant que l'AMP cyclique constitue un des « seconds messagers » du « messenger histamine ». Cependant les relations entre la transmission synaptique histaminergique et l'élévation du taux intracellulaire du nucléotide, qui vraisemblablement l'accompagne, étaient restées très mal connues. Les élégants travaux de H. Haas viennent d'apporter un éclairage nouveau à ce problème [10]. Cet électrophysiologiste de Zurich a constaté en effet que sur une préparation de tranches d'hippocampe, région du cerveau qui reçoit une innervation histaminergique analogue à son innervation noradrénergique [11], la seule activation des récepteurs H_2 ne produit que des effets modestes

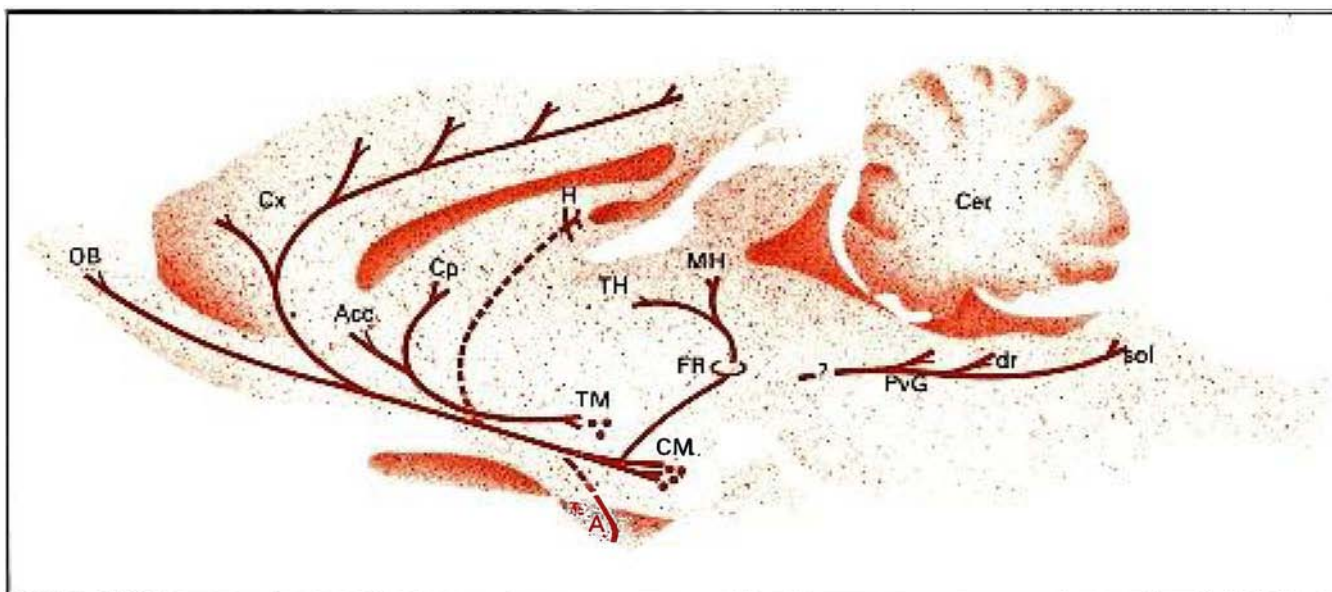


Figure 2. Schéma de la disposition des principaux faisceaux de neurones histaminergiques dans le cerveau de rat, établi grâce au rapprochement des données apportées par l'immunohistochimie, les expériences de marquage rétrograde et celles de lésions. A : amygdale; Acc : noyau accumbens; Cer : cervelet; CM : noyau magnocellulaire mamillaire caudal; Cp : noyau caudé putamen; Cx : cortex cérébral; dr : noyau dorsal du raphé; H : hippocampe; MH : noyau médian de l'habenula; OB : bulbe olfactif; PvG : substance grise périventriculaire; sol : noyau du tractus solitaire; TH : thalamus; TM : noyau magnocellulaire tubéral.

