

Le troisième récepteur de l'histamine : pharmacologie et perspectives thérapeutiques

Le troisième récepteur de l'histamine a d'abord été découvert et étudié dans le cerveau où il contrôle la synthèse et la libération de l'amine elle-même. Il pourrait aussi agir sur la libération de sérotonine. Un puissant agoniste et un puissant antagoniste de ce récepteur ont été synthétisés ; le premier a une action sédatrice alors que le second stimule la vigilance. Ces récepteurs ont également été détectés dans le poumon et le tractus digestif où ils jouent un rôle inhibiteur sur les influx cholinergiques. De ce fait, les agonistes spécifiques pourraient aussi avoir des indications thérapeutiques en pneumologie (traitement du bronchospasme et de la réaction inflammatoire de l'asthme) et, peut-être, en gastro-entérologie (action antispasmodique et antisécrétoire).

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

ADRESSE

Ph. Devillier : *docteur en médecine*. Laboratoire Bioprojet, 30, rue des Francs-Bourgeois, 75003 Paris, France.

J.-M. Arrang : *docteur ès sciences*. M. Garbarg : *docteur ès sciences*. H. Pollard : *docteur ès sciences*. J.-C. Schwartz : *docteur ès sciences*. Inserm U. 109, neurobiologie et pharmacologie, centre Paul-Broca, 2^{ter}, rue d'Alésia, 75014 Paris, France.

TIRÉS A PART

J.-C. Schwartz.

L'histamine fait partie de ces messagers ubiquitaires intervenant dans la régulation de processus physiologiques très variés dans les domaines immuno-allergologiques, cardiovasculaires, digestifs et, enfin, comme neuromédiateur dans le cerveau [1]. Pendant longtemps, on a considéré que ses puissantes actions sur les diverses cellules cibles se développaient exclusivement par l'intermédiaire de deux récepteurs dénommés H_1 et H_2 . Il est inutile de souligner comment la mise au point d'antagonistes H_1 et H_2 a déjà fourni à la thérapeutique des médicaments majeurs, ainsi que nous l'a encore rappelé en 1988 l'attribution du prix Nobel de médecine à sir J. Black, découvreur du récepteur H_2 . Récemment, la découverte d'un troisième récepteur de l'histamine [2], suivie de la mise au point d'agents susceptibles soit de le stimuler soit de le bloquer puissamment et sélectivement [3] a, tout naturellement, ouvert des perspectives théra-

peutiques nouvelles. Initialement identifié dans le cerveau comme un autorécepteur, c'est-à-dire un récepteur régulant la synthèse et la libération de l'amine par elle-même, le récepteur H_3 s'est récemment révélé avoir des rôles beaucoup plus larges puisqu'il a été aussi localisé sur des neurones non histaminergiques du cerveau et même dans divers organes périphériques. Ce sont ces progrès récents et les applications thérapeutiques qui devraient en découler que nous nous proposons d'analyser ici.

Le récepteur H_3 : nouveaux ligands pour une nouvelle cible pharmacologique

C'est sur un modèle simple de libération de l'histamine neuronale par des coupes de cerveau de rat qu'a été initialement observé le phénomène d'auto-inhibition : l'amine radioactive, synthétisée à partir de son précurseur 3H , est libérée en moindre quantité par un stimulus dépolaris-

sant lorsqu'on ajoute au milieu de l'histamine non radioactive. L'auto-inhibition est prononcée puisqu'elle est voisine de 60 % si la libération est induite par le stimulus K^+ [2] et peut même être totale si une dépolarisation électrique de courte durée est imposée [4]. Ce frein puissant qu'exerce l'amine sur sa propre libération met bien en jeu un récepteur comme l'indiquent les effets semblables de quelques analogues de l'histamine et la réversion compétitive exercée par un certain nombre de composés. Or les antihistaminiques H_1 sont totalement inefficaces sur ce modèle et, si des antihistaminiques H_2 présentent un certain pouvoir antagoniste, celui-ci (mesuré par les constantes de dissociation apparentes) est clairement différent de celui qu'ils exercent sur les récepteurs H_2 (Tableau I). Cette « carte d'identité pharmacologique » du récepteur diffère donc de celles, bien établies, des récepteurs H_1 et H_2 et nous a naturellement conduit à proposer la dénomination « H_3 » pour l'autorécepteur [2]. Cette dénomination nouvelle est maintenant largement adoptée car, comme il se doit, elle est fondée sur une différence non de localisation ou de fonction mais de pharmacologie (encore que la génétique moléculaire soit en train de constituer une discipline plus prolifique que la pharmacologie pour mettre au monde de nouveaux récepteurs !).

