

# L'Histamine

L. GALOPPIN, C. PONVERT

## RÉSUMÉ

L'histamine est une amine naturelle présente dans de nombreux tissus chez l'animal et chez l'homme. Très tôt, elle a été considérée comme le médiateur de l'allergie immédiate. Le rôle physiologique qu'elle exerce sur les cellules qui la contiennent et dans leur environnement est encore mal connu ; toutefois, les résultats de diverses études récentes montrent que de très faibles concentrations d'histamine, non détectables par les techniques conventionnelles, jouent un rôle dans divers processus physiologiques, tels le contrôle de la sécrétion acide gastrique, la neurotransmission, la régulation de la microcirculation et la modulation des réactions inflammatoires et immunologiques. Cette revue fait le point sur le métabolisme, l'origine, les conditions de libération, les récepteurs, les fonctions physiologiques, les propriétés pharmacologiques et le rôle de l'histamine en pathologie. Sont également succinctement évoquées les diverses méthodes de dosage de l'histamine dans les liquides biologiques.

**MOTS-CLÉS :** Histamine – Antihistaminiques – Immunomodulation – Allergie – Cancer.

Depuis le début du siècle, l'histamine a été présentée comme un médiateur proinflammatoire jouant un rôle essentiel dans l'inflammation allergique ; récemment un nouveau concept a émergé qui présente aussi l'histamine comme un régulateur de l'inflammation et des processus immunologiques.

L'histamine, nom usuel de la 2-(4 imidazolyl)éthylamine, est une monoamine primaire, largement répandue dans le règne animal et végétal. Elle a été isolée en 1910 [27]. Commercialisée le plus souvent sous forme de dichlorhydrate, elle se présente sous forme d'une poudre blanche soluble dans l'eau, stable en solution acide et résistant à l'ébullition.

Laboratoire d'Immunologie et Allergologie, Faculté de Médecine Cochin, Port-Royal, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 PARIS.

Tirés à part : Dr L. Galoppin (adresse ci-dessus).

Reçu le 19 février 1997. Accepté le 12 mars 1997.

## SUMMARY

**Histamine.** – Histamine is a natural amine present in many animal and human tissues. It was very rapidly considered to be the mediator of immediate allergy. Its physiological role on histamine-containing cells and on their environment is still poorly understood, but the results of various recent studies indicate that very low histamine concentrations, not detectable by conventional techniques, play a role in various physiological processes, such as control of gastric acid secretion, neurotransmission, regulation of the microcirculation and modulation of inflammatory and immunological reactions. This article reviews the metabolism, origin, conditions of release, receptors, physiological functions, pharmacological properties and role of histamine in disease. The various assay methods of histamine in biological fluids are also briefly discussed.

**KEY-WORDS :** Histamine – Antihistamines – Immunomodulation – Allergy – Cancer.

## MÉTABOLISME DE L'HISTAMINE

Il est présenté de façon schématique dans la figure 1.

### Synthèse

L'histamine provient de la décarboxylation de l'histidine, acide aminé essentiel. Cette décarboxylation est essentiellement due à l'activité de l'histidine décarboxylase (HDC), enzyme dont le cofacteur est le phosphate de pyridoxal (vitamine B6) et l'inhibiteur non compétitif la fluorométhylhistidine.

GALOPPIN L., PONVERT C. – L'histamine. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37 (7), 865-880.

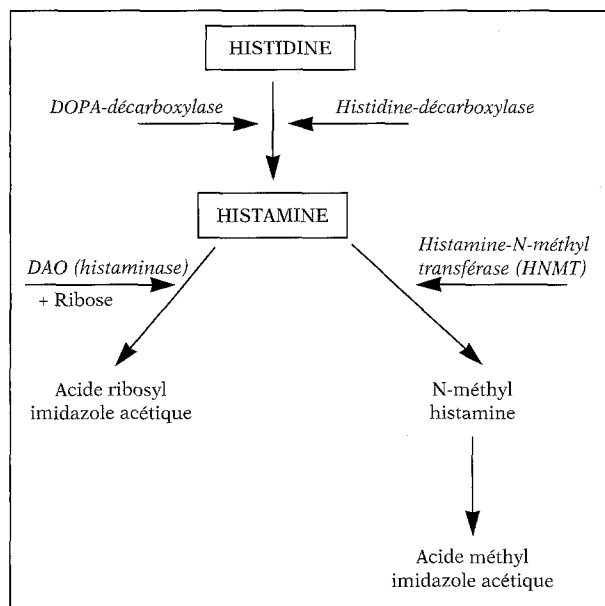


Fig. 1. – Métabolisme de l'histamine.

Chez l'homme, une activité HDC est décelée dans de nombreux tissus, et est proportionnelle au nombre des mastocytes tissulaires et des basophiles sanguins. Une activité HDC peut également être mise en évidence dans les neurones ou les cellules endocrines de la muqueuse gastrique et intestinale, ainsi que dans les lymphocytes T.

L'activité de l'HDC est augmentée sous l'action des irritants et des endotoxines, après lésions cellulaires, et dans les tissus présentant une multiplication cellulaire intense (cicatrices, fœtus, tumeurs malignes). Le stress augmente l'activité de l'HDC, ce qui peut entraîner une augmentation de la quantité d'histamine dans les cellules entérochromaffines, d'où une augmentation des sécrétions acides pouvant induire la formation d'ulcères gastriques ou duodénaux ; dans ce cas, le traitement par un antagoniste de l'histamine de type H<sub>2</sub> (anti-H<sub>2</sub>) est généralement efficace.

La décarboxylation de l'histidine peut aussi être réalisée, mais avec une efficacité moindre, par la DOPA-décarboxylase, et une partie de l'histamine tissulaire pourrait résulter de l'activité de cette enzyme, notamment dans le système nerveux central (SNC) et la muqueuse gastrique et intestinale.

## Catabolisme

L'histamine libre est rapidement et presque complètement métabolisée par deux enzymes, l'histamine N-méthyl transférase (HNMT) et la

diaminoxidase (DAO, aussi appelée histaminase), toutes deux présentes dans tous les tissus. Seuls deux à trois p.cent de l'histamine sont excrétés tels quels dans les urines.

L'HNMT est une enzyme très spécifique de l'histamine, et transforme cette dernière en méthyl-histamine non biologiquement active ; le donneur du groupe méthyle est la S-adénosyl-méthionine. La méthyl-histamine peut être excrétée dans les urines ou subir une désamination oxydative par une monoamine oxydase, et être alors excrétée sous forme d'acide méthyl-imidazolacétique. On trouve d'importantes quantités d'HNMT dans l'intestin grêle, le foie, le rein, le placenta et les monocytes sanguins. L'activité de l'HNMT est significativement diminuée dans la trachée, les bronches et le parenchyme pulmonaire des cobayes infectés par les virus para-influenzae, cette diminution étant plus ou moins bien corrélée avec une hyperréactivité bronchique à l'histamine [74] ; de toute évidence, cette enzyme exerce des effets régulateurs sur le tonus bronchique, puisque les agents, tels le SKF 91 488, qui inhibent son activité, majorent le bronchospasme induit par l'inhalation d'histamine ou d'allergène [97, 109, 116].

La DAO est une enzyme non spécifique de l'histamine : elle oxyde toutes les diamines et, avec une efficacité moindre, les monoamines (histamine entre autres). On la trouve dans l'intestin, le rein, le thymus, la peau, les poumons, les polynucléaires éosinophiles et neutrophiles, le placenta et le plasma de la femme enceinte. Son activité est faible ou nulle dans le plasma normal ; chez la femme enceinte, cette activité s'élève progressivement du 3<sup>e</sup> mois jusqu'au terme ; il peut alors atteindre 1 000 fois sa valeur initiale, et revient à la normale dès le lendemain de l'accouchement. En cas d'anomalie du trophoblaste, il n'y a pas d'augmentation de la DAO plasmatique, et une chute brutale de l'activité de cette enzyme précède un avortement spontané. Une forte activité de la DAO a également été retrouvée dans deux tumeurs humaines, les carcinomes de la thyroïde et les cancers à petites cellules.

L'excrétion urinaire des métabolites de l'histamine est identique chez les sujets sains et les sujets ulcéreux. Par contre, elle est augmentée dans diverses situations physiologiques et pathologiques : c'est ainsi qu'une augmentation de l'excrétion d'acide imidazole acétique et d'acide méthyl-imidazole acétique est observée chez la femme enceinte ; l'excrétion urinaire d'histamine et de ses métabolites méthylés est augmentée d'un facteur 20 dans les leucémies myéloïdes chroniques. Enfin, chez les sujets atteints de mastocytoses systémiques, l'excrétion de l'acide méthyl-imidazole acétique peut augmenter d'un facteur 4 à 100.

Chez les asthmatiques allergiques, la plupart des auteurs rapportent une augmentation de l'excrétion urinaire des métabolites de l'histamine, au décours de la crise ; toutefois, selon certains auteurs, il n'existe aucune différence entre les malades et les sujets sains. Une augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide imidazole acétique est également rapportée chez les deux tiers des sujets atteints de dermatite atopique (DA), sans pour autant qu'il existe de corrélation avec la sévérité de la maladie. Chez le tiers restant des malades, l'excrétion urinaire des métabolites de l'histamine serait identique ou plus faible que chez les sujets sains ; on observe alors une diminution de la concentration de la DAO et de la FAD (flavine adényl-dinucléotide, cofacteur de la monoamine oxydase) [54]. D'ailleurs, un déficit de la DAO a également été suggéré chez les malades atteints d'urticaire chronique [50], et, d'une façon plus générale, chez tous les atopiques [81].

L'activité de la DAO et de l'HNMT est inhibée par l'histamine à la concentration de  $10^{-5}$  M. Ceci suggère que, lorsque l'histamine est libérée dans un tissu, son action peut être prolongée par l'inhibition de l'activité de ces deux enzymes.

## CELLULES CONTENANT L'HISTAMINE

L'histamine est essentiellement stockée dans les basophiles et les mastocytes sous forme préformée, liée aux protéoglycans (héparine ou chondroïtine-sulfate). Seule une faible partie de l'histamine endogène n'est pas liée aux mastocytes ou aux basophiles : on la trouve dans le tractus gastro-intestinal et dans le SNC, ainsi que dans les plaquettes. En utilisant des techniques très sensibles, on a récemment détecté de très faibles concentrations d'histamine (0,01 pmol/cellule) dans les macrophages non activés [106] ; leur stimulation par le LPS entraîne une élévation de cette concentration. De très faibles quantités d'histamine ont également pu être détectées dans les lymphocytes sanguins humains (0,05 pmol/cellule) [119].

### Mastocytes

Chez l'homme, les mastocytes, et par conséquent l'histamine, sont particulièrement abondants dans les tissus en relation avec le milieu extérieur, tels la peau (20 à 40 mg d'histamine base par gramme de tissu frais), l'intestin (10 à 25 mg), l'estomac (17 à 40 mg) et le poumon (9 à 20 mg). On estime que les mastocytes humains contiennent environ 4 pg d'histamine par cellule, et l'on a pu calculer que, *in vivo*, la concentration d'histamine libérée localement pouvait atteindre  $10^{-3}$  M.