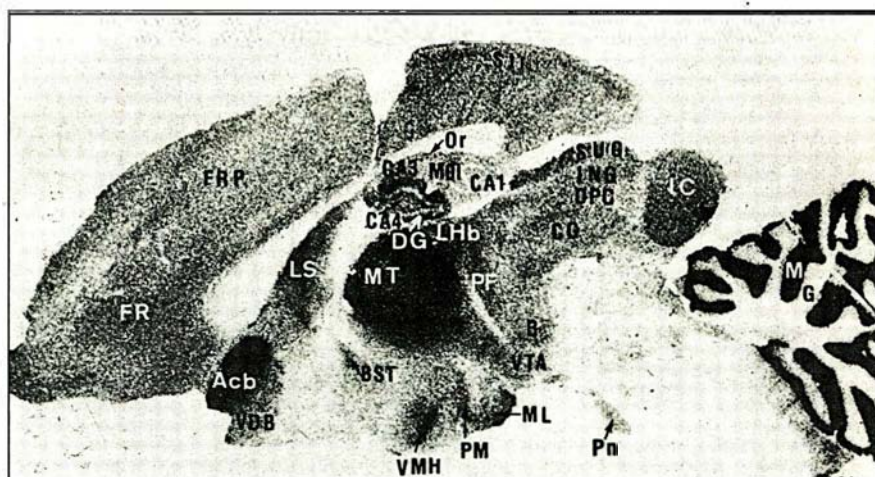


Figure 3. Récepteurs H_1 marqués par la iodobolpyramine- ^{125}I sur des sections sagittales médianes de cerveau de cobaye.

Les structures où la densité des récepteurs H_1 est la plus forte sont le cervelet (couche moléculaire : M), le thalamus (noyau médian : MT) et le noyau accumbens (Acb). Ils sont également présents dans diverses autres structures telles que le cortex cérébral (cortex frontal : FR et cortex frontopariétal : FRP) et l'hypothalamus (noyau mamillaire médian : ML; noyau preamillaire : PM et noyau ventromédian : VMH) [18].