Mais l'existence du récepteur H_3 n'a pu être établie de manière définitive qu'avec la mise au point d'agents hautement spécifiques de l'autorécepteur, n'interagissant que de manière marginale avec les récepteurs H_1 et H_2 [3]. Dans cette mise au point progressive, effectuée en collaboration avec deux laboratoires universitaires de pharmacochimie, celui de l'université libre de Berlin en RFA (Pr W. Schunack) et celui de l'université de Caen (Pr M. Robba), le point de départ a été la molécule d'histamine elle-même.

Ce choix s'imposait, car une des caractéristiques pharmacologiques les plus frappantes du récepteur H_3 réside dans sa grande « sensibilité » à l'histamine. En effet, son activation requiert des concentrations de l'amine environ cent fois plus faibles que dans le cas des récepteurs H_1 et H_2 ,

| | Récepteur H_3 | Récepteur H_1 | Récepteur H_2 |
|-------------------------------|---------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Agonistes | | | |
| | Puissance relative (%) | | |
| Histamine | 100 | 100 | 100 |
| (R) α -méthylhistamine | 1 550 | 0,5 | 1 |
| (S) α -méthylhistamine | 13 | 0,5 | 1,7 |
| Antagonistes | | | |
| | Constante de dissociation, K_i (nM) | | |
| Mépyramine | > 3 000 | 0,4 | |
| Burimamide | 70 | 290 000 | 7,800 |
| Cimétidine | 33 000 | 450 000 | 790 |
| Thiopéramide | 4,3 | > 100 000 | > 10 000 |

suggérant que la molécule d'histamine est plus étroitement reconnue par le récepteur H_3 . De fait, l'établissement de relations structure-activité a rapidement montré que la stéréosélectivité (c'est-à-dire la faculté de différencier des isomères optiques) [5] et, d'une manière plus générale, la sélectivité du récepteur H_3 vis-à-vis des agonistes est beaucoup plus grande que celle des deux autres récepteurs. Seule est tolérée l'introduction de modifications très discrètes dans la molécule d'histamine pour que le récepteur H_3 « confonde » ces molécules modifiées. Notre travail de sculpture progressive de la molécule d'agoniste nous a finalement conduit à un composé, la (R) α -méthylhistamine (Tableau I), présentant des caractéristiques particulièrement intéressantes : très forte activité (le composé agissant à des concentrations nanomolaires est quinze fois plus actif que l'histamine), très forte stéréosélectivité (l'inverse optique est cent fois moins actif que l'isomère R) et, surtout, très forte spécificité pharmacologique.

Cette dernière caractéristique, très importante pour les utilisations expérimentales et cliniques de la molécule, doit être soulignée puisque la (R) α -méthylhistamine présente une activité négligeable vis-à-vis des récepteurs H_1 et H_2 , et nulle vis-à-vis des divers récepteurs monoaminergiques.

C'est par une démarche analogue que nous avons mis au point une

série d'antagonistes H_3 originaux et très puissants, dont le prototype est le thiopéramide, actif à des concentrations nanomolaires et présentant, lui aussi, une très haute spécificité pharmacologique (Tableau I). A ce propos, il est intéressant de souligner qu'un certain nombre d'antagonistes H_2 , en particulier les « ancêtres » de la cimétidine (burimamide et métiamide) possèdent une affinité non négligeable vis-à-vis des récepteurs H_3 : ainsi certaines activités biologiques de l'histamine, qui dans le passé avaient été (trop hâtivement) attribuées au récepteur H_2 , sont vraisemblablement à mettre au compte du récepteur H_3 .

Tout nouvel agent pharmacologique sélectif, avant même de devenir un médicament, constitue un agent d'investigation précieux et l'utilisation dans divers laboratoires de la (R) α -méthylhistamine et du thiopéramide a déjà permis d'analyser plusieurs mécanismes biologiques et de prévoir des applications thérapeutiques.

Des récepteurs H_3 dans le cerveau

Le cerveau comporte un millier de neurones à histamine présents dans le noyau tubéromammillaire de l'hypothalamus postérieur d'où émanent des projections diffuses dans l'ensemble de l'encéphale [1]. Cette disposition particulière, rappelant étrangement celles des autres sys-