Comme ceux du rat, les mastocytes humains sont hétérogènes. On a pu mettre en évidence deux

populations mastocytaires sur la base de critères de fixation et de coloration, et sur la base de leur contenu en protéases neutres : des mastocytes T (tryptase seule), essentiellement localisés dans les muqueuses, et TC (tryptase + chymase), essentiellement localisés dans le tissu conjonctif. Mais des mastocytes de phénotypes en apparence identiques peuvent présenter des réponses différentes à des stimuli provoquant la libération d'histamine lorsqu'ils proviennent de sites anatomiques différents. Il a enfin été montré, tout du moins chez les rongeurs, que le phénotype et les caractéristiques fonctionnelles des mastocytes étaient conditionnés par les cellules de l'environnement et les facteurs dérivés de ces cellules [34, 105].

L'existence d'une relation étroite entre les mastocytes et les nerfs a permis de suggérer l'existence de communications entre ces deux structures. Il a effectivement été montré, chez le rat, que des facteurs libérés par les terminaisons nerveuses, tels la substance P (SP), le NGF (Nerve-Growth Factor), ou le CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide), pouvaient induire la libération d'histamine par les mastocytes muqueux ou péritonéaux et que, chez l'homme, la SP provoquait la dégranulation des mastocytes cutanés. Dimitriadou suggère que, dans des conditions normales, les mastocytes sont sous le contrôle tonique positif des neuropeptides et sous un contrôle négatif résultant de la libération continue d'histamine endogène ; la dysrégulation de la boucle de rétro-régulation se traduirait par des réponses inflammatoires excessives dans des pathologies telles que l'asthme [29].

### Basophiles

Dans le sang, l'histamine est localisée dans les polynucléaires basophiles, à raison de 1 à 2 pg par cellule. Elle est liée à la chaîne anionique des protéoglycans des granules.

L'histaminémie du sujet sain et du malade non allergique et non cancéreux est de  $60 \pm 23$  ng d'histamine base par ml ; cette valeur est assez stable dans le temps, variant de plus ou moins 10 p. cent par rapport à la moyenne. Chez l'allergique, l'histaminémie varie en fonction de l'état clinique : elle chute aussitôt après une crise d'asthme (20 à 30 ng/ml), pour remonter entre les crises à des valeurs supérieures à la normale (100 à 200 ng/ml). La chute initiale s'explique par la dégranulation des basophiles, et par le passage de l'histamine qu'ils ont libérée dans les tissus.

Les basophiles sont circulants chez le sujet sain, mais ils peuvent se localiser dans les tissus dans un certain nombre de circonstances pathologiques (phase de début des dermatites de contact, urticaires chroniques, certaines réactions d'hypersensibilité retardée).

## LIBÉRATION DE L'HISTAMINE

### Libération par mécanisme non immunologique

L'histamine peut être libérée par des stimuli physiques tels le froid, la chaleur, la pression, les vibrations, les rayonnements ultraviolets (UV) et infrarouges (IR), et l'hyperosmolarité. Des sels de métaux lourds, tels le mercure et le platine, des composés organiques, comme le ionophore calcique A 23 187, les solvants (xylène, toluène, éther, chloroforme, essence de thérébentine, certains composés de la fumée de cigarette), des polymères et des lectines (dextran, concanavaline A, 48/80, phytohématagglutinines), ainsi que des composés basiques (octylamine, cadavérine, tyramine) et des médicaments, tels l'acétylcholine, le crémorphor EL (ancien solvant de nombreux anesthésiques), certains anticancéreux, les opiacés et myorelaxants, les hormones thymiques (thymopoïétine et TP5) et les produits de contraste radioiodés, sont également libérateurs d'histamine par un mécanisme indépendant des IgE.

Les produits bactériens et viraux (protéine A, peptidoglycans, endotoxines, formyl méthionyl leucyl phénylalanine ou f-MLP, paramyxovirus), certaines moisissures, les enzymes protéolytiques, la phospholipase A2 (PLA2), les produits de l'inflammation, tels la bradykinine, la MBP (protéine basique majeure des éosinophiles), le PAF (Platelet-Activating Factor) [65], les radicaux oxygénés [79], et les anaphylatoxines C3a et C5a, sont histaminolibérateurs. Les neuropeptides (SP, NPY, gastrine, neurotensine, CGRP), et les anticorps anti-IgE provoquent également la libération de l'histamine. Enfin, certaines cytokines, telles les interleukines 1 et 3 (IL-1, IL-3), le GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor), le NGF (Nerve-Growth Factor), le MCAF (Macrophage Chemotactic & Activating Factor), le MIP-1 (Macrophage-Inflammatory Protein-1), le RANTES (Regulated upon Activation T cell-Expressed and Secreted), le TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ) et le SCF (Stem Cell Factor), exercent des effets histaminolibérateurs et/ou potentialisent la libération de l'histamine [Rev. in : 82].

### Libération de l'histamine par réaction antigène-anticorps

Les mastocytes et les basophiles présentent des récepteurs membranaires de forte affinité pour les IgE (Fc $\epsilon$ RI) ; le nombre de molécules d'IgE fixées aux basophiles varie de 5 000 à 600 000. Les basophiles des sujets non atopiques présentent moins de 100 000 IgE fixées aux basophiles, alors que

les Fc $\epsilon$ RI des basophiles des sujets atopiques sont presque tous saturés ; il existe une corrélation directe entre la concentration sérique des IgE et le degré de saturation des Fc $\epsilon$ R des basophiles. La combinaison entre ces récepteurs et les IgE s'effectue au niveau des domaines C $\epsilon$ 3 et C $\epsilon$ 2 des IgE ; la fixation de l'IgE sur le récepteur s'effectue seulement par une des deux chaînes lourdes, comme l'ont montré des expériences récentes de compétition. L'étape initiale d'activation correspond donc à la formation de dimères de Fc $\epsilon$  RI. Grâce à des anticorps spécifiques des récepteurs pour l'IgE (anticorps anti-Fc $\epsilon$ RI), on a montré que c'est l'agrégation même de ces récepteurs qui est l'étape initiale : si l'anticorps n'est pas divalent, il n'y a pas d'agrégation et, par conséquent, pas d'activation cellulaire. Ultérieurement, on observe une agrégation spontanée, et l'on a pu estimer que l'agrégation de 100 récepteurs sur plusieurs centaines de mille présents sur un mastocyte ou un basophile, est suffisante pour obtenir une réponse substantielle. L'étape ultérieure de l'activation consiste en la phosphorylation des extrémités COOH terminales des sous-unités  $\beta$  et  $\gamma$  des récepteurs de haute affinité au niveau des tyrosines (séquences dites ITAM : Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif). Cette étape ne nécessite ni la présence de Ca<sup>++</sup> extracellulaire ni énergie, mais elle est indispensable : si on élimine l'extrémité COOH de ces deux polypeptides, il n'y a pas de libération d'histamine.

D'autres systèmes enzymatiques sont activés (phosphatases, méthyltransférases, etc.), et induisent l'extrusion des granules (et donc la libération d'histamine), ainsi que la synthèse de médiateurs (dits « néoformés ») divers, tels la prostaglandine D2 (PGD2), les thromboxanes (TXs) et leucotriènes (LTs), et le PAF ; l'activation cellulaire induit la synthèse de cytokines, qui varient selon la nature des cellules activées. Des renseignements plus complets sur les mécanismes de l'activation IgE-dépendante des mastocytes et des basophiles ont été donnés dans une récente revue générale [87].

Les chélateurs du Ca<sup>++</sup> ou les inhibiteurs des échanges calciques, tel le vérapamil, diminuent la libération de l'histamine ; par ailleurs, cette libération est augmentée par la sortie de potassium (K<sup>+</sup>) et diminuée par une entrée de sodium (Na<sup>+</sup>). Les traitements par l'interféron-alpha (IFN- $\alpha$ ) inhibent la libération IgE-dépendante d'histamine par les basophiles, mais cet effet disparaît après l'arrêt du traitement. Enfin, *in vitro*, l'IL-1Ra (antagoniste du récepteur de l'IL-1) inhibe la libération d'histamine induite par l'anti-IgE ; cet effet résulte probablement d'une neutralisation de l'IL-1 produite par les basophiles eux-mêmes [24].

Les récepteurs des sujets normaux et allergiques fixent les IgE avec la même affinité. Les basophiles

des atopiques sont plus dégranulables par l'anti-IgE et la concanavaline A (Con.A) que ceux des non atopiques [Rev. in : 64]. Mais des basophiles de différents donneurs présentant sensiblement la même quantité d'IgE liées peuvent libérer des quantités très différentes d'histamine après contact avec l'antigène ou l'anti-IgE. Les caractéristiques de cette « libérabilité » ne sont pas clairement établies ; des facteurs génétiques jouent très certainement un rôle. Les nucléotides cycliques modulent la quantité d'histamine libérée par les mastocytes et les basophiles : l'augmentation du GMP cyclique (GMPc), résultant de l'action de l'acétylcholine, augmente la libération immunologique de l'histamine, alors que l'augmentation de l'AMP cyclique (AMPc), résultant par exemple de l'action des  $\beta$ -adrénergiques, de la PGE<sub>2</sub>, de l'adénosine ou de l'histamine elle-même, inhibe puissamment la libération d'histamine.

Une fois libérée, l'histamine diffuse rapidement dans les tissus environnants, et apparaît dans le sang après quelques minutes. L'histamine libre a une durée de vie brève dans le plasma, car elle est très vite inactivée par l'histaminase, et surtout par la HNMT. Chez l'homme, le taux plasmatique de l'histamine est normalement de  $0,13 \pm 0,1$  ng/ml, avec d'importantes variations nyctémérales. Les manifestations cliniques d'intolérance s'observent à partir de 1,1 à 1,4 ng/ml ; ces concentrations sont aisément atteintes dans les chocs anaphylactiques et anaphylactoïdes. Lors des poussées d'eczéma atopique, l'augmentation du taux d'histamine plasmatique est d'autant plus grande que l'eczéma est plus grave et plus étendu ; des concentrations de l'ordre de 1ng/ml sont observées lors des poussées d'urticaire liées à une allergie alimentaire ; lors des crises d'asthme, les concentrations d'histamine atteintes sont plus faibles. Enfin, on a pu observer une élévation du taux plasmatique d'histamine dans les urticaires au froid, les asthmes d'effort et certains bronchospasmes, ainsi que chez les patients présentant une mastocytose chronique.

## RÉCEPTEURS DE L'HISTAMINE

L'histamine exerce ses effets pharmacologiques sur les tissus dont les cellules expriment des récepteurs pour l'histamine : trois types de récepteurs pour l'histamine ont été mis en évidence, grâce à la découverte d'antagonistes et d'agonistes.

