

**Régulation de la sécrétion acide gastrique par les récepteurs H<sub>2</sub> histaminiques**, par Anne-Marie CHERET, M. J. M. LEWIN, INSERM U 10, Hôpital Bichat, 170, bd Ney, 75877 Paris Cedex 18.

L'histamine joue un rôle important et peut être indispensable dans la régulation physiologique de la sécrétion d'acide chlorhydrique par l'estomac (Lewin, 1980). Les données pharmacologiques *in vivo* suggèrent que ce rôle implique l'intervention de récepteurs de type H<sub>2</sub> (Black *et al.*, 1972).

Nous avons étudié l'effet *in vitro* de l'histamine et de plusieurs analogues sur les cellules épithéliales gastriques isolées concernant : a) l'activité adénylate cyclase, chez l'homme, le cobaye et le rat, b) la production d'AMP cyclique et c) l'activation des protéines kinases AMPc-dépendantes chez le cobaye. Des stimulations maximales représentant 2 à 6 fois la valeur basale ont été obtenues avec l'histamine pour (a) et (b). Une stimulation maximale de 1,5 fois a été obtenue pour (c). Les courbes dose-réponse correspondantes montrent des K<sub>a</sub> apparents de l'ordre de 10<sup>-5</sup> M.

Les antagonistes spécifiques de type H<sub>2</sub> inhibent compétitivement l'effet de l'histamine sur (a) et (b) avec les pA<sub>2</sub> suivants : cimétidine 5,9 ; ranitidine 6,7 ; tiotidine 7,3. Les agonistes spécifiques de type H<sub>2</sub> reproduisent l'effet de l'histamine avec une puissance comparable (dimaprit) ou jusqu'à 100 fois supérieure (impromidine), mais avec une efficacité seulement partielle (environ 50 p. 100). Le 2-pyridyl-éthylamine, agoniste spécifique de type H<sub>1</sub> se comporte également comme un agoniste partiel de l'histamine sur (a), (b) et (c), mais à très fortes concentrations (supérieures à 10<sup>-3</sup> M). Contrairement à leur absence d'effet *in vivo*, les antagonistes de type H<sub>1</sub> (diphénhydramine, mépyramine) inhibent l'effet de l'histamine sur (a) et (b) à des concentrations toutefois élevées (supérieures à 10<sup>-4</sup> M) (Cheret *et al.*, 1980).

Ces résultats confirment l'existence, sur les cellules gastriques, de récepteurs H<sub>2</sub> histaminiques couplés à un système adénylate cyclase. Ils suggèrent l'hypothèse de deux sites d'action au niveau du récepteur dont l'un serait accessible *in vitro* (Lewin *et al.*, 1980) aux antihistaminiques de type H<sub>1</sub>. Dans cette hypothèse, la comparaison des effets *in vivo* et *in vitro* des analogues étudiés est en faveur de l'implication spécifique des récepteurs H<sub>2</sub> dans le contrôle de l'action de l'histamine sur la sécrétion acide gastrique.

- Black J. W., Duncan W. A. M., Durant L. J., Ganellin C. R., Parsons M. E., 1972. Definition and antagonism of histamine H<sub>2</sub>-receptors. *Nature*, **236**, 385-390.
- Cheret A. M., René E., Pignal F., Reyl F., Grelac F., Ghesquier D., Lewin M. J. M., 1980. Le récepteur histaminique gastrique. Effet des antagonistes H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub> sur l'activité adényl-cyclasique des cellules isolées de la muqueuse fundique de cobaye. *Gastroenterol. clin. biol.*, **4**, 22A.
- Lewin M. J. M., 1980. Parietal cell receptors of acid secretion, 147-163. In K. H. Holtermüller, J. R. Malagelada. *Advances in Ulcer Disease*. Excerpta med., Amsterdam.
- Lewin M. J. M., Cheret A. M., René E., Reyl F., Ghesquier D., Soumarmon A., Bonfils S., 1980. Histamine regulation of gastric HCl transport : a two-site model for H<sub>2</sub>-receptor *in vitro*, 439-445. In I. Schulz, G. Sachs, J. G. Forte, J. J. Ullrich, *Hydrogen ion transport in epithelia*. Elsevier/North Holland, Amsterdam.