RÉFÉRENCES

5. Pollard H, Pachot I, Legrain P, Buttin G, Schwartz J C. Development of a monoclonal antibody against L-histidine decarboxylase as a selective tool for the localisation of histamine-synthesising cells. In: Ganellin C R, Schwartz J C, eds. *Frontiers in Histamine Research*. London: Pergamon Press Ltd, 1985: 103-8.
 6. Maeda T, Kimura H, Nagai T, et al. Histochemistry of the magnocellular neurons in the posterior hypothalamus with special reference to MAO activity and ability of 5-HTP uptake and decarboxylation. *Acta Histochem Cytochem* 1984; 17: 179-93.
 7. Hough L B, Green J P. Histamine and its receptors in the nervous system. In: Lajtha A, ed. *Handbook of Neurochemistry*, vol. 6. New York: Plenum, 1984: 145-211.
 8. Schwartz J C, Garbarg M, Pollard H. Histaminergic transmission in brain. In: Bloom F E, Mountcastle V, eds. *Handbook of Physiology. Intrinsic Regulatory System of the Brain*. Bethesda: American Physiological Society (sous presse).
 9. Johnson C L. Histamine receptors and cyclic nucleotides. In: Ganellin C R, Parsons M E, eds. *Pharmacology of histamine receptors*. London: Wright PSG, 1982: 146-216.
 10. Haas H L. Histamine actions in the mammalian central nervous system. In: Ganellin C R, Schwartz J C, eds. *Frontiers in Histamine Research*. London: Pergamon Press Ltd, 1985: 215-24.
 11. Barbin G, Garbarg M, Schwartz J C, Storm-Mathisen J. Histamine synthesizing afferents to the hippocampal region. *J Neurochem* 1976; 26: 259-63.
 12. Gross P M. Cerebral histamine: indications for neuronal and vascular regulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1982; 2: 3-25.
 13. Arrang J M, Garbarg M, Schwartz J C. Autoinhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H_3) of histamine receptor. *Nature* 1983; 302: 832-7.
 14. Arrang J M, Garbarg M, Schwartz J C. Autoregulation of histamine release in brain by presynaptic H_3 -receptors. *Neuroscience* 1985; 15 (2): 553-62.
 15. Arrang J M, Garbarg M, Schwartz J C. Histamine synthesis and release in CNS: control by autoreceptors (H_3). In: Ganellin C R, Schwartz J C, eds. *Frontiers in Histamine Research*. London: Pergamon Press Ltd, 1985: 143-54.
 16. Schwartz J C. Histaminergic mechanisms in brain. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1977; 17: 325-39.
 17. Vanni-Mercier G, Sakai K, Jouvet M. Neurones spécifiques de l'éveil dans l'hypothalamus postérieur du chat. *C R Acad Sci (Paris)* 1984; 298: 195-200.
 18. Körner M, Bouthenet M L, Ganellin C R, et al. 125 I-iodobolpyramine, a highly sensitive probe for histamine H_1 -receptors in guinea-pig brain. *Eur J Pharmacol*, sous presse.
- (légère dépolarisation). Par contre, lorsqu'elle est associée à des signaux excitateurs variés tels que dépolarisations électriques ou chimiques (par les acides aminés excitateurs), potentiels d'actions synaptiques, bouffées épileptiformes, ces signaux sont fortement accrus et prolongés. La potentialisation que réalise l'histamine résulte d'un blocage des hyperpolarisations lentes tardives et des phénomènes d'accommodation qui, en son absence, viennent limiter l'amplitude et la durée des signaux excitateurs. C'est en fait par une diminution d'une conductance K^+ (activée par le Ca^{++}) que l'histamine produit cet effet. Il faut souligner que cet effet de l'histamine sur une perméabilité ionique paraît mettre en jeu l'AMP cyclique : il est potentialisé par un inhibiteur de phosphodiesterase et reproduit, soit par des analogues de l'AMP cyclique, soit par la stimulation de β adréno récepteurs couplés, comme l'est le récepteur H_2 , à une adénylate cyclase. Cependant, le lien entre le second messenger nucléotidique et le canal ionique (vraisemblablement une réaction de phosphorylation contrôlée par une protéine kinase AMP cyclique dépendante) n'est pas connu. En tout état de cause ce mécanisme d'action cellulaire de l'histamine qui, en dépit de l'ambiguïté du terme, pourrait être qualifié de modulateur (l'amine modifie les messages excitateurs plus qu'elle n'en délivre elle-même) s'accorde parfaitement avec un certain nombre de données anatomiques et physiologiques. Le faible nombre et le caractère très divergent des neurones histaminergiques, caractéristiques que l'on retrouve pour les autres systèmes monoaminergiques, paraissent particulièrement bien adaptés à la transmission relativement lente et diffuse d'informations à de larges parties du cerveau : on pourrait parler d'information quasi hormonale, par opposition avec les informations sensorielles ou motrices dont la transmission met en jeu les canaux ioniques. De même, les phases contrastées d'activités et de repos des neurones de l'hypothalamus basolatéral au cours du nyctémère s'accordent avec l'hypothèse selon laquelle les neurones histaminergiques pourraient contrôler les états de vigilance et de sommeil en réglant le « gain » des réponses d'un grand nombre de cellules cibles à des informations plus spécifiques. Par ailleurs, des récepteurs H_2 contrôlant la formation d'AMP cyclique sont également présents sur les microvaisseaux du cerveau où ils pourraient être responsables de l'augmentation de leur perméabilité et du développement de l'œdème cérébral qu'induit l'histamine [12]. Cependant, il n'est pas encore établi que ces vaisseaux reçoivent une innervation histaminergique, dont la régulation du tonus et de la perméabilité vasculaires pourrait être la fonction : ces vaisseaux répondraient alors à l'histamine d'origine circulatoire ou mastocytaire. Les neurones histaminergiques dont les fibres paraissent particulièrement denses au niveau de l'éminence médiane de l'hypothalamus, pourraient être impliqués dans divers contrôles endocriniens par les récepteurs H_2 . C'est ainsi qu'un rôle inhibiteur de l'histamine sur la sécrétion de prolactine est suggéré par diverses observations comme celle d'hyperprolactinémie survenant parfois lors d'administration chez certains sujets d'antihistaminiques H_2 en dosages élevés (rappelons que ces médicaments ne franchissent pas aisément la barrière hémato-encéphalique).