1. Pollard H, Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC. Les transmissions histaminergiques cérébrales. *médecine/sciences* 1986; 1: 10-6.
2. Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC. Autoinhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H_3) of histamine receptor. *Nature* 1983; 302: 832-7.
3. Arrang JM, Garbarg M, Lancelot JM, *et al.* Highly potent and selective ligands for histamine H_3 -receptors. *Nature* 1987; 327: 117-23.
4. Van der Werf JF, Bast A, Bijloo GJ, Van der Vliet A, Timmerman H. HA autoreceptor assay with superfused slices of rat brain cortex and electrical stimulation. *Eur J Pharmacol* 1987; 138: 199-206.
5. Arrang JM, Schwartz JC, Schunack W. Stereoselectivity of the histamine H_3 -presynaptic autoreceptor. *Eur J Pharmacol* 1985; 117: 109-14.
6. Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC. Autoregulation of histamine release in brain by presynaptic H_3 -receptors. *Neuroscience* 1985; 15: 553-62.
7. Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC. Autoinhibition of histamine synthesis mediated by presynaptic H_3 -receptors. *Neuroscience* 1987; 23: 149-57.
8. Garbarg M, Trung Tuong MD, Gros C, Schwartz JC. Effects of histamine H_3 -receptor ligands on various biochemical indices of histaminergic neuron activity in rat brain. *Eur J Pharmacol* 1989 (sous presse).
9. Jouvet M, Sakai K, Lin JS. Role of histaminergic neurons in the regulation of arousal in the cat. *Eur J Neurosci* 1988; 5 (suppl.): 5.
10. Bristow LJ, Bennett GW. A role for histamine H_3 -receptors in histamine-induced hypoactivity in the rat. *Br J Pharmacol* 1988; 94: 319.
11. Arrang JM, Devaux B, Chodkiewicz JP, Schwartz JC. H_3 -receptors control histamine release in human brain. *J Neurochem* 1988; 51: 105-8.
12. Arrang JM, Garbarg M, Quach TT, Trung Tuong MD, Yeramian E, Schwartz JC. Actions of betahistidine at histamine receptors in the brain. *Eur J Pharmacol* 1985; 111: 73-84.
13. Schlicker E, Betz R, Göther M. Histamine H_3 receptor-mediated inhibition of serotonin release in the rat brain cortex. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1988; 337: 588-90.

tèmes mono-aminergiques (catécholaminergiques et sérotoninergiques) est, comme dans le cas de ces derniers, particulièrement adaptée à un contrôle coordonné de l'excitabilité de vastes aires cérébrales. De fait, de nombreux arguments expérimentaux indiquent que les fonctions des neurones histaminergiques présentent des analogies avec celles des autres systèmes monoaminergiques : contrôle des états de vigilance, du débit sanguin et du métabolisme énergétique cérébral, régulation de la sécrétion des hormones hypophysaires, etc. Cependant, jusqu'ici, on manquait largement d'outils pharmacologiques pour moduler expérimentalement l'activité des systèmes histaminergiques cérébraux et, ainsi, établir leurs fonctions. L'agoniste et l'antagoniste H_3 sont en train de combler ce vide.

A l'aide de ceux-ci, on a pu vérifier que les récepteurs H_3 sont bien localisés sur les terminaisons (et probablement aussi les corps cellulaires) des neurones histaminergiques du cerveau où ces récepteurs présynaptiques exercent un frein tonique sur la libération mais aussi la biosynthèse du neurotransmetteur [6, 7]. Ces caractéristiques, d'abord mises en évidence *in vitro* sur des terminaisons nerveuses isolées, ont pu être vérifiées chez l'animal vivant car, bien absorbés par voie orale, aussi bien l'agoniste que l'antagoniste H_3 franchissent la barrière hématoencéphalique. De fait, à faible dose et de manière prolongée, ces deux composés modifient de manière spectaculaire mais opposée l'activité des systèmes histaminergiques cérébraux évaluée par la vitesse de renouvellement de l'amine endogène [3, 8]. L'effet activateur attendu du thiopéramide sur ce paramètre révèle que, même dans des conditions physiologiques, les systèmes histaminergiques sont constamment soumis à une rétroaction inhibitrice par le neurotransmetteur qu'ils libèrent. La levée de ce frein par administration du thiopéramide fournit, pour la première fois, un moyen d'amplifier expérimentalement les transmissions histaminergiques cérébrales. Une des fonctions les plus probables de l'histamine cérébrale est le maintien d'un état d'éveil. Cette fonction était déjà suggérée par un faisceau

d'observations : les neurones histaminergiques sont localisés dans une région de l'hypothalamus dont l'implication dans ces processus était suspectée depuis longtemps, l'injection intracérébrale d'histamine produit un éveil électrographique alors que l'inhibition de sa synthèse ou le blocage des récepteurs H_1 (par les anti-histaminiques « sédatifs ») produit un effet grossièrement inverse. Récemment, ces hypothèses ont reçu une large confirmation par l'emploi, dans le laboratoire du Pr Jouvet, des effecteurs H_3 sélectifs chez le chat : la (R) α -méthylhistamine augmente la durée du sommeil lent alors que le thiopéramide induit un éveil prolongé chez l'animal [9]. Chez le rongeur, l'administration d' α -méthylhistamine directement dans le noyau accumbens, que l'on sait être impliqué dans le contrôle de l'activité locomotrice, réduit cette dernière et son effet est levé en présence de thiopéramide [10].

