

## 2009 Kanbayashi T

Dernière mise à jour : 06-04-2010

CSF histamine contents in narcolepsy, idiopathic hypersomnia and obstructive sleep apnea syndrome.

Kanbayashi T, Kodama T, Kondo H, Satoh S, Inoue Y, Chiba S, Shimizu T, Nishino S. Department of Neuropsychiatry, Akita University School of Medicine, Akita, Japan. Cet article montre une diminution de l'histamine dans le liquide céphalo rachidien de certains patients narcoleptiques (quelque soit son phénotype concernant la cataplexie et le déficit en orexine) et de certains patients atteints d'hypersomnie idiopathique ; mais on retrouve aussi cette diminution chez certains témoins sains dans l'article de Nishino du même volume de Sleep. En moyenne le taux d'hypocrétine chez les narcoleptiques et les hypersomniaques est inférieur à celui des témoins, mais cette baisse n'est pas retrouvée chez les patients atteints du syndrome d'apnées hypopnées obstructif du sommeil. Un récent article est intéressé au dosage de l'histamine dans le LCR de patients narcoleptiques et hypersomniaques (Kanbayashi et Coll., 2009). Le taux d'histamine est très variable au sein des groupes avec de larges recouvrements, on retrouve par exemple des témoins avec un taux d'histamine très bas. Cependant le taux moyen d'histamine dans le LCR des patients atteints d'hypersomnie idiopathique est inférieur à celui de témoins mais ceci est surtout observé pour les patients non traités. Dans le même numéro de Sleep il avait été conclu dans la narcolepsie (Nishino et Coll., 2009) que comme l'histamine est une amine favorisant l'éveil qui diminue pendant le sommeil, cette molécule pouvait soit refléter passivement ou médier partiellement la somnolence diurne dans la narcolepsie. Il faut rappeler que si le dosage de l'histamine est très sensible, d'autres facteurs rendent l'étude de cette amine difficile, en particulier une contamination sanguine du LCR, la variation de sécrétion de l'histamine au cours d'une journée ainsi que sa faible demi vie.

La diminution d'histamine dans le LCR pourrait être secondaire à une diminution de l'activité orexinergique ou secondaire à la somnolence (Scammell et coll., 2009).

Comme cette baisse n'a pas été retrouvée dans le syndrome d'apnées-hypopnées du sommeil, les auteurs (Kanbayashi et Coll., 2009) suggèrent que le taux d'histamine du LCR est un biomarqueur indépendant du défaut hypocretinergique reflétant le degré d'hypersomnie d'origine centrale.

La diminution d'histamine dans le LCR est une explication intéressante pour l'hypersomnie idiopathique car la plupart des patients souffrant de cette pathologie ont de grandes difficultés à se réveiller au matin et une des plus évidentes anomalies retrouvées chez les souris déficientes en histamine est leur diminution de l'éveil au commencement de leur période normale d'activité (Scammell et coll., 2009).

Ce résultat est intéressant sur le point pharmacologique puisque des antagonistes histaminergiques H3 (retrouvés uniquement dans le système nerveux central ; Bonaventure et Coll., 2007) pourraient être des substances efficaces contre la somnolence dans l'hypersomnie idiopathique. Ces molécules ont été montrées efficaces sur la somnolence de souris modèles de narcolepsie et elles sont en cours d'essais thérapeutiques dans la narcolepsie (Lin et Coll., 2008). Kanbayashi T, Kodama T, Kondo H, Satoh S, Inoue Y, Chiba S, Shimizu T, Nishino S. CSF histamine contents in narcolepsy, idiopathic hypersomnia and obstructive sleep apnea syndrome. Sleep. 2009 Feb 1;32(2):181-7. Résumé en anglais

**STUDY OBJECTIVE:** To (1) replicate our prior result of low cerebrospinal fluid (CSF) histamine levels in human narcolepsy in a different sample population and to (2) evaluate if histamine contents are altered in other types of hypersomnia with and without hypocretin deficiency.

**DESIGN:** Cross sectional studies.

**SETTING AND PATIENTS:** Sixty-seven narcolepsy subjects, 26 idiopathic hypersomnia (IHS) subjects, 16 obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) subjects, and 73 neurological controls were included. All patients were Japanese. Diagnoses were made according to ICSD-2.

**RESULTS:** We found significant reductions in CSF histamine levels in hypocretin deficient narcolepsy with cataplexy (mean +/- SEM; 176.0 +/- 25.8 pg/mL), hypocretin non-deficient narcolepsy with cataplexy (97.8 +/- 38.4 pg/mL), hypocretin non-deficient narcolepsy without cataplexy (113.6 +/- 16.4 pg/mL), and idiopathic hypersomnia (161.0 +/- 29.3 pg/mL); the levels in OSAS (259.3 +/- 46.6 pg/mL) did not statistically differ from those in the controls (333.8 +/- 22.0 pg/mL). Low CSF histamine levels were mostly observed in non-medicated patients; significant reductions in histamine levels were evident in non-medicated patients with hypocretin deficient narcolepsy with cataplexy (112.1 +/- 16.3 pg/mL) and idiopathic hypersomnia (143.3 +/- 28.8 pg/mL), while the levels in the medicated patients were in the normal range.

**CONCLUSION:** The study confirmed reduced CSF histamine levels in hypocretin-deficient narcolepsy with cataplexy. Similar degrees of reduction were also observed in hypocretin non-deficient narcolepsy and in idiopathic hypersomnia, while those in OSAS (non central nervous system hypersomnia) were not altered. The decrease in histamine in these

subjects were more specifically observed in non-medicated subjects, suggesting CSF histamine is a biomarker reflecting the degree of hypersomnia of central origin.