Les récepteurs du type 1 (H1), mis en évidence par Ash et Schild [4] ont les caractéristiques classiques des récepteurs couplés à la protéine G, avec 7 domaines transmembranaires reliés par des boucles alternativement intra et extracellulaires ; le gène a été cloné [20]. Les seconds messagers

sont le phosphatidylinositol, le diacyl-glycérol (DAG) et le calcium. L'inhibiteur H1 type est la mépyramine. Toutefois, les anti-H1 n'inhibent pas tous les effets biologiques de l'histamine, d'où l'hypothèse, puis la caractérisation, en 1972 [12], d'un second type de récepteurs : il s'agit des récepteurs de type 2 (H2), couplés à l'adenyl-cyclase via la protéine G. Ces récepteurs ont été mis en évidence par l'utilisation d'un nouvel inhibiteur, la cimétidine. Le second messenger des récepteurs H2 est l'AMPc.

L'utilisation conjointe de la mépyramine et de la cimétidine n'inhibe pas la totalité des effets de l'histamine, d'où, toujours selon le même schéma, l'hypothèse d'un troisième type de récepteurs (H3), qui a été mis en évidence en 1983 dans le cerveau, en utilisant un antagoniste nouvellement synthétisé, le thiopéramide [2]. Ce récepteur est probablement couplé à la protéine G, comme les récepteurs H1, mais il n'a pas encore été cloné [31]. Depuis, des récepteurs H3 ont été mis en évidence dans les terminaisons nerveuses périvasculaires non adrénergiques, hors du cerveau [95], dans la trachée, le poumon de rat, l'artère saphène et les glandes gastriques du lapin ; on les trouve également dans l'aorte, le myocarde, l'iléon, l'intestin, le poumon et la trachée de cobaye, où leur stimulation provoque la relaxation des fibres musculaires lisses [16].

## RÔLE PHYSIOLOGIQUE DE L'HISTAMINE

Chez l'homme, l'histamine est physiologiquement impliquée dans la stimulation de la sécrétion acide gastrique. Elle se comporte également comme un neurotransmetteur, et est impliquée dans la régulation de la microcirculation, ainsi que dans la modulation des réponses immunitaires et inflammatoires.

### Sécrétion acide gastrique

L'histamine est particulièrement abondante dans le fundus de l'estomac, où elle est stockée dans des cellules non mastocytaires. Ces cellules sont localisées entre les cellules pariétales, ou cellules sécrétoires acides, et le nerf vague ; elles sont stimulées par l'acétylcholine et la gastrine.

Les cellules pariétales présentent, à leur pôle basal, de nombreux récepteurs H2 ; leur activation par l'histamine libérée par les cellules du fundus active la sécrétion acide. Cette dernière est augmentée en cas de stress, ce qui explique la formation d'ulcères. Les cellules pariétales portent aussi quelques récepteurs pour l'acétylcholine et la gastrine, ce qui fait que, lors d'un traitement par

un anti-H2, la sécrétion acide n'est pas totalement inhibée. *In vitro*, l'histamine inhibe sa propre synthèse par les cellules isolées de fundus de rat, cette inhibition étant levée par le thiopéramide (anti-H3) [40].

### Neurotransmission

Des neurones histaminergiques, dont les corps cellulaires sont essentiellement situés dans la partie postérieure de l'hypothalamus, ont été mis en évidence dans le cerveau ; par ailleurs, des récepteurs des types H1 et H2 sont exprimés sur les neurones. Enfin, en 1989, des récepteurs de type H3 ont également été mis en évidence sur les neurones ; il semblerait qu'ils contrôlent la synthèse de l'histamine et sa libération par les neurones histaminergiques. De plus, au niveau des ganglions, l'activation des récepteurs H1 favoriserait la neurotransmission, alors que celle des récepteurs H3 l'inhiberait [21, 57, 80].

L'histamine joue un rôle, par un mécanisme H3, dans la régulation de l'alternance veille/sommeil [70], dans l'activité locomotrice [92], dans la sensation de faim, dans la thermorégulation par des mécanismes H1 et H2 [9], ainsi que dans la circulation cérébrale. La quantité des ingesta est diminuée à la fois par l'activation des récepteurs H1 et par l'inhibition de récepteurs H3 par le thiopéramide, dans le noyau ventral hypothalamique [76].

### Microcirculation

Par des mécanismes mal connus, l'histamine exercerait des effets modulateurs sur la microcirculation, en adaptant le flux sanguin local au métabolisme [94]. La présence de récepteurs présynaptiques H3 a été montrée chez le cobaye. Quiescents dans les conditions physiologiques normales, ils sont activés lors des phases précoces de l'ischémie et jouent alors un rôle dans la diminution de l'exocytose de la norépinephrine [42].

## PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### Système cardiovasculaire

#### Vaisseaux

Les récepteurs H1 présents dans la media activent la phospholipase C (PLC), induisant ainsi la production d'inositol-triphosphate (IP3) et de DAG, et une élévation du taux de  $Ca^{++}$  intracellulaire. Le DAG, en présence de  $Ca^{++}$ , active la

Phosphokinase C, entraînant une contraction du muscle lisse, et donc une vasoconstriction.

Également présents dans l'intima, les récepteurs H1 provoquent une élévation du taux intracellulaire de  $Ca^{++}$ , qui contribue à activer la NO-synthase. La production de NO (monoxyde d'azote) entraîne la stimulation de la guanylcyclase ; l'élévation secondaire du taux de GMPc dans les muscles lisses provoque une vasorelaxation. Elle induit également des modifications du cytosquelette des cellules endothéliales, et élargit les jonctions intercellulaires, augmentant ainsi la perméabilité capillaire. Toutefois, paradoxalement, l'histamine inhibe la perméabilité d'une monocouche de cellules endothéliales *in vitro* [107].

Les récepteurs intravasculaires H1 couplés à la protéine G provoquent l'activation de la phospholipase A2 (PLA2) et la scission de l'acide arachidonique, d'où une augmentation de la production de prostacycline (PGI2) et une accumulation d'AMPc dans la fibre lisse, et donc une vasodilatation.

L'histamine provoque la constriction des veines et des artères (effets H1) et, au contraire, la dilatation des artérioles et des capillaires (effets H1 + H2). L'histamine augmente également, *in vivo*, la perméabilité capillaire (effet H1).

#### Cœur

Les récepteurs cardiaques pour l'histamine sont principalement de type H2. L'histamine augmente la fréquence cardiaque et la force contractile (effet H2) ; elle ralentit la conduction auriculoventriculaire (effet H1). Enfin, par un mécanisme H1 et H2, elle augmente le diamètre des coronaires.

Chez le cobaye, l'activation des récepteurs du SNC induit une bradycardie et une hypotension par augmentation du tonus vagal sur le cœur ; l'activation des récepteurs périphériques produit une hypotension, plus vraisemblablement due à l'activation des récepteurs présynaptiques H3 des nerfs sympathiques terminaux [36]. Lors du choc anaphylactique, la libération massive d'histamine provoque la chute brutale de la pression artérielle, des extrasystoles, et une fibrillation auriculaire.

#### Fibres musculaires lisses

L'histamine contracte toutes les fibres musculaires lisses, sauf l'iris. Dans le poumon, elle entraîne une brutale bronchoconstriction (effet H1) et une bronchorelaxation modérée (effet H2), insuffisante pour s'opposer aux effets H1 bronchoconstricteurs ; elle augmente aussi la sécrétion du mucus bronchique (effet H2).

Chez les asthmatiques, des inhalations répétées d'histamine entraînent une absence de réponse à

l'histamine (tachyphylaxie). Le mécanisme n'est pas connu : il est peut être dû à une activation des récepteurs H2 [55], à une saturation et/ou une internalisation des récepteurs H1, au temps de reconstitution des médiateurs, ou à la libération de PGE2 bronchodilatatrice [56].

Malgré tout, dans l'asthme, le rôle exclusif de l'histamine est discuté : les anti-H1 ont une efficacité médiocre, et de nombreuses autres substances constrictrices (PAF et LTs, notamment) sont libérées en même temps que l'histamine. La mise en évidence dans le poumon de récepteurs H3 permettra peut-être de proposer un nouveau rôle pour l'histamine ; en effet, les résultats d'études récentes, effectuées chez le cobaye, permettent fortement de suggérer que, par ses effets H3, l'histamine inhibe la transmission des influx non adrénergiques-non cholinergiques, et, de ce fait, exerce des effets bronchorelaxants [13, 14, 16].

## Utérus

L'histamine provoque sa contraction mais ne joue aucun rôle dans l'accouchement, où sa seule action se limite à la constriction des veines choriioniques (effet H1) [26].

## Intestin

Au niveau de l'iléon, l'histamine intervient par un mécanisme H1. Elle provoque une contraction rapide et puissante (composante longitudinale des mouvements péristaltiques), qui peut être inhibée par les atropiniques, et une contraction plus tardive, lente et soutenue, non bloquée par les atropiniques. Au niveau du grêle et du côlon, l'activation des récepteurs H3 inhibe la contraction intestinale ; enfin, dans l'estomac, elle inhibe la sécrétion gastrique et la production des neuro-peptides [10, 25].

## Peau

L'injection intradermique d'antigène chez un sujet allergique provoque la triple réponse de Lewis (effets H1 et H2). Celle-ci comporte :

- un érythème, d'abord localisé (vasodilatation par action directe de l'histamine), puis intense et extensif (réflexe d'axone, conduction antidromique, et libération de neuromédiateurs, et secondairement d'histamine) ;
- une papule, qui résulte de l'augmentation de la perméabilité capillaire induite par l'histamine ;
- un prurit, qui résulte de la stimulation par l'histamine de certaines terminaisons nerveuses.

On n'observe pas de variations nyctémérales de cette réponse [112].

Il existe un gradient décroissant de la taille de la papule et de l'érythème selon la localisation (dos > bras > avant bras), mais le prurit reste le même selon les localisations.

La réponse est identique dans les deux sexes, mais varie avec l'âge : très faible chez l'enfant, elle augmente de 4 à 20 ans, reste stable jusqu'à 60 ans, puis diminue progressivement. Les antidépresseurs tricycliques diminuent la taille de la papule et de l'érythème, et il est conseillé de n'entreprendre des tests cutanés que quelques jours après l'arrêt du traitement.

L'essentiel de ces notions est résumé dans le Tableau I.