Ces données expérimentales, rapprochées de l'identification récente du récepteur H_3 dans le cerveau humain [11], laissent entrevoir que l'agoniste devrait avoir une activité « sédatrice » chez l'homme. Mais les contours précis de celle-ci (anxiolytique, hypnogène, etc.) sont encore difficilement prévisibles, tant il est vrai que, dans ce domaine, les modèles animaux sont très faiblement prédictifs de l'action thérapeutique de nouvelles classes d'agents. En revanche, les antagonistes H_3 devraient exercer une activité stimulante de la vigilance qui serait particulièrement précieuse car, mis à part les amphétaminiques, dont les inconvénients majeurs sont bien connus, la thérapeutique manque singulièrement d'agents exerçant une telle activité. Cette hypothèse est quelque peu étayée par l'observation selon laquelle la β -histidine, médicament utilisé depuis longtemps et avec quelque succès pour améliorer la vigilance de sujets âgés, présente une certaine activité anti-histaminique H_3 [12].

Une retombée inattendue de la mise au point des agents H_3 sélectifs a été la mise en évidence de la présence de récepteurs H_3 sur des systèmes non histaminergiques du cerveau. La cartographie cérébrale des récepteurs H_3 , entreprise avec une sonde

radioactive, la (R) α -méthylhistamine- ^3H (figure 1), avait déjà révélé que leur distribution ne correspondait pas strictement à celle des projections histaminergiques et cette donnée a été confirmée par des expériences de lésions focalisées (Pollard, Arrang et Schwartz, en préparation). Plus récemment, on a montré que des récepteurs H_3 contrôlaient la libération de la sérotonine cérébrale : ces récepteurs ne sont donc pas des autorécepteurs stricts mais jouent aussi un rôle d'hétérorécepteurs présynaptiques [13]. Les implications possibles des systèmes sérotoninergiques dans la régulation des états de vigilance et dans certains syndromes psychiatriques (troubles de l'humeur, psychoses, états agressifs) évoquent des applications élargies des effecteurs H_3 en thérapeutique. Ici encore, l'absence de modèles ani-

maux prédictifs fiables conduit naturellement à une expérimentation clinique pour vérifier ces hypothèses heuristiques.

Des récepteurs H_3 dans l'appareil respiratoire

Une autre retombée quelque peu inattendue de la découverte du récepteur H_3 et de l'utilisation de ses ligands sélectifs a été la mise en évidence de tels récepteurs hors du système nerveux central, où ils avaient été initialement identifiés. En effet, évaluant l'effet de l'administration de (R) α -méthylhistamine sur la synthèse d'histamine chez le rat, il a été observé que celle-ci était inhibée non seulement dans le cerveau, mais aussi dans divers tissus périphériques comme le poumon et le tube digestif [3]. Cette réponse met bien en

jeu le récepteur H_3 car elle est prévenue par le thiopéramide et, en outre, ce récepteur a été clairement identifié comme étant pharmacologiquement identique au récepteur H_3 cérébral par des expériences de radiolisation pratiquées sur des membranes pulmonaires de cobaye [3]. L'autoradiographie indique que ces récepteurs sont répartis sur l'ensemble du parenchyme pulmonaire mais que leur densité est plus grande au niveau des bronchioles (figure 2). Cependant la résolution de la méthode autoradiographique utilisée ne permet pas encore d'identifier le(s) type(s) cellulaire(s) qui les expriment.

Il est largement admis que la synthèse d'histamine dans l'appareil respiratoire est l'apanage des mastocytes, cellules clés des processus allergiques et inflammatoires, mais la démonstration définitive que ces cellules expriment le récepteur H_3 reste à établir par des approches plus directes. De même, il ne peut être exclu que la synthèse de l'amine et sa modulation par les récepteurs H_3 mette en jeu d'autres cellules de l'appareil respiratoire.

Quoi qu'il en soit, des données pharmacologiques récentes ont clairement suggéré la présence et le rôle de récepteurs H_3 sur l'innervation de l'appareil respiratoire. On s'aperçoit progressivement que cette innervation et son implication physiopathologique sont beaucoup plus complexes qu'on ne l'imaginait encore il y a quelques années [14]. En bref, l'innervation des voies aériennes par le système nerveux végétatif comporte des voies afférentes ainsi que des voies efférentes et il apparaît que le récepteur H_3 est présent sur les unes et les autres (figure 3).

