

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **01 octobre 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Sophie WU**

Titre de la thèse : Histamine et éveil : étude par pharmacogénétique

Résumé



L'inhibition pharmacogénétique des neurones à histamine induit une somnolence réversible et abolit les effets éveillants des défis comportementaux et du Pitolisant. Les souris knockout (KO) présentant une transmission d'histamine altérée montrent des phénotypes veille-sommeil marqués, tandis que les récentes études utilisant des approches opto- ou pharmacogénétiques ciblant les neurones histaminergiques révèlent des effets plus discrets. Le rôle éveillant de l'histamine reste donc débattu et nécessite d'être réévalué. Par ailleurs, il reste à déterminer si les effets thérapeutiques du Pitolisant (un agoniste inverse des récepteurs H3) sont exclusivement médiés par la transmission histaminergique. En complément des modèles KO, nous avons développé un modèle murin histidine décarboxylase (HDC)-Cre/hM4Di permettant une inhibition réversible et sélective des neurones histaminergiques grâce au nouveau ligand du système DREADD la deschloroclozapine (DCZ, 0,5 mg/kg, p.o.). Nous avons examiné les caractéristiques quantitatives et qualitatives de l'éveil dans des conditions basales, ainsi que sous divers défis comportementaux et pharmacologiques, incluant le Pitolisant. Chez les souris HDC-Cre/hM4Di, la recombinaison s'est produite dans la grande majorité des neurones HDC-positifs, avec une expression de hM4Di fusionné à une étiquette HA, confirmée par double immunohistochimie à l'aide d'anticorps anti-HDC et anti-HA-tag, et par microscopie confocale. Nous avons constaté que l'administration de CNO ou de DCZ induisait 1) des signes de somnolence réversible, à savoir : immobilisation comportementale, augmentation du sommeil à ondes lentes, et diminution de l'éveil, accompagnées d'une amplification de l'activité EEG corticale lente dans les deux états ; 2) une abolition de l'augmentation de l'éveil normalement observée chez ces mêmes souris (sans activation DREADD) lors de défis comportementaux tels que le changement de litière, l'exposition à un nouvel environnement, la motivation par une nourriture appétente ou le sexual arousal ; et 3) une suppression de l'effet éveillant du Pitolisant, qui perd également son efficacité anti-narcoleptique chez des souris double KO dépourvues à la fois d'histamine et

d'orexines. La somnolence réversible observée suite à l'inhibition pharmacogénétique des neurones à histamine renforce leur rôle dans le maintien de l'éveil en conditions normales, ainsi que dans l'apparition de la somnolence en cas de déficit. L'absence d'effet pro-éveillant induit par le Pitolisant dans ce modèle et, d'effet anti-narcoleptique chez les souris double KO, indique que l'efficacité thérapeutique du Pitolisant dépend principalement de la transmission histaminergique, plutôt que d'autres neurotransmetteurs également régulés par le récepteur H3.

Mots-clés : Éveil, Histamine, RH3,,