TABLEAU I. - Principales activités biologiques de l'histamine

| Organes et cellules                          | Conséquences                                                                        | Type(s) d'effet(s) |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Vaisseaux sanguins :</b>                  |                                                                                     |                    |
| - artères et veinules post-capillaires ..... | Constriction (hypertension pulmonaire) .....                                        | H1                 |
| - artérioles et capillaires artériol. ....   | Dilatation (par réflexe d'axone) ..                                                 | H1 + H2            |
| - cellules endothéliales ..                  | - augmentation de la perméabilité capillaire .....                                  | H1                 |
|                                              | - production de facteurs chimiotactiques pour les polynucléaires neutrophiles ..... | H2                 |
|                                              | - expression de moléc. d'adhésion inter-cellulaire .....                            | H1                 |
| Terminaisons nerveuses                       | Prurit                                                                              | H1 + H2            |
| Muscle lisse                                 | Contraction                                                                         | H1                 |
| <b>Sécrétions :</b>                          |                                                                                     |                    |
| - salive et mucus nasal ..                   | augmentée .....                                                                     | H1                 |
| - gastrique et mucus bronchique .....        | augmentée .....                                                                     | H2                 |
| <b>Leucocytes :</b>                          |                                                                                     |                    |
| - mastocytes et PNB .....                    | Chimiotactisme et activation                                                        | H1                 |
| - neutrophiles et PNE ....                   | Chimiotactisme et activation                                                        | H1                 |
| - macrophages .....                          | Phagocytose, cytotoxicité cellulaire ac-dépendante                                  | H1                 |
| - cellules NK .....                          | activation                                                                          | H1                 |
| Système du complément                        | Production des facteurs C2, C3, C4 et B                                             | H1                 |
| <b>Cœur :</b>                                |                                                                                     |                    |
| - conduction auriculo-ventriculaire .....    | ralentie .....                                                                      | H1                 |
| - rythme et éjection .....                   | augmentés, arythmie/fibrillation                                                    | H2                 |
| Lymphocytes (T)                              | - production de (Ly)MIF .....                                                       | H1                 |
|                                              | - production de LCF (chimiotactique) .....                                          | H2                 |
|                                              | - activation de LyT contrasuppresseurs (?) .....                                    | H1                 |

Abréviations : LCF (lymphocyte-chemotactic factor) ; LyT (lymphocytes T) ; MIF (migration inhibitory factor).

## RÔLE DE L'HISTAMINE DANS L'INFLAMMATION ET LES RÉPONSES IMMUNITAIRES

L'histamine joue un rôle modulateur important dans les réactions inflammatoires et les réponses immunitaires. Selon les cellules sur lesquelles elle agit, et selon le type de récepteurs sur lesquels elle se fixe de façon prédominante, elle peut exercer des effets tantôt stimulants, tantôt inhibiteurs.

### Action sur les polynucléaires

#### Basophiles

*In vitro*, l'histamine exogène inhibe la libération IgE-dépendante de l'histamine par les basophiles, 50 p.cent d'inhibition étant obtenus pour des concentrations de l'ordre de  $10^{-6}$  à  $10^{-7}$  M d'histamine. Ce rétrocontrôle est lié aux effets H2 de l'histamine, puisqu'il est levé par les anti-H2 ; il n'est pas retrouvé pour les mastocytes du poumon, non plus que pour la libération d'histamine induite par le ionophore calcique A 23 187. Toujours par un mécanisme H2, l'histamine inhibe la réponse chimiotactique des basophiles au C5a, mais n'a aucune influence sur la motilité propre de ces cellules, ni sur la captation de l'histidine par les basophiles ; ce dernier effet est partiellement inhibé par les antagonistes de type H1.

#### Mastocytes

L'histamine inhibe la libération de TNF- $\alpha$  (Tumor-Necrosis Factor- $\alpha$ ) par les mastocytes, par un mécanisme H2, et partiellement H3 [11]. Elle inhibe sa propre libération anaphylactique par un mécanisme H2. Mais, récemment, un mécanisme de type H3 a également été évoqué [53] : en effet, la présence de récepteurs de type H3 a été mise en évidence sur les mastocytes murins, et en particulier sur la sous-population de type muqueux où l'histamine, par ses effets H3, inhibe sa propre synthèse [91]. A certaines concentrations, les anti-H3, tels le thiopéramide, augmentent la libération spontanée d'histamine par les mastocytes amygdaliens humains, mais, à d'autres concentrations, ils potentialisent la libération d'histamine induite par la Con.A ; les fonctions modulatrices des récepteurs H3 sur l'activation des mastocytes sont donc loin d'être parfaitement élucidées, d'autant que la R- $\alpha$ -méthylhistamine, un agoniste H3, n'exerce aucun effet modulateur sur la libération spontanée ou induite d'histamine par les mastocytes [7].

#### Éosinophiles

L'histamine exerce un effet chimiotactique direct sur les éosinophiles (effet essentiellement H1) ; elle augmente leur réponse chimiotactique au C5a (effet H2), ainsi que le nombre de récepteurs membranaires pour le C3b et le C4 (effet H1), augmentant ainsi les capacités cytotoxiques des éosinophiles. De ce fait, elle joue un rôle clé dans la défense des organismes contre les infections parasitaires (notamment les helminthiases). Récemment la présence de récepteurs H3 sur la membrane des éosinophiles a été évoquée [85].

#### Neutrophiles

*In vitro*, par l'intermédiaire des récepteurs H2, l'histamine inhibe la sécrétion d'enzymes lysosomiales, la production de radicaux libres oxygénés et l'adhérence des neutrophiles. L'action de l'histamine sur le chimiotactisme et la mobilité de ces cellules est complexe : à fortes concentrations ( $10^{-5}$  M), on observe une augmentation de la réponse chimiotactique à différents stimuli, alors qu'à des doses plus faibles, la réponse à ces mêmes stimuli est inhibée par un mécanisme H2. L'histamine n'a pas d'effet sur la sécrétion de la DAO, mais l'acide imidazole acétique, produit d'oxydation de l'histamine par cette enzyme, est un puissant inhibiteur de la libération de la DAO induite par des particules opsonisées par C3b. Enfin, l'histamine, par un mécanisme probablement du type H1, augmente l'adhérence des polynucléaires neutrophiles aux cellules endothéliales [38] ; cet effet résulterait d'une augmentation de l'expression de certaines molécules d'adhésion intercellulaire sur la membrane des cellules endothéliales et des leucocytes (voir plus loin).

#### Monocytes, macrophages et cellules NK (Natural Killer)

Par un mécanisme H2, l'histamine entraîne la diminution de la production, induite par les endotoxines, d'IL-1 et de TNF- $\alpha$  ; la production d'IL-6 par les monocytes et l'expression des récepteurs pour l'IL-6 sur la membrane de ces cellules sont tantôt inhibées (effet H2), tantôt augmentées (effet H1), par l'histamine [68, 71]. Par un mécanisme H2, l'histamine inhibe la synthèse, par les monocytes, d'un facteur qui diminue la multiplication et la cytotoxicité des cellules NK [3, 39] ; de ce fait, l'histamine, en présence des monocytes, augmente le nombre et la cytotoxicité des cellules NK.

Toutefois, elle exerce également des effets inhibiteurs sur la cytotoxicité des cellules K et NK. Ces

effets inhibiteurs, qui sont observés en particulier lors de stress importants (accidents sévères, chirurgie majeure, grands brûlés), pourraient être liés à la libération d'histamine par un mécanisme traumatique ou, indirectement, par une activation du complément, avec formation de C5a ou de C5b ; l'observation de la reconstitution d'une activité normale des monocytes et des cellules NK par un traitement par les anti-H2, aux doses thérapeutiques usuelles, semble confirmer cette hypothèse [75].

### Action sur les cellules immunocompétentes

L'histamine exerce de nombreux effets modulateurs sur les lymphocytes T et B, et sur les réponses immunitaires. Ainsi, par exemple, *in vitro*, elle inhibe de façon significative l'expression des récepteurs  $\beta$ 2-adrénérgiques sur la membrane des lymphocytes sanguins humains [93], et, *in vivo*, elle inhibe les réactions d'hypersensibilité retardée par ses effets H2 [84].

#### Lymphocytes T

45 p. cent d'entre eux expriment des récepteurs de membrane pour l'histamine. Il existe deux fois plus de récepteurs H1 sur les lymphocytes T auxiliaires (helper) que sur les lymphocytes T supprimeurs.

Par un mécanisme H1, l'histamine induit la synthèse de Ly-MIF (Lymphocyte-derived Macrophage Migration-Inhibitory Factor) et active les lymphocytes contrasupprimeurs ; toutefois, l'histamine et les agonistes H1 inhibent la prolifération et la cytotoxicité des lymphocytes T de la muqueuse intestinale humaine [88]. Par un mécanisme H2, et à très faible concentration ( $10^{-12}$  M), l'histamine stimule la prolifération des lymphocytes T ; par contre, aux concentrations plus élevées ( $10^{-6}$  M), elle inhibe la prolifération des lymphocytes T induite par les mitogènes ; cet effet, médié par les récepteurs H2, résulte d'une activation des lymphocytes T supprimeurs, et de la production, par ces cellules, d'une lymphokine (HSF ou Histamine-Induced Suppressor Factor), dont la synthèse nécessite la présence de monocytes ou de macrophages, mais pas d'IL-1. En l'absence d'histamine exogène, la cimétidine, un antagoniste H2, augmente la blastogénèse des lymphocytes T induite par les mitogènes [1]. De même l'effet antiprolifératif de l'IFN- $\alpha$  est augmenté par la cimétidine ; ceci résulte de la présence d'histamine endogène fonctionnelle, résultant elle-même de la présence d'HDC dans les lymphocytes T [30].

L'histamine inhibe aussi la synthèse de LIF (Leukocyte Migration-Inhibitory Factor) et de

MIF par un mécanisme de type H2, vraisemblablement lié à l'activation des lymphocytes T supprimeurs. Elle diminue la sécrétion d'interféron et d'IL-2 par les lymphocytes auxiliaires ; par contre, elle augmente la synthèse d'IL-2 par les lymphocytes T cytotoxiques, et stimule la production de LCF (Lymphocyte-Chemoattractant Factor), un facteur chimiotactique pour les lymphocytes T CD8, par les lymphocytes T CD4 [59].

Les lymphocytes T sanguins et bronchiques des allergiques sont moins sensibles à l'action inhibitrice de l'histamine que les lymphocytes des sujets sains [78]. Ceci n'est pas dû à un déficit fonctionnel ni quantitatif de l'HSF, mais à une diminution du pourcentage des récepteurs H2 sur les lymphocytes ; par contre, le nombre des récepteurs H1 exprimés sur la membrane lymphocytaire est identique dans les deux groupes [5, 52]. Enfin, l'histamine stimule la production d'IL-4, et inhibe celle de l'IFN- $\gamma$ , par les cellules mononucléées sanguines de plus de 50 p. cent des atopiques, cet effet n'étant pas retrouvé chez les témoins non atopiques ; de ce fait, elle contribue probablement à orienter le phénotype des lymphocytes T helper vers le phénotype Th2, et ainsi à promouvoir la synthèse des IgE [60].

#### Lymphocytes B

L'histamine exerce des effets tantôt stimulants (H1) et tantôt inhibiteurs (H2) sur l'expression des récepteurs de l'IL-6 sur la membrane lymphocytaire [68]. Elle joue un rôle complexe dans la régulation de la synthèse des anticorps : elle n'induit pas de modification de la synthèse des anticorps par les lymphocytes B quiescents, mais seulement par les lymphocytes B activés, notamment par le LPS (Lipopolysaccharide streptococcique). Cet effet inhibiteur résulte de la synthèse de HSA (Histamine-Induced Suppressor Activity), qui agit sur la synthèse des anticorps et non sur la multiplication cellulaire ; elle peut aussi résulter d'une élévation du taux d'AMPc, également induite par l'histamine, dans le cytoplasme des lymphocytes B.