C'est la voie efférente vagale excitatrice qui est responsable de la contraction des muscles lisses, de la sécrétion des glandes bronchiques et de la vasodilatation des artéoles pulmonaires. Or, première observation intéressante, à faible concentration, la (R) α -méthylhistamine inhibe la contraction de la trachée isolée de cobaye qu'induit la stimulation des fibres cholinergiques pré- et post ganglionnaires [15, 16]. Comme cet effet est reproduit par l'histamine et est compétitivement et sélectivement

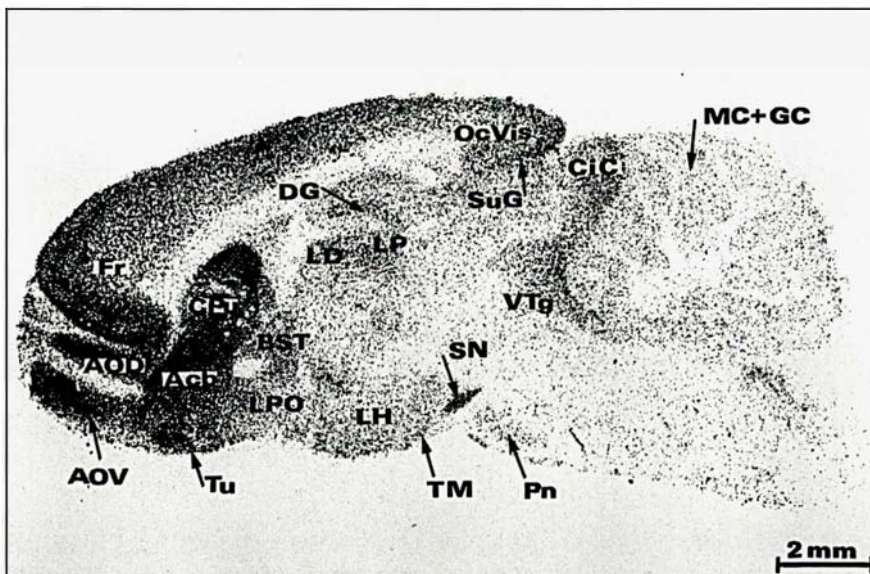


Figure 1. Récepteurs H_3 : localisation autoradiographique sur une section sagittale de cerveau de rat au moyen de (R) α -méthylhistamine- ^3H . Acb : noyau accumbens ; AOD : noyau olfactif antérieur, partie dorsale ; AOV : noyau olfactif antérieur, partie ventrale ; BST : noyau basal de la strie terminale ; CPu : noyau caudé putamen ; CIC : noyau central du tubercule quadrijumeau inférieur ; DG : gyrus denté ; Fr : cortex frontal ; GC : couche granulaire du cervelet ; LD : noyau latérodorsal du thalamus ; LH : aire hypothalamique latérale ; LP : noyau latéral postérieur du thalamus ; LPO : aire préoptique latérale ; MC : couche moléculaire du cervelet ; Oc Vis : cortex visuel ; Pn : noyau du pont ; SN : substance noire ; SuG : couche grise superficielle du tubercule quadrijumeau supérieur ; TM : noyau tubéromamillaire ; Tu : tubercule olfactif ; Vtg : aire ventrotégmentale latérale.

inhibé par le thiopéramide, on est amené à conclure qu'un récepteur H_3 , pharmacologiquement identique au récepteur cérébral, contrôle l'activité de la voie vagale excitatrice. Fait au moins aussi intéressant, si l'on considère les applications thérapeutiques, l'inhibition des fibres post-ganglionnaires mettant en jeu le récepteur H_3 est reproduite sur des bronches humaines isolées [16].

Quant à la voie afférente, son importance fonctionnelle dérive de l'existence de réflexes bronchoconstricteurs locaux ou généraux déclenchés par divers irritants des voies aériennes. L'excitation naît au niveau des terminaisons de neurones afférents primaires localisés dans la paroi des voies aériennes et peut se propager soit par la voie vagale jusqu'aux centres nerveux (noyau du tractus solitaire), soit au moyen

d'une fibre récurrente courte (fibre C, non myélinisée) jusqu'aux muscles lisses, vaisseaux, glandes bronchiques et épithélium (figure 3). Dans ce dernier cas seraient recrutées, dans un « réflexe d'axone » court, les fibres du système NANC (non adrénergique, non cholinergique) libérant divers neuropeptides (tachykinines telles que la substance P, neurokinine A ou le neuropeptide K ou bien encore le CGRP ou *calcitonin gene related peptide*). C'est la libération de ces neuropeptides qui entraînerait contraction des muscles lisses, vasodilatation, accroissement de la perméabilité des vaisseaux bronchiques systémiques, sécrétion de mucus et, peut-être, activation de cellules inflammatoires et immuno-compétentes [14]. A l'heure actuelle, il est difficile de prévenir ces réactions essentiellement pro-inflamma-

toires car, en dépit de recherches actives, des antagonistes puissants de ces divers neuropeptides font toujours défaut. Or l'équipe du Pr P.J. Barnes à Londres a récemment montré que la stimulation des récepteurs H_3 réalisée par administration systémique de (R) α -méthylhistamine diminue de manière importante la bronchoconstriction induite chez le cobaye par stimulation du système NANC [17]. Cet effet met bien en jeu un récepteur H_3 , car il est prévenu par le thiopéramide, mais la localisation précise de ce récepteur reste à établir.