Récepteurs H_3 et histamine

Alors que les récepteurs H_1 et H_2 ont été identifiés sur des systèmes biologiques périphériques, les récepteurs H_3 ont été, jusqu'à présent, mis en évidence uniquement au niveau du cerveau. Ils diffèrent là clairement des récepteurs H_1 et H_2 par leur pharmacologie (d'où la dénomination H_3 que nous avons proposée), leur localisation et leur rôle fonctionnel [13, 14]. En effet, nous avons récemment développé un modèle qui permet d'étudier l'inhibition qu'exerce l'histamine sur sa propre libération à partir de coupes de cerveau dépolarisées. La première étape de l'expérimentation comporte la synthèse par les coupes d'histamine- 3H à partir d'histidine- 3H . La dépolarisation

sation des coupes (à l'aide de 30 mM de K^+) libère environ 15 % de l'histamine- 3H synthétisée mais, lorsque les coupes sont exposées en même temps à de l'histamine exogène non radioactive, une inhibition concentration-dépendante de la libération de l'histamine- 3H est observée (figure 4). La mise en jeu d'un nouveau type de récepteur dans cette réponse est suggérée par l'effet des agonistes des récepteurs H_1 et H_2 . En effet, aucun agoniste spécifique des récepteurs H_1 (2-méthylhistamine), ou des récepteurs H_2 (dimaprit ou impromidine) ne reproduit, même s'il est à très forte concentration, l'effet auto-inhibiteur de l'histamine. Néanmoins, dans la mesure où la caractérisation pharmacologique précise d'un récepteur repose essentiellement sur l'utilisation d'antagonistes, nous avons opposé à l'histamine différents antagonistes des récepteurs H_1 ou H_2 . En fait, les antagonistes des récepteurs H_1 , tels que la mépyramine ou la cyclizine, sont inefficaces et si certains antagonistes des récepteurs H_2 bloquent l'auto-inhibition, leurs affinités apparentes diffèrent considérablement de celles qu'ils présentent dans tous les systèmes H_2 de référence. Ces agents, tel le burimamide, provoquent un « déplacement vers la droite » de la courbe concentration-réponse de l'histamine (figure 4). La « carte d'identité » des récepteurs H_3 représentée par l'ensemble des constantes d'affinité apparaît alors clairement différente de celles des récepteurs H_1 et H_2 . Par exemple la tiotidine, puissant antagoniste des récepteurs H_2 , est pratiquement inefficace et la cimétidine présente une faible affinité. Au contraire, le burimamide apparaît environ 100 fois plus puissant que sur les récepteurs H_2 .

Les récepteurs H_3 mis en jeu dans cette auto-inhibition de libération paraissent être de véritables autorécepteurs présynaptiques, c'est-à-dire localisés au niveau même des terminaisons nerveuses histaminergiques. En effet, l'auto-inhibition persiste lorsque la propagation des potentiels d'action est inhibée par la tetrodotoxine ce qui tend à écarter l'intervention d'une boucle neuronale rétroactive. De plus, l'effet est

retrouvé sur une préparation enrichie en terminaisons nerveuses isolées. Enfin, après des injections d'acide kainique, substance qui a pour effet de détruire la plupart des corps cellulaires neuronaux, l'effet inhibiteur de l'histamine est retrouvé. Comme d'autres neuromédiateurs, l'histamine paraît contrôler sa propre libération en modulant l'influx intraneuronal de Ca^{++} .

Les autorécepteurs H_3 contrôlent non seulement la libération d'histamine mais aussi la synthèse d'histamine- 3H à partir de son précurseur tritié : la synthèse est environ doublée lorsque les coupes sont

dépolarisées et cet effet est largement inhibé par la stimulation des récepteurs H_3 [15].