### Action de l'histamine sur d'autres cellules

#### Cellules endothéliales

L'histamine induit, *in vivo*, la rétraction des cellules des parois vasculaires, augmentant ainsi la perméabilité capillaire (effet H1) ; au contraire, par ses effets H2, elle diminue la perméabilité capillaire [107]. Elle augmente l'expression, induite par le TNF- $\alpha$ , des molécules d'adhésion intercellulaire (CD11a, b, c ; CD18 ; Mac2 ; P séléc-tine, E séléc-tine [63, 69], favorisant ainsi l'adhé-

rence des cellules sanguines sur la paroi vasculaire et leur extravasation.

De nombreux mastocytes activés sont détectés dans les tissus en cours de cicatrisation, et stimulent activement la néoangiogenèse dans les tissus des mammifères. C'est ainsi que l'activation des mastocytes péritonéaux, induite par le 48/80, accélère le processus de réparation du mésentère, après traumatisme expérimental, chez le rat [33] ; ce processus de réparation tissulaire serait dépendant de l'histamine produite par les mastocytes, et est inhibé par les antihistaminiques H1 et H2 [104].

L'histamine induit aussi la production d'IL 6 [28], et, entre la 4<sup>e</sup> et la 24<sup>e</sup> heures d'incubation, la synthèse d'IL-8 par les cellules endothéliales (mécanisme H1 et H2) [46]. *In vitro*, cette dernière cytokine exerce des effets chimiotactiques sur les lymphocytes, les basophiles, et les éosinophiles ; de plus, elle induit l'activation et l'extravasation des neutrophiles. Ces phénomènes pourraient contribuer à la constitution de la réaction inflammatoire tardive, que l'on observe parfois chez les patients allergiques, plusieurs heures après la stimulation antigénique.

### Cellules épithéliales

L'histamine induit sur ces cellules une augmentation de l'expression de certaines molécules d'adhésion intercellulaire : ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) et des antigènes d'histocompatibilité de classe II (HLA-DR) [113]. Elle stimule également la production d'un facteur chimiotactique pour les lymphocytes T (LCF : Lymphocyte-Chemotactic Factor) par les cellules épithéliales bronchiques des asthmatiques, mais pas par celles des sujets témoins ; il pourrait s'agir de l'IL-8 [6]. Par ses effets H1, elle induit la production d'IL-6, d'IL-8 et de GM-CSF par les cellules épithéliales bronchiques humaines [108].

Chez le babouin, elle augmente la perméabilité de l'épithélium alvéolaire aux macromolécules [117].

Enfin, par des effets H1 et H2, elle stimule la prolifération des cellules épithéliales [51], et, à ce titre, pourrait jouer un rôle dans le processus de lichénification, dans la DA.

### Cellules hématopoïétiques

L'histamine stimule l'entrée des cellules souches multipotentes (CFUs : Colony-Forming Unit Cells) dans le cycle cellulaire [15, 96, 99], et induit la différenciation des précurseurs myéloïdes [110].

### Cellules diverses

Par des effets probablement du type H2, l'histamine stimule la prolifération et la migration des fibroblastes, et la synthèse du collagène [19, 58] ; à ce titre, elle pourrait donc être impliquée dans les processus physiologiques de réparation tissulaire, ainsi que dans la fibrose associée à certaines situations pathologiques. Enfin, elle exerce des effets tantôt stimulants (du type H1) et tantôt inhibiteurs (du type H2) sur la production des protéines de phase aiguë de l'inflammation par les hépatocytes activés par l'IL-6 [89].

On peut donc conclure, en restant très schématique, que l'histamine, aux fortes concentrations, stimule les réponses immunitaires et les réactions inflammatoires, plutôt par un mécanisme H1 ; aux concentrations plus faibles, elle tend à inhiber les réactions inflammatoires et les réponses immunitaires, notamment par un mécanisme H2, voire H3 (tableau II).

**TABEAU II. – Effets modérateurs/inhibiteurs de l'histamine sur les réponses immunitaires et les réactions inflammatoires et d'hypersensibilité**

| Cellules et tissus cibles                                    | Conséquences                                | Type(s) d'effet(s) |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------|
| Muscle lisse bronchique et intestinal                        | Relaxation (modérée)                        | H2                 |
| Cellules épithéliales bronchiques                            | Production de facteur(s) bronchorelaxant(s) | H2                 |
| Mastocytes et basophiles                                     | Inhibition de la dégranulation              | H2 + H3            |
| PN neutrophiles et éosinophiles                              | Chimiotactisme et activation inhibés        | H2                 |
| Macrophages                                                  | Production d'IL-1 inhibée                   | H2                 |
| Plaquettes                                                   | Libération de sérotonine inhibée            | H2                 |
| Système du complément                                        | Production inhibée                          | H2                 |
| Lymphocytes :                                                |                                             |                    |
| - rosettes E .....                                           | formation inhibée .....                     | H2                 |
| - prolifération .....                                        | inhibée .....                               | H2                 |
| - production d'IL-2 et IFN $\gamma$ .....                    | inhibée .....                               | H2                 |
| - LyT cytotoxiques, cellules K et NK .....                   | génération et cytotoxicité inhibées .....   | H2                 |
| - Production des ac. <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> ..... | inhibée .....                               | H2                 |
| - Production d'ac. anti-id suppresseurs ....                 | stimulée .....                              | H2                 |
| - LyT RH2 .....                                              | production de HSF .....                     | H2                 |
| - LyT RH1 .....                                              | production de HISA .....                    | H1                 |

Abréviations : HSF (histamine-induced suppressor factor), HISA (histamine-induced suppressor activity).

## HISTAMINE EN PATHOLOGIE

### Histamine d'origine exogène

Certains animaux (méduses, chenilles processionnaires) et certaines plantes (orties) contiennent de très grandes quantités d'histamine, et induisent une réaction urticarienne lors de leur entrée en contact avec la peau. Des réactions importantes, non allergiques, peuvent également être observées lors de piquûres par des guêpes ou des araignées dont le venin contient de l'histamine.

Les aliments contiennent de l'histamine, mais celle-ci est normalement fixée par les mucines gastriques et intestinales, qui empêchent son passage au travers de la barrière intestinale ; l'adulte sain peut ainsi ingérer sans danger une cinquantaine de mg d'histamine. Toutefois, des réactions anaphylactiques plus ou moins sévères, liées à un passage d'histamine d'origine alimentaire au travers de la barrière intestinale, peuvent être observées lors de l'ingestion d'aliments contenant de très grandes quantités d'histamine (thon avarié, par exemple) ou des amines de putréfaction neutralisant la fixation de l'histamine sur les mucines du tractus digestif (cadavérine, putrescine).

### Histamine endogène

#### *Histamine et réactions allergiques*

L'histamine est unanimement reconnue comme l'un des principaux médiateurs de l'allergie immédiate et de l'anaphylaxie, même si de nombreux autres médiateurs sont impliqués à des degrés divers.

C'est dans les rhinites allergiques que les modifications des concentrations d'histamine ont été le mieux étudiées [18] : lors des tests de provocation nasale (TPN) à l'allergène, une augmentation de la concentration de l'histamine dans le liquide de lavage nasal est observée pendant la phase précoce et la phase tardive de la réaction allergique. Le pic initial est contemporain d'une augmentation des concentrations de tryptase et de PGD<sub>2</sub>, attestant l'origine mastocytaire de l'histamine. Le pic tardif coïncide avec l'afflux, dans la muqueuse nasale, de cellules diverses, et notamment d'éosinophiles et de basophiles, et résulte de la libération d'histamine par ces dernières cellules [73]. Même si l'histamine n'est pas le seul médiateur responsable des symptômes observés, et si l'augmentation de la concentration locale d'histamine n'est pas toujours corrélée avec leur intensité [114], il n'en reste pas moins qu'à elle-seule, insufflée dans les narines, elle présente toutes les activités vasoactives observées au cours des rhinites

allergiques, associant rhinorrhée, éternuements, prurit et obstruction nasale. En dehors des TPN, le taux d'histamine détecté dans la muqueuse nasale et/ou le liquide de lavage nasal est plus élevé dans les rhinites allergiques que chez les sujets témoins ; selon certains auteurs, cette augmentation est corrélée avec la présence de HRF (Histamine-Releasing Factor) dans le liquide de lavage nasal [in : 37] et avec la sévérité de la rhinite [37, 45]. Enfin, si les études sur le nombre des récepteurs H1 ont donné des résultats contradictoires, Iriyoshi *et al* ont montré qu'il existait une augmentation de l'expression de l'ARN messager de ces récepteurs dans la muqueuse nasale des sujets atteints de rhinite allergique [43].

Chez les asthmatiques, les tests de provocation bronchique spécifiques induisent une augmentation de la concentration d'histamine dans le liquide de lavages bronchoalvéolaires (LBA), dans les minutes suivant l'inhalation d'allergène [32]. En dehors des tests de provocation, la concentration d'histamine est augmentée dans le liquide de LBA, cette augmentation étant plus ou moins bien corrélée avec la présence de HRF [37], et avec la sévérité de l'asthme [in : 37, 45]. Toutefois, le rôle joué par l'histamine dans la pathogénie de l'asthme semble restreint, compte tenu du fait que les antihistaminiques H1 et H2 n'inhibent pas, ou que peu, le bronchospasme (phase précoce) ni l'inflammation bronchique (phase tardive), tant chez l'homme que chez l'animal d'expérience [48].

Une importante augmentation du nombre des mastocytes, en grande partie dégranulés, et de la concentration en histamine, a été rapportée dans la peau des malades atteints de DA [142]. Paradoxalement, chez ces malades, la réactivité cutanée à l'histamine serait diminuée, et cette diminution serait d'autant plus marquée que la DA serait sévère [111] ; néanmoins, cette anomalie est inconstante, et a été contestée par certains auteurs [Rev. in : 17]. Quoiqu'il en soit, les basophiles sanguins des malades atteints de DA sont hyperactivables par l'oxyde de deutérium, l'anti-IgE et le C5a [44].

Dans les urticaires, la concentration sanguine d'histamine diminue aussitôt après la crise, pour remonter ensuite à des valeurs supérieures à la normale. Une importante augmentation de la concentration plasmatique de l'histamine est observée après le test au glaçon, dans les urticaires au froid [90]. Dans les urticaires chroniques idiopathiques, le nombre des mastocytes cutanés serait augmenté, mais ceci a été contesté [102] ; néanmoins, il existe une augmentation de la concentration de la peau en histamine [22, 101], qui est corrélée avec une augmentation de l'activité HRF [22]. Parallèlement, la réactivité cutanée aux dégranulants non spécifiques, tels le phos-

phate de codéine et la bradykinine [49 ; in : 66, 67], et à l'histamine [67] est augmentée, mais, curieusement, la dégranulabilité des basophiles sanguins par l'anti-IgE est diminuée [118]. Le rôle pathogénique de l'histamine dans les urticaires est étayé par l'efficacité habituelle des anti-H1 [77].