Ces diverses localisations du récepteur H_3 dans l'appareil respiratoire paraissent éclairer d'un jour nouveau le rôle de l'histamine dans cet appareil : longtemps considérée comme un médiateur essentiellement pro-inflammatoire lorsqu'elle agit par

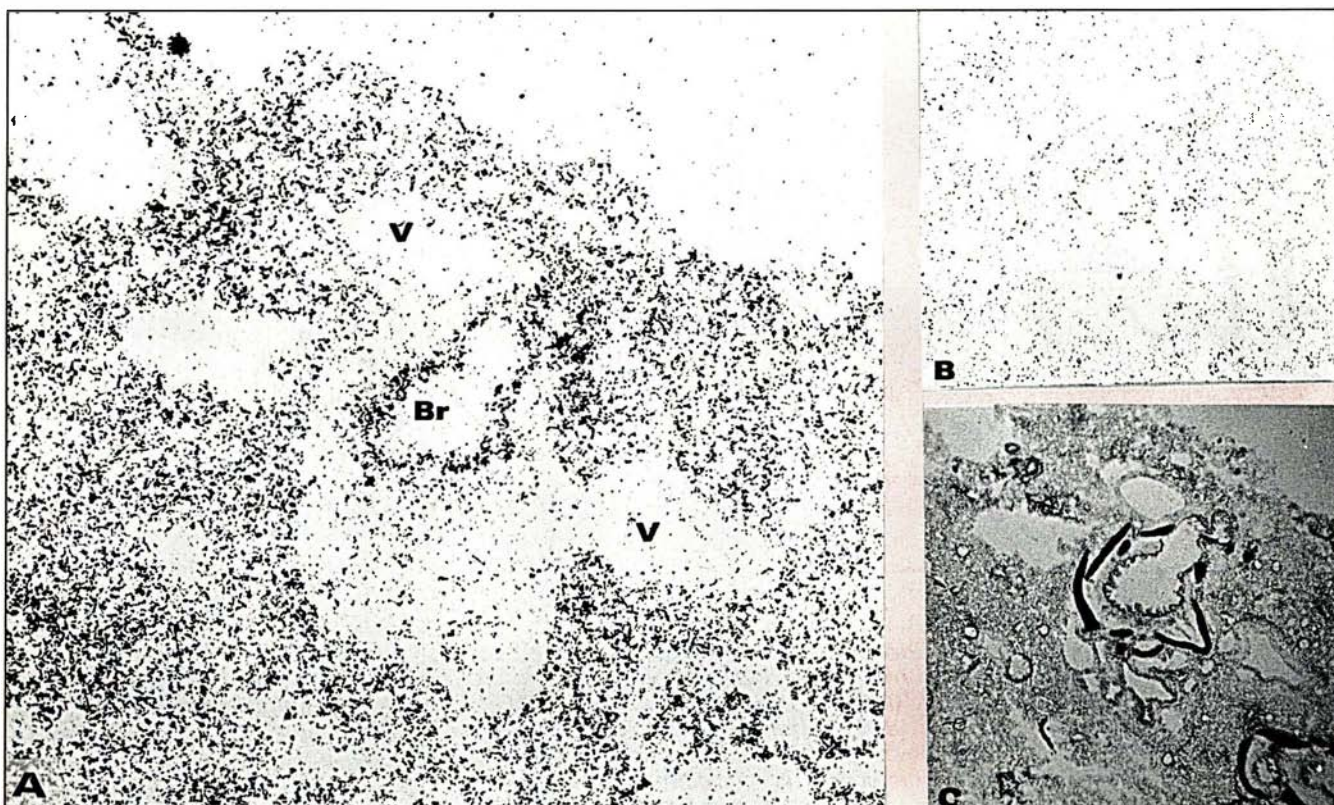


Figure 2. **Localisation autoradiographique des récepteurs H_3 dans le poumon de cobaye.** A : liaison totale de la (R) α -méthylhistamine tritiée. B : liaison non spécifique (réalisée en présence de thiopéramide). C : histologie. Br : bronchiole ; V : vaisseau.

l'intermédiaire du récepteur H_1 , il devient maintenant vraisemblable que sa libération locale met simultanément en jeu, par l'intermédiaire du récepteur H_3 , des régulations de type inhibiteur qui, elles, empruntent des voies neurogènes. L'histamine qui active ce récepteur H_3 pourrait trouver son origine dans les mastocytes présents au niveau des ganglions cholinergiques et à proximité des fibres C sensibles [18].

Il est, dès lors, licite d'imaginer que la stimulation du récepteur H_3 pourrait concourir à l'interruption des processus neurogènes et inflammatoires se développant au cours de diverses manifestations pathologiques telles que l'asthme ou la toux.