Il est important de souligner que l'activation des récepteurs H_3 présynaptiques requiert des concentrations d'histamine environ 100 fois plus faibles que les récepteurs H_1 et H_2 post-synaptiques. Cette propriété suggère que, in vivo, les neurones histaminergiques sont soumis à un frein tonique : de fait l'administration d'antagonistes H_3 accélère la libération de l'amine. Ainsi le développement d'agents franchissant la barrière hémato-encéphalique devrait, pour la première

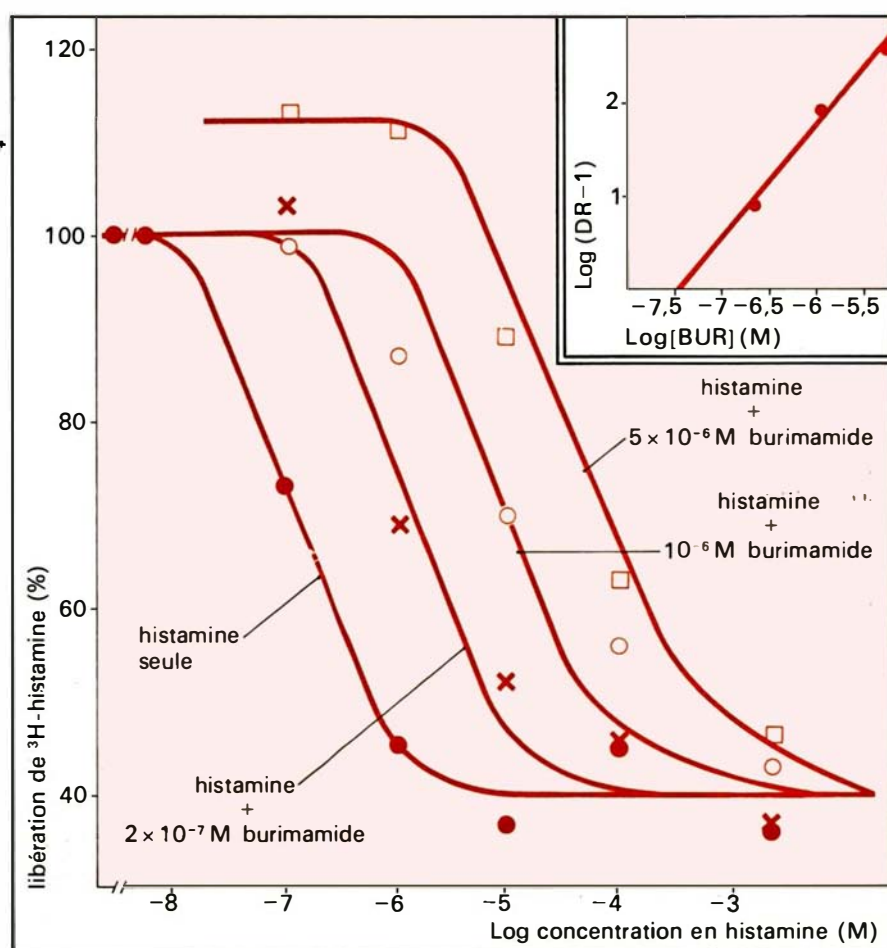


Figure 4. Mise en évidence des autorécepteurs (H_3) contrôlant la libération d'histamine- 3H par des coupes de cortex cérébral.

La libération induite par dépolarisation est progressivement diminuée par l'histamine exogène dont l'effet est, à son tour, inhibé de manière compétitive par le burimamide. On constate, en effet, que ce dernier provoque un déplacement vers la droite de la courbe concentration-réponse de l'histamine exogène. L'analyse de ce déplacement par la méthode de Schild permet de calculer la constante d'affinité du burimamide ($pA_2 = 7,5$ correspondant à $K_i = 3 \times 10^{-8} M$).

fois, permettre de faciliter les transmissions histaminergiques cérébrales dans un but expérimental ou thérapeutique.