Une importante augmentation de la concentration plasmatique d'histamine est observée dans les réactions anaphylactiques et anaphylactoides généralisées sévères [61] ; y est associée une augmentation des taux de tryptase plasmatique, qui reflète une dégranulation massive des mastocytes tissulaires. L'histamine est probablement le médiateur principal de l'anaphylaxie, compte tenu de l'efficacité, certes relative, des anti-H1, éventuellement associés aux anti-H2, administrés préventivement, et étant donné que, chez l'animal, l'injection d'histamine reproduit fidèlement les modifications cliniques et biologiques du choc anaphylactique.

### *Histamine et tumeurs*

Bien que certains auteurs aient suggéré que les mastocytes pourraient favoriser la croissance des tumeurs et la constitution des métastases, en promouvant l'activité collagénolytique des cellules tumorales, les résultats d'un certain nombre d'études expérimentales chez l'animal, et cliniques et épidémiologiques chez l'homme, permettent fortement de suggérer que les mastocytes pourraient se comporter comme des cellules effectrices antitumorales [83].

Plusieurs mécanismes ont été impliqués, et notamment une cytotoxicité des mastocytes sur les cellules tumorales, et la production de médiateurs vasoactifs, proinflammatoires et immunostimulants, parmi lesquels l'histamine : ainsi, bien que cela ait été contesté, une augmentation de la concentration en histamine est observée dans divers tissus et organes non lymphoïdes des souris et des rats porteurs de tumeurs chimio-induites ou greffées diverses, ainsi que chez des souris leucémiques. Chez les souris C57BL/6 rendues allergiques à l'ovalbumine, l'incidence et la croissance des tumeurs induites par le méthylcholanthrène sont significativement diminuées, la survie est augmentée, et l'induction d'une réaction d'anaphylaxie passive intratumorale, chez des souris porteuses de tumeurs greffées, induit une nécrose et une régression des tumeurs. Toujours chez la souris, les injections intrapéritonéales d'histamine ou de sérotonine potentialisent les effets antitumoraux des endotoxines, du TNF, de certains agents anticancéreux, et induisent à elles seules un ralentissement significatif de la croissance des tumeurs greffées et un allongement des délais de survie. La métoprène, un inhibiteur de l'HNMT, exerce des effets identiques. Chez

l'homme, une augmentation de l'histaminémie est détectée dans divers types de tumeurs solides débutantes ; à l'inverse, l'histaminémie est abaissée chez les sujets porteurs de tumeurs plus évoluées, et se normalise après exérèse chirurgicale de la tumeur, sauf en cas de métastases.

Les propriétés anti-tumorales de l'histamine ne résultent pas d'une action cytotoxique de ce médiateur sur les cellules tumorales, mais s'expliquent par des effets plus généraux, de type H1 : en effet, les injections d'anti-H1 induisent une accélération de la croissance des tumeurs et un raccourcissement de la survie chez les souris C57BL/6 porteuses de tumeurs greffées.

En revanche, par ses effets H2, l'histamine exerce des effets promoteurs sur la croissance des tumeurs : en effet, divers auteurs ont montré que les anti-H2 levaient l'immunodépression associée aux tumeurs, inhibaient la croissance des tumeurs induites ou greffées chez le poulet et la souris, et augmentaient la survie des patients, opérés ou non. De plus, l'incidence des cancers de la prostate est significativement diminuée chez les sujets traités par de la cimétidine. Ces effets bénéfiques des anti-H2 ne résultent probablement pas d'une cytotoxicité sur les cellules tumorales, mais plutôt d'un antagonisme vis-à-vis des effets H2, essentiellement immunosuppresseurs et anti-inflammatoires, de l'histamine : c'est ainsi que les anti-H2 inhibent l'expression des récepteurs H2 sur les lymphocytes T suppresseurs et l'activation de ces cellules par l'histamine, et stimulent l'activité des cellules NK.

Néanmoins, selon certains auteurs les anti-H2 ne modifieraient pas l'évolution des tumeurs greffées ou induites chez la souris et le rat, non plus que celle des mélanomes malins, chez l'homme. Chez le rat et la souris, ils pourraient même stimuler la croissance tumorale et le développement des métastases. Enfin, la fréquence des cancers digestifs et pulmonaires serait augmentée chez les malades traités par des anti-H2 pour ulcère gastrique, mais cette notion a été contestée. Ces effets préjudiciables des anti-H2 résulteraient peut-être du fait que, au moins *in vitro*, ils inhiberaient la cytotoxicité des cellules NK sur les cellules tumorales.

### *Histamine et pathologies diverses*

Les concentrations d'histamine sont considérablement augmentées dans le plasma, et diminuées dans les tissus (côlon, duodenum, etc.), au cours des chocs hémorragiques [47]. Ce phénomène résulte d'une dégranulation massive des mastocytes, probablement secondaire à l'ischémie ; toutefois, il n'existe pas de corrélations entre l'importance des modifications observées et la sévérité du choc.

Une augmentation de la concentration de l'histamine est observée dans la muqueuse intestinale des malades atteints de maladie de Crohn et de rectocolite ulcéro-hémorragique [86], dans le liquide de LBA des malades atteints de pneumopathies d'hypersensibilité [115], dans le liquide de lavage des sinus des patients atteints de sinusite chronique non allergique [35], et dans les végétations adénoïdes des enfants atteints d'otite séreuse moyenne [8]. On ignore s'il s'agit là d'un épiphénomène, ou si l'histamine, et d'une façon plus générale, les mastocytes, jouent un rôle dans la pathogénie de ces diverses affections.

## MÉTHODES DE DOSAGE

### Dosage biologique

C'est la méthode la plus ancienne. Elle est basée sur les effets contractiles de l'histamine sur l'iléon de cobaye, *in vitro*, les contractions induites par l'histamine étant proportionnelles à la concentration d'histamine. Cette technique a été très utile pour la mise en évidence de l'activité anti-H1 de certaines substances, et pour la caractérisation de leur activité pharmacologique.

### Méthode fluorométrique

Elle a été mise au point par Shore [98] et automatisée par Lebel [62]. Elle est basée sur la propriété qu'a l'histamine de se combiner avec l'aldéhyde orthophtalique, en milieu alcalin, et à former ainsi un conjugué fluorescent. Ce conjugué, excité par les UV de 360 nm, réémet, à 450 nm, une quantité de lumière proportionnelle à la quantité d'histamine.

Pour éliminer la fluorescence non spécifique due à d'autres amines (histidine, putrescine, cada-

vérine), de nombreuses extractions sont nécessaires.

Il s'agit d'une méthode simple, assez sensible et peu coûteuse, bien adaptée à la mesure de l'histamine libérée *in vitro*. Une technique dérivée utilise la propriété qu'a l'histamine de se fixer sur le verre, contrairement aux autres amines comme l'histidine ou la cadavérine. L'histamine est alors couplée à l'OPT [100].

### Méthode enzymo-isotopique

Elle a été mise au point par Snyder [103]. L'histamine, en présence de l'HNMT, et avec, comme donneur de méthyle, la S-adénosyl-méthionine radiomarquée est transformée en méthyl-histamine radiomarquée. Après de nombreuses extractions et purifications, la radioactivité mesurée est proportionnelle à la quantité d'histamine présente dans l'échantillon à doser. Il s'agit d'une méthode très sensible, permettant de doser 10 pg d'histamine par ml dans des échantillons de 20 µl. Elle est bien adaptée au dosage dans des milieux riches en protéines, tels le plasma.

### Méthode immunoisotopique (RIA)

L'histamine est un haptène qui doit être couplé à un peptide pour devenir immunogène. Le peptide utilisé est le N hydroxysuccinimide ester (NHS). L'histamine de l'échantillon, couplée extemporanément au même peptide NHS par acylation, entre en compétition avec de l'histamine préalablement acylée et radiomarquée à l'Iode<sup>125</sup> pour la fixation sur l'anticorps monoclonal anti-histamine. Une gamme d'étalonnage réalisée avec l'histamine froide permet d'étalonner le dosage. Il s'agit d'une méthode spécifique et sensible, qui permet de détecter 0,1 à 1 ng d'histamine par ml d'un échantillon de 50 µl. [72].

## RÉFÉRENCES

1. Aoi R., Nakashima I., Kitamura Y., Asai H., Nakano K. – Histamine synthesis by mouse T lymphocytes through induced histidine decarboxylase. *Immunology*, 1989, 66, 219-223.
2. Arrang J.M., Garbarg M., Schwartz J.C. – Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H3) of histamine receptor. *Nature (London)*, 1983, 302, 832-837.
3. Asea A., Hermodsson S., Hellstrand K. – Histaminergic regulation of natural killer cell-mediated clearance of tumour in mice. *Scand. J. Immunol.*, 1996, 43, 9-15.
4. Ash A.S.F., Schild H.O. – Receptors mediating some actions of histamine. *Br. J. Pharmacol.*, 1966, 27, 427-439.
5. Beer D.J., Osband M.E., McCaffrey R.P. *et al.* – Abnormal histamine-induced suppressor cell functions in atopic subjects. *N. Engl. J. Med.*, 1982, 306, 454-458.
6. Bellini A., Yoshimura H., Vittori E. *et al.* – Bronchial epithelial cells of patients with asthma release chemoattractant factors for T lymphocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92, 412-424.
7. Bent S., Fehling U., Braam U. *et al.* – The influence of H1, H2 and H3-receptors on the spontaneous and Con.A-induced histamine release from human adenoidal mast cells. *Agents Actions*, 1991, 33, 67-70.
8. Berger G., Ophir D. – Possible role of adenoid mast cells in the pathogenesis of secretory otitis media. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1994, 103, 632-635.
9. Berlin R.G. – Effects of H2-receptor antagonists on the central nervous system. *Drug Development Res.*, 1989, 17, 97-108.
10. Bertaccini G., Coruzzi G., Poli E. – The histamine H3-receptor: a novel prejunctional receptor regulating gastrointestinal function. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1991, 5, 585-591.