Des récepteurs H_3 dans l'appareil digestif

Au cours de l'organogenèse, l'ébauche respiratoire est formée par l'évagination de la face antérieure de l'intestin primitif. Dès lors, il n'est pas surprenant de retrouver, au niveau du tube digestif, certaines fonctions attribuées aux récepteurs H_3 pulmonaires. Bien que parfois réalisées avec des ligands partiellement sélectifs, diverses études révèlent l'existence du récepteur H_3 au niveau des terminaisons parasymphatiques et sympathiques.

C'est ainsi que l'enregistrement des potentiels postsynaptiques au niveau de ganglions mésentériques de cobaye a montré que la stimulation des récepteurs H_3 , ici aussi vraisemblablement présynaptiques, inhibe la libération d'acétylcholine [19]. De même, sur une préparation d'iléon isolé de cobaye, la stimulation du récepteur H_3 inhibe la contraction de nature cholinergique induite par stimulation électrique de l'ensemble de la préparation [20]. Ainsi ces deux études montrent, au niveau de l'intestin, la présence de récepteurs H_3 présynaptiques jouant un rôle inhibiteur sur la voie efférente parasymphatique, analogue à celui qu'ils jouent au niveau pulmonaire. Il est possible qu'une localisation analogue rende compte de l'inhibition par la (R) α -méthylhistamine de la sécrétion acide de l'estomac induite chez le chat par la gastrine [21].

Par ailleurs, une autre étude suggère la présence de récepteurs H_3 situés

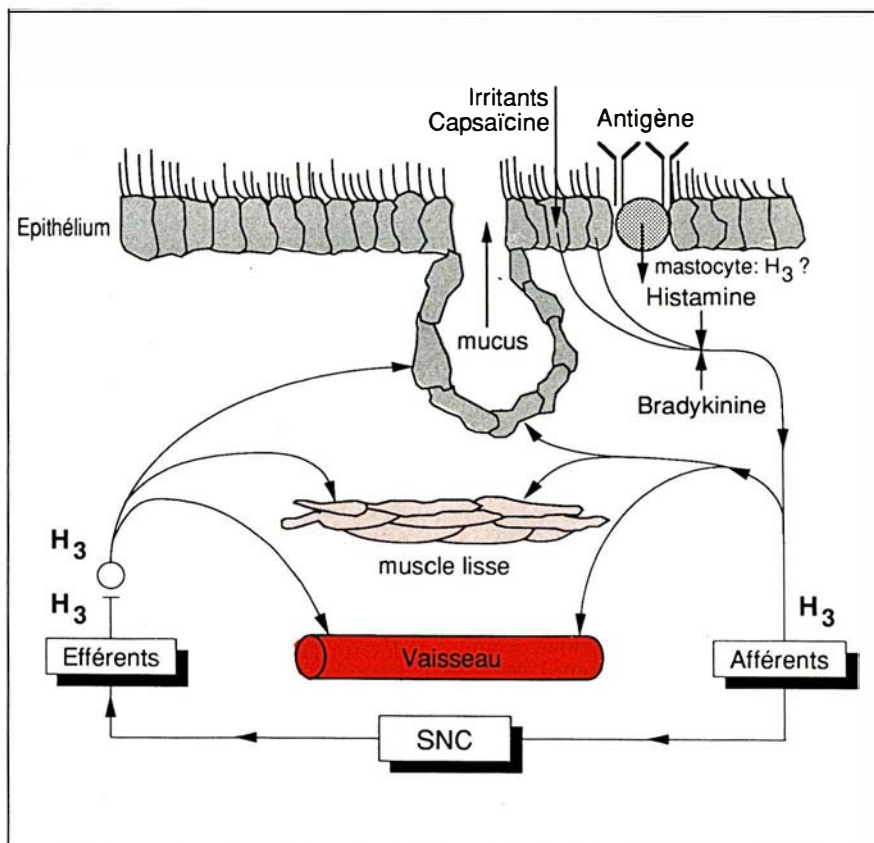


Figure 3. **Localisation des récepteurs H_3 sur l'innervation des voies aériennes par le système nerveux végétatif.** Les irritants inhalés (ozone, fumée de cigarette...) ou les médiateurs de l'inflammation libérés lors d'une réaction d'hypersensibilité immédiate, notamment à partir des mastocytes de la muqueuse respiratoire peuvent exciter les terminaisons des neurones afférents primaires. L'excitation de ces terminaisons provoque la libération par un « réflexe d'axone » court et un réflexe vagal de neuromédiateurs doués d'activités bronchoconstrictrices et pro-inflammatoires. Des récepteurs H_3 situés aux niveaux pré- et post-ganglionnaire, contrôlent l'activité de la voie efférente excitatrice. Des récepteurs H_3 , dont la localisation est encore mal définie, ont également été mis en évidence au niveau de la voie afférente. La présence de récepteurs H_3 sur les mastocytes n'est pas définitivement démontrée.

sur les terminaisons nerveuses sympathiques périvasculaires de l'artère mésentérique de cobaye. La stimulation par l'histamine de ces récepteurs H_3 pourrait induire une vasodilatation par inhibition de la neurotransmission sympathique [22]. Cet effet est à rapprocher de la relaxation, endothélium-dépendante, induite par la (R) α -méthylhistamine au niveau de l'artère cérébrale moyenne du lapin [23].