Rôle des neurones histaminergiques

Le rapprochement de données diverses anatomiques, physiologiques, biochimiques, pharmacologiques, permet de formuler quelques hypothèses. Une des mieux étayées, déjà proposée il y a plusieurs années [16], considère les voies histaminergiques ascendantes comme participant au maintien des processus d'éveil. En effet, la topographie très divergente du système, les modes d'action cellulaire de l'amine, les effets éveillants d'injections intracérébroventriculaires d'histamine et, à l'inverse, les effets sédatifs des antihistaminiques ou d'un inhibiteur de synthèse d'histamine sont en accord avec cette hypothèse. En outre, celle-ci vient d'être considérablement renforcée par les résultats d'enregistrement unitaires des neurones de la région mamillaire effectués dans le laboratoire de M. Jouvet [17]. L'activité de ces neurones (dont l'identité « histaminergique » n'est pas établie mais paraît vraisemblable compte tenu de leur localisation) est en effet fortement accrue pendant les phases d'éveil. Notons également qu'à la suite d'observations neurophysiologiques et cliniques (Von Economo, Naquet), cette région de l'hypothalamus postérieur est connue depuis de nombreuses années pour jouer un rôle critique dans les processus d'éveil, mais les systèmes neuroaux impliqués n'avaient pas été identifiés. A cet égard, il faut souligner, une fois encore, l'analogie des systèmes histaminergiques et monoaminergiques (en particulier le système noradrénergique ascendant) qui, eux aussi, paraissent impliqués dans le contrôle des états de veille et de sommeil.

Le rôle de l'histamine dans le contrôle des *sécrétions hormonales hypophysaires* (notamment celle de la vasopressine par la neurohypophyse et celle de l'ACTH et de la prolactine par l'adénohypophyse) paraît également vraisemblable notamment, compte tenu de la riche

innervation histaminergique de l'éminence médiane et des noyaux magnocellulaires de l'hypothalamus et des effets locaux de l'amine sur ces sécrétions.

L'histamine libérée des neurones qui la synthétisent, mais peut-être également des mastocytes (présents en nombre limité dans le cerveau), pourrait intervenir dans le contrôle du *tonus et de la perméabilité des vaisseaux cérébraux*. Comme dans le cas d'autres monoamines, l'intervention de l'histamine dans la régulation coordonnée du métabolisme énergétique dans de larges régions cérébrales est suggérée par son action glyco-génolytique et par la disposition très divergente des neurones qui la libèrent.

Conclusion

Les acquisitions de ces dernières années ont largement conforté le rôle de neuromédiateur du SNC pressenti auparavant pour l'histamine. Si les fonctions et comportements dans lesquels les neurones histaminergiques sont impliqués restent encore hypothétiques, un faisceau très cohérent d'indications de plus en plus nombreuses et claires émerge pour suggérer un rôle de l'histamine dans le contrôle des états de veille.

En analysant les facteurs qui ont le plus contribué à notre actuelle compréhension des rôles fonctionnels d'autres neurotransmetteurs, on s'aperçoit que manquent le plus à la connaissance des systèmes histaminergiques du SNC, une description neuroanatomique plus précise et une neuropharmacologie plus avancée. La première a d'ores et déjà commencé de bénéficier des progrès de l'immunohistochimie. Quant à la seconde, le développement d'agonistes et antagonistes spécifiques de l'une ou l'autre des trois classes de récepteurs de l'histamine, et capables d'entrer dans le cerveau, devrait considérablement préciser le rôle des neurones histaminergiques. De plus, on peut raisonnablement espérer que ces agents viendront compléter la panoplie des médicaments utilisables pour le traitement des affections neurologiques et psychiatriques ■

Summary

The advent and application of several immunohistochemical probes to stain histamine neurons has provided a major piece in the hitherto incomplete jigsaw of histamine systems and their role in brain. Histamine perikarya, in limited number, are found in several magnocellular nuclei of the hypothalamic mamillary region. From these perikarya emanate long axons which project in a diffuse manner to large forebrain areas and seem involved in the maintenance of states of arousal. Other projections and actions of the amine suggest a role in neuroendocrine, vegetative and limbic functions. The various effects of histamine are mediated by three receptor subclasses: post synaptic H_1 (linked with the phosphatidyl inositol cycle) and H_2 receptors (linked with adenylate cyclase) and presynaptic H_3 autoreceptors (controlling the amine release).

TIRÉS A PART

H. Pollard : Unité 109 de neurobiologie, centre Paul-Broca de l'Inserm, 2^{ter} rue d'Alésia, 75014 Paris.