11. Bissonnette E.Y. – Histamine inhibits tumor necrosis factor  $\alpha$  release by mast cells through H2 and H3 receptors. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1996, 14, 620-626.
12. Black J.W., Duncan W.A.M., Durant C.J., Ganellin R., Parsons E.M. – Definitions and antagonism of histamine H2-receptors. *Nature (London)*, 1972, 236, 385-390.
13. Burgaud J.L., Javellaud J., Oudart N. – Bronchodilator action of an agonist for histamine H3-receptors in guinea pigs perfused bronchioles and lung parenchymal strips. *Lung*, 1992, 170, 95-108.
14. Burgaud J.L., Oudart N. – Effect of an histaminergic H3-agonist on the non-adrenergic non-cholinergic contraction in guinea pig perfused bronchioles. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1993, 45, 955-958.
15. Byron J.W. – Pharmacodynamic basis for the interaction of cimetidine with bone marrow stem cells (CFU-S). *Exp. Hematol.*, 1980, 8, 256-259.
16. Cardell L.O., Edvinsson L. – Characterization of the histamine receptors in the guinea-pig lung: evidence for relaxant histamine H3 receptors in the trachea. *Br. J. Pharmacol.*, 1994, 111, 445-454.
17. Chan S.C., Hanifin J.M. – Immunopharmacologic aspects of atopic dermatitis. *Clin. Rev. Allergy*, 1993, 11, 523-541.
18. Chanal I., Bousquet J., Michel F.B. – Physiopathologie de la rhinite allergique et médiateurs de l'inflammation. In : Wayoff M., Paliwoda A. *Immunité et inflammation en ORL*, pp. 39-49. Paris, John Libbey Eurotext, 1991.
19. Choi K.L., Claman H.L. – Mast cells, fibroblasts and fibrosis. New clues to the riddle of mast cells. *Immunol. Res.*, 1987, 6, 145-152.
20. Chowdhury B.A., Kaliner M.A., Fraser C.M. – Cloning of a gene encoding the human H1 histamine receptor. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 215-220.
21. Christian E.P., Weinreich D. – Presynaptic H1 and H3 receptors modulate sympathetic ganglionic synaptic transmission in the guinea pig. *J. Physiol.*, 1992, 457, 407-430.
22. Claveau J., Lavoie A., Brubet C. et al. – Chronic idiopathic urticaria: possible contribution of histamine-releasing factor to pathogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92, 132-137.
23. Collée J.M., Ten Kate J.P., de Vries H.G., Klipuis J.W.W., Bouman K., Sheffer H., Gerritsen J. – Allele on chromosome sharing 11q13 in sibs with asthma and atopy. *Lancet*, 1993, 342, 936-940.
24. Conti P., Bouchet W., Feliciani C. et al. – Effect of Interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) on histamine and serotonin release by rat basophilic leukemia cells (RBL-2H3) and peritoneal mast cells. *Molec. Cell Biochem.*, 1996, 155, 61-68.
25. Coruzzi G. – Evidence that histamine H3 receptors are involved in the control of gastric acid secretion in the conscious cat. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1991, 343, 225-227.
26. Cruz M.A., Gonzalez C., Sepulveda W.H., Rudolf M.I. – Effect of histamine on human placental chorionic veins: interaction with serotonin. *Pharmacology*, 1991, 42, 86-90.
27. Dale H.H., Laidlaw P.P. – The physiologic action of  $\beta$ -imidazoly-ethylamine. *J. Physiol.*, 1910, 41, 318-344.
28. Delneste Y., Lassalle P., Jeannin P. et al. – Histamine induces IL-6 production by human endothelial cells. *Clin. Exp. Immunol.*, 1994, 98, 344-349.
29. Dimitriadou V., Rouleau A., Dam Trung Tuong M. et al. – Functional relationship between mast cells and C-sensitive nerve fibres evidenced by histamine H3-receptor modulation in rat lung and spleen. *Clin. Sci.*, 1994, 87, 151-163.
30. Douer D., Kneller A., Ben-Bassat I. et al. – *Exp. Hematol.*, 1989, 17, 443-448.
31. Endou M., Poli E., Levi R. – Histamine H3-receptor signaling in the heart: possible involvement of Gi/Go proteins and N-type  $\text{Ca}^{++}$  channels. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1994, 269, 221-229.
32. Fick R.B., Richerson H.B., Zavala D., Hunninghake G.W. – Bronchoalveolar lavage in allergic asthmatics. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1987, 135, 1204-1209.
33. Franzen L., Ghassemifar G., Malcherek P. – Experimental mast cell activation improves connective tissue repair in the perforated rat mesentery. *Agents Actions*, 1991, 33, 371-377.
34. Galli S.J. – Biology and disease. New insights into « the riddle of the mast cells » : microenvironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity. *Lab. Invest.*, 1990, 62, 5-33.
35. Georgitis J.W., Matthews B.L., Stone B. – Chronic sinusitis : characterization of cellular influx and inflammatory mediators in sinus lavage fluid. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1995, 106, 416-421.
36. Göthert M., Garbarg M., Hey J.A. et al. – New aspects of the role of histamine in cardiovascular function: identification, characterization, and potential pathophysiological importance of H3 receptors. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1995, 73, 558-564.
37. Grant A., Alam R., Lett-Brown M.A. – Histamine-releasing factors and inhibitors: historical perspectives and possible implications in human illness. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 88, 683-693.
38. Heimbürger M., Palmblad J.E.W. – Effect of leukotriene C4 and D4, histamine and bradykinin on cytosolic calcium concentrations and adhesiveness of endothelial cells and neutrophils. *Clin. Exp. Immunol.*, 1996, 103, 454-460.
39. Hellstrand K., Asea A., Dahlgren C., Hermodson S. – Histaminergic regulation of NK cells; Role of monocyte-derived reactive oxygen metabolites. *J. Immunol.*, 1994, 153, 4940-4947.
40. Hollande F., Bali J.P., Magous R. – Autoregulation of histamine synthesis through H3 receptors in isolated fundic mucosal cells. *Am. J. Physiol.*, 1993, 265, G1039-G1044.
41. Imamura M., Poli E., Nicholls-Boyle J., Ushay H.M., Akagi M., Levi R. – Unmasking of activated histamine H3 receptors in myocardial ischemia: their role as regulator of exocytotic norepinephrin release. *FASEB J.*, 1994, 8, A559.
42. Imayama S., Shibata Y., Hori Y. – Epidermal mast cells in atopic dermatitis. *Lancet*, 1995, 346, 1559-1563.
43. Iriyoshi N., Takeuchi A., Yuta A. et al. – Increased expression of histamine H1 receptor mRNA in allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy*, 1996, 26, 379-385.
44. James J.M., Kagey-Sobotka A., Sampson H.A. – Patients with severe atopic dermatitis have activated circulating basophils. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 91, 1155-1162.
45. Jarjour N.N. – Elevated bronchoalveolar lavage fluid histamine levels in allergic asthmatics are associated with increased airway obstruction. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1991, 144, 83-87.
46. Jeannin P., Delneste Y., Gosset P. et al. – Histamine induces interleukin 8 secretion by endothelial cells. *Blood*, 1994, 84, 2229-2233.
47. Johnson K.B., Charya R.V., Wiesmann W., Pearce F.J. – Plasma and tissue histamine changes during hemorrhagic shock in the rat. *Shock*, 1995, 3, 343-349.
48. Jonsson E.W., Dahlen S.E. – Interactions between leukotrienes and histamine in the anaphylactic contraction of guinea pig lung parenchyma. *J. Pharmacol. Exptl. Ther.*, 1994, 271, 615-623.
49. Juhlin L. – Late-phase cutaneous reactions to PAF and kallikrein in urticaria. *Clin. Exp. Allergy*, 1990, 20, 9-10.
50. Kanny G., Moneret-Vautrin D.A., Schohn H. et al. – Abnormalities in histamine pharmacodynamics in chronic urticaria. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 1015-1020.
51. Katayama I., Yokoseki H., Nishioka K. – Mast cell-derived mediators induce epidermal cell proliferation: clue for lichenified skin lesion formation in atopic dermatitis. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1992, 98, 410-414.
52. Kersawala H.M., Maccia C., Amarai N. et al. – Suppressor T cells and soluble suppressor factors in allergy ; effect of immunotherapy. *Clin. Allergy*, 1984, 14, 519-523.
53. Khono S., Nakao S., Ogawa K. et al. – Possible participation of histamine H3-receptors in regulation of anaphylactic histamine release from isolated rat peritoneal mast cells. *Jpn. J. Pharmacol.*, 1994, 66, 173-180.
54. Kiehl R., Ionescu G. – Pathological changes in platelet histamine oxidases in atopic eczema. *Mediat. Inflamm.*, 1993, 2, 403-406.
55. Knight D.A., Stewart G.A., Thompson P.J. – Histamine tachyphylaxis in human airway smooth muscle. The role of the receptors and the bronchial epithelium. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1992, 146, 137-140.
56. Knight D.A., Stewart G.A., Thompson P.J. – Prostaglandin E2, but not prostacyclin inhibits histamine-induced contraction of human bronchial smooth muscle. *Eur. J. Pharmacol.*, 1994, 272, 13-19.
57. Koss M.C. – Histamine H3 receptor activation inhibits sympathetic-cholinergic responses in cats. *Eur. J. Pharmacol.*, 1994, 257, 109-115.
58. Kupiatsky A., Shaham D., Levischaffer F. – Histamine enhances fibroblast numbers in vitro model of wound. *Allergy*, 1995, 50, 16-20.