Il est encore bien difficile de préciser l'intérêt thérapeutique potentiel en gastro-entérologie de telles propriétés

pharmacologiques, mais des effets antispasmodiques et antisécrétoires peuvent être évoqués à la suite de ces études.

Conclusion : du récepteur H_3 au médicament

L'identification du troisième récepteur de l'histamine et des réponses inhibitrices variées qu'induit sa stimulation dans divers organes a déjà mis en lumière une série de fonctions inattendues de cette « vieille » amine.

RÉFÉRENCES

14. Devillier P, Matran R, Marsac J. Système non adrénergique, non cholinergique, neuro-peptides et asthme. *Rev Mal Resp* 1988 ; 5 : 7-20.
15. Ichinose M, Stretton CD, Schwartz JC, Barnes PJ. Histamine H₃-receptors inhibit cholinergic neurotransmission in guinea pig airways. *Br J Pharmacol* 1989 (sous presse).
16. Ichinose M, Stretton CD, Barnes PJ. Histamine H₃ receptor inhibit cholinergic neurotransmission in guinea pig and human airways. *Proceedings of the American Thoracic Society. Am Rev Respir Dis* (sous presse).
17. Ichinose M, Barnes PJ. Histamine H₃-receptor mediated inhibition of non-adrenergic non-cholinergic broncho-constriction in guinea pig *in vivo*. *Proceedings of the American Thoracic Society. Am Rev Respir Dis* (sous presse).
18. Barnes PJ. Neural control of human airways in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1986 ; 134 : 1289-314.
19. Tamura K, Palmer JM, Wood JD. Presynaptic inhibition produced by histamine at nicotinic synapses in enteric ganglia. *Neuroscience* 1988 ; 25 : 171-9.
20. Trzeciakowski JP. Inhibition of guinea pig ileum contractions mediated by a class of histamine receptor resembling the H₃ subtype. *J Pharm Exp Ther* 1987 ; 243 : 874-80.
21. Hervatin F, Arrang JM, Bado A, Dubrasquet M, Lewin MJM. Involvement of histamine H₃-receptors in pentagastrin stimulation of gastric acid secretion in the cat. *Proc Chin Acad Sci* 1988 ; 3 : A25.
22. Ishikawa S, Sperelakis N. A novel class [H₃] of histamine receptors on perivascular nerve terminals. *Nature* 1987 ; 327 : 158-60.
23. Ea-Kim L, Oudart N. A highly potent and selective H₃ agonist relaxes rabbit middle cerebral artery, *in vitro*. *Eur J Pharmacol* 1988 ; 150 : 393-6.

Ces constatations expérimentales suggèrent un certain nombre d'hypothèses physiopathologiques nouvelles et, à ce stade précoce, ouvrent des perspectives thérapeutiques dans des domaines aussi variés que ceux de la neuropsychiatrie, la pneumo-allergologie et la gastroentérologie. Parmi les diverses hypothèses mentionnées, lesquelles vont donner lieu à application thérapeutique ? Seuls les essais thérapeutiques actuellement en cours vont permettre de répondre avec précision à cette question. Comme à chaque fois qu'un médicament est mis au point à partir d'une cible moléculaire bien déterminée, et non pas d'un modèle animal d'affection humaine, la tâche de l'investigateur clinique est décisive, délicate mais aussi combien exaltante puisqu'elle est susceptible d'aboutir à des traitements entièrement originaux ■

Summary

The third histamin receptor : pharmacology and therapeutic applications

The third histamine receptor subtype (H₃) was initially characterised as an autoreceptor regulating histamine synthesis in and release from cerebral neurons. With the development of highly potent and selective ligands *i.e.* (R) α -methylhistamine and thioperamide it has been possible to evidence the tonic influence that H₃-receptors exert upon the activity of cerebral histaminergic neurons and their role in arousal mechanisms. However, H₃-receptors are also present on non-histaminergic neurons in brain as well as in lung or in the gastrointestinal tract. The latter appear to namely regulate in an inhibitory fashion the activity of cholinergic neurons. Hence, it is postulated that clinical trials currently underway might reveal wide therapeutic applications for the novel H₃-receptor ligands.