59. Laberge S., Cruikshank W.W., Kornfeld H., Center D.M. – Histamine-induced secretion of lymphocyte chemoattractant factor for CD8<sup>+</sup> T cells is independent of transcription and translation : evidence for constitutive protein synthesis and storage. *J. Immunol.*, 1995, 155, 2902-2910.
60. Lagier B., Rivier A., Dugas R. *et al.* – L'histamine module la sécrétion d'IL-4 et d'IFN- $\gamma$  par les cellules mononucléées sanguines. In : *CR Soc. Franç. Allergol. Immunol. Clin.*, pp. 69 (Abst.), Paris, 1994.
61. Laroche D., Vergnaud M.C., Dubois F., Bricard H. – Plasma histamine and tryptase during anaphylactoid reactions. *Agents Actions*, 1992, *Special Conf. Issue*, C201-C202.
62. Lebel B. – A high sampling automated continuous-flow fluorometric technique for the analysis of nanogram levels of histamine in biological samples. *Analyt. Biochem.*, 1989, 133, 16-29.
63. Lorant D.E., Patel K.D., McIntire T.M., McEver R.P., Prescott S.M., Zimmerman G.A. – Coexpression of GMP-140 and PAF by endothelium stimulated by histamine and thrombin: a juxtacrine system for adhesion and activation of neutrophils. *J. Cell. Biol.*, 1991, 115, 223-234.
64. Louis R.E., Radermecker M.F. – Cutaneous and basophilic sensitivity to substance P and gastrin in non-atopic versus atopic subjects. *Allergy*, 1991, 46, 30-34.
65. Louis R., Bury T., Corhay J.L., Radermecker M.F. – Potentiation of histamine release from human leucocytes by PAF. *Agents Actions*, 1994, 41, 5-10.
66. Mathews K.P. – Urticaria and allergic conjunctivitis. *Curr. Opin. Immunol.*, 1990, 2, 535-541.
67. Maxwell D.L., Atkinson B.A., Spur B.W. *et al.* – Skin responses to intradermal histamine and leukotrienes C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> and E<sub>4</sub> in patients with chronic urticaria and in normal subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86, 759-765.
68. Meretey K. – Histamine influences the expression of the interleukin-6 receptor on human lymphoid, monocytoid and hepatoma cell lines. *Agents Actions*, 1991, 33, 189-191.
69. Miki I., Kusano A., Ohta S. *et al.* – Histamine enhanced the TNF- $\alpha$ -induced expression of E-selectin and ICAM-1 on vascular endothelial cells. *Cell. Immunol.*, 1996, 171, 285-290.
70. Monti J.M., Hantos H., Boussard M., Altier H., Oranella C., Olivera S. – Effects of selective activation or blockage of histamine H<sub>3</sub> receptor on sleep and wakefulness. *Eur. J. Pharmacol.*, 1991, 205, 283-287.
71. Mor S., Nagler A., Barak V. *et al.* – Histamine enhances granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-6 production by human peripheral blood mononuclear cells. *J. Leukocyte Biol.*, 1995, 58, 445-450.
72. Morel A.M., Delaaga M.A. – Immunoanalysis of histamine through a novel chemical derivatization. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1988, 82, 646-654.
73. Naclerio R.M., Proud D., Togias A. *et al.* – Inflammatory mediators in late-antigen-induced rhinitis. *N. Engl. J. Med.*, 1985, 313, 65-70.
74. Nakazawa H., Sekizawa K., Morikawa M. *et al.* – Viral respiratory infection causes airway hyperresponsiveness and decreases histamine N-methyltransferase activity in guinea pigs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 149, 1180-1185.
75. Nielsen H.J., Nielsen J., Jensen S., Moesgaard F. – Ranitidine improves postoperative monocyte and neutrophil function. *Arch. Surg.*, 1994, 129, 309-315.
76. Ookuma K., Sakata T., Fukagawa K. *et al.* – Neuronal histamine in the hypothalamus suppresses food intake in rats. *Brain Res.*, 1993, 628, 235-242.
77. Ormerod A.D. – Urticaria : recognition, causes and treatment. *Drugs*, 1994, 48, 717-730.
78. Out T.A., Bernard E.A., Hol P.D. *et al.* – Properties of T lymphocytes from the airways of patients with asthma: cytokine production and modulation by histamine. *Chest*, 1995, 3, 161S-162S.
79. Poch B., Gansauge F., Gansauge S. *et al.* – Release of histamine in whole blood by oxygen radicals: division between specific and unspecific processes. *Inflamm. Res.*, 1996, 45, 428-433.
80. Poli E. – Histamine H<sub>3</sub> receptors regulate acetylcholine release from the guinea pig ileum myenteric plexus. *Life Sci.*, 1991, 48, PL63-PL-68.
81. Pollock I., Murdoch R.D., Lessof M.H. – Plasma histamine and clinical tolerance to infused histamine in normal, atopic and urticarial subjects. *Agents Actions*, 1991, 32, 359-365.
82. Ponvert C. – Cytokines et réactions allergiques du type immédiat. *Rev. franç. Allergol.*, 1998 : in prep.
83. Ponvert C., Galoppin L. – Mastocytes et tumeurs. *Rev. franç. Allergol.*, 1997, 37, 881-888.
84. Ptak W., Geba G.P., Askenase P.W. – Initiation of delayed-type hypersensitivity by low doses of monoclonal IgE antibody: mediation by serotonin and inhibition by histamine. *J. Immunol.*, 1991, 146, 3929-3936.
85. Raible D.G., Lanahan T., Fayvillevich Y. *et al.* – Pharmacologic characterization of a novel histamine receptor on human eosinophils. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 149, 1506-1511.
86. Raithe M., Matek M., Raenkler H.W. *et al.* – Mucosal histamine content and histamine secretion in Crohn's disease, ulcerative colitis and allergic enteropathy. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1995, 108, 127-133.
87. Renoux M. – Les mastocytes. *Rev. franç. Allergol.*, 1997, 37, 465-478.
88. Roberts A.T., Leone V.M., Ebert E.C. – Intestinal mucosal lymphocytes have H<sub>1</sub> receptors: H<sub>1</sub> antagonists reduce their proliferation and cytotoxicity. *Cell Immunol.*, 1994, 156, 212-219.
89. Rokita H., Falus A., Birò J. *et al.* – Histamine modulates the Interleukin-6-regulated acute phase protein synthesis in cultured murine hepatocytes. *Scand. J. Immunol.*, 1992, 35, 681-685.
90. Rosenkranz A.R., Weckli M., Hippmann G. *et al.* – Cold urticaria as a model of mediator release: platelet factor-4, eosinophil cationic protein and histamine. *Allergy*, 1992, 47, 366-370.
91. Rouleau A., Dam Trung Tuong M., Newland G.F.J. *et al.* – Fasting or dexamethasone treatment reduce protease content in rat lung mast cells and modulation of histamine synthesis by H<sub>3</sub> receptors. *Agents Actions*, 1996, 42, 7-12.
92. Sakai N., Onodera K., Maeyama K., Watanabe T. – Effect of thioperamide, a histamine H<sub>3</sub> receptor antagonist on locomotor activity and brain histamine content in mast cell-deficient W/W<sup>v</sup> mice. *Life Sciences*, 1991, 48, 2397-240.
93. Sanz M.L., Oehling A., De la Cuesta C.G. – Beta-receptor decrease as a consequence of mediator release. In: *Allergy Clin. Immunol. News*, 1994, S2 (Abst).
94. Schayer R.W. – Induced synthesis of histamine, microcirculatory regulation and the mechanism of actions of the adrenal glucocorticoid hormones. *Progr. Allergy*, 1963, 7, 376-382.
95. Schickler E., Malinowska B., Kathmann M., Göthert M. – Modulation of neurotransmitter release via histamine H<sub>3</sub> receptors. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 1994, 8, 128-137.
96. Schneider E., Piquet-Pellorce C., Dy M. – New role for histamine in interleukine-3 induced proliferation of hematopoietic stem cells. *J. Cell Physiol.*, 1990, 143, 337.
97. Sekizawa K., Nakazawa H., Ohnui T. *et al.* – Histamine N-methyltransferase modulates histamine- and antigen-induced bronchoconstriction in guinea pigs *in vivo*. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1993, 147, 92-96.
98. Shore P.A., Burkhalter A., Cohn U.H. – A method for the fluorometric assay of histamine in tissues. *J. Pharmac. Exptl. Ther.*, 1959, 127, 182-186.
99. Shounan Y., Xu Y.H. – The influence of histamine at various concentrations on the cell cycle state of hematopoietic stem cells (CFU-S). *Int. J. cell Cloning*, 1988, 6, 290.
100. Skov P.S., Norn S., Weeke B. – A new method for detecting histamine release. *Agents Actions*, 1984, 14, 414-416.
101. Smith C.H., Soh C., Lee T.H. – Cutaneous histamine metabolism in chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 89, 944-950.
102. Smith C.H., Kopley C., Schwartz L.B., Lee T.H. – Mast cell number and phenotype in chronic idiopathic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1995, 96, 360-364.
103. Snyder S.H., Baldessarini R.J., Axelrod J. – A sensitive and specific enzymatic isotopic assay for tissue histamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1966, 153, 543-549.
104. Sörbo J., Jackobsson R., Norrby K. – Mast-cell histamine is angiogenic through receptors for histamine 1 and histamine 2. *Int. J. Exp. Pathol.*, 1994, 75, 43-50.

105. Swieter M., Mergenhagen S.E., Siraganian M.P. – Microenvironmental factors that influence mast cell phenotype and function. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1992, 199, 22-33.
  106. Takamatsu S., Nakashima I., Nakano K. – Modulation of endotoxin-induced histamine synthesis by cytokines in mouse bone marrow-derived macrophages. *J. Immunol.*, 1996, 156, 778-785.
  107. Takeda T., Yamahita Y., Shimazaki S., Mitsui Y. – Histamine decreases the permeability of an endothelial cell monolayer by stimulating cyclic AMP production through the H2-receptor. *J. Cell Sci.*, 1992, 101, 745-750.
  108. Takizawa H., Ohtoshi T., Kikutani T. *et al.* – Histamine activates bronchial epithelial cells to release inflammatory cytokines *in vitro*. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1995, 108, 260-267.
  109. Tamaoki J., Chiyotani A., Tayaga E., Isono K., Konno K. – Histamine N-methyltransferase modulates human bronchial smooth muscle contraction. *Mediat. Inflamm.*, 1994, 3, 125-129.
  110. Tasaka K., Nakaya N., Nonaka T. – Effects of histamine, granulocyte colony-stimulating factor and db-cAMP on the differentiation of HL-60 cells. *Agents Actions*, 1990, 30, 240-243.
  111. Tupker R.A., Coenraads P.J., Fidler V. *et al.* – Irritant susceptibility and wheal and flare reactions in atopic dermatitis. I: influence of disease severity. *Brit. J. Dermatol.*, 1995, 133, 358-364.
  112. Vichyanond P., Nelson H.S. – Circadian variation of skin reactivity and allergy skin tests. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 83, 1101-1106.
  113. Vignola M., Campbell A.M., Crampette L. *et al.* – Activation des cellules épithéliales nasales par l'histamine et inhibition par la loratadine. In: *CR Soc. Franç. Allergol. Immunol. Clin.*, pp. 83, Paris, 1994.
  114. Vincent D., Hentschel V., Callebort J. *et al.* – Histamine lors du test de provocation nasale allergénique. In : *CR Soc. Franç. Allergol. Immunol. Clin.*, pp. 87, Paris, 1994.
  115. Walls A.F., Bennett A.R., Godfrey R.C. *et al.* – Mast cell tryptase and histamine concentrations in bronchoalveolar lavage fluid from patients with interstitial lung disease. *Clin. Sci.*, 1991, 81, 183-188.
  116. Yamauchi K., Sekizawa K., Suzuki H. *et al.* – Structure and function of human histamine N-methyltransferase : critical enzyme in histamine metabolism in airways. *Am. J. Physiol.*, 267 (*Lung Cell Mol. Physiol.*, 11), 1994, L342-L349.
  117. Yeates D.B., Hameister W.M. – Alveolar epithelial permeability in baboons: histamine and capsaicin. *J. Physiol.*, 1992, 450, 363-374.
  118. Zuberbier T., Schwartz S., Hartmann K. *et al.* – Histamine releasability of basophils and skin mast cells in chronic urticaria. *Allergy*, 1996, 51, 1-5.
  119. Zwadlo-Klarwasser G., Braam U., Mühl-Zürbes P., Schmutzler W. – Macrophages and lymphocytes: alternative source of histamine. *Agents Actions*, 1994, 41, C99-C100.
- Ouvrages : le lecteur trouvera également toutes les données antérieures dans les ouvrages et revues suivants :
- Histamine and antihistaminics: Part I. Histamine, its chemistry, metabolism, and physiological and pharmacological actions, In: Rocha e Silva M.: *Handbook of experimental pharmacology*. Berlin, Springer-Verlag, 1966. 18/1, 991 p.
  - Histamine and antihistaminics: Part II. Chemistry, metabolism, and physiological and pharmacological actions, In: Rocha e Silva M.: *Handbook of experimental pharmacology*. Berlin, Springer-Verlag, 1978. 18/2, 700 p.
  - Burtin C. – Histamine. *Rev. fr. Allergol.*, 1993, 33, 154-167

