

# Pourquoi le sommeil, lui aussi, « prend des rides »

NEUROBIOLOGIE - Une étude chez la souris éclaire la façon dont l'hyperexcitabilité de certains neurones contribue, avec l'âge, à fractionner les nuits

C'est un constat universellement partagé : le vieillissement s'accompagne d'une dégradation de la qualité et de la quantité de sommeil. C'est vrai pour l'espèce humaine, mais aussi pour nombre d'autres animaux, dont la souris. Publiée dans l'édition de la revue *Science* du 25 février, une étude portant sur cette dernière offre une nouvelle piste de compréhension de la fragmentation progressive de nos nuits avec l'âge.

L'équipe dirigée par Luis de Lecea (Stanford University) est partie de l'hypothèse que le déclin de la qualité du sommeil pourrait être dû à un mauvais fonctionnement des circuits neuronaux associés au contrôle du passage entre assoupissement et veille. Le chercheur avait déjà montré qu'une petite classe de neurones spécialisés, dits « à hypocretine » (ou « orexine »), peu nombreux mais

se projetant dans divers secteurs du système nerveux depuis l'hypothalamus, était critique pour induire et maintenir l'éveil.

La narcolepsie, marquée notamment par des endormissements soudains, est ainsi caractérisée par une perte des neurones à hypocretine. A l'inverse, une classe de molécules qui bloquent dans le cerveau l'action de l'orexine – on parle d'antagonistes des récepteurs à orexine, ou DORA – est couramment prescrite aux Etats-Unis pour lutter contre l'insomnie.

**Vaste dispositif expérimental**  
« Ces neurones étaient donc des candidats de choix pour voir ce qui se passe quand on vieillit », indique Philippe Mourrain, professeur de neurobiologie à Stanford, qui a participé aux travaux. Ceux-ci mènent à la conclusion que, si le vieillissement s'accom-

pagne d'une perte progressive de cette population neuronale, ceux qui subsistent deviennent hyperexcitables, perturbant ainsi le sommeil des souris – et peut-être par extension, mais cela reste à vérifier, le nôtre.

La démonstration a impliqué un vaste dispositif expérimental. D'abord pour constater que les souris vieillissantes subissaient une perte de 40 % de ces neurones. Puis pour aller au-delà de ce qui pouvait apparaître comme paradoxal : moins de neurones d'éveil s'accompagnaient d'une fragmentation du sommeil.

La clé réside donc dans l'observation que les neurones âgés restants sont plus instables et aisément excitables. En les stimulant par optogénétique, les chercheurs ont induit cette hyperexcitabilité : l'éveil chez les vieilles souris a augmenté. Ils ont ensuite mis en évidence l'implication dans ce

phénomène de canaux ioniques qui commandent le déclenchement de réactions électrochimiques dans ces neurones. Faisant appel à une technique d'édition du génome, Crispr-Cas9, éliminant spécifiquement un canal à potassium dans les neurones à hypocretine, ils ont pu induire leur hyperexcitabilité chez de jeunes souris, faisant apparaître chez elles une instabilité du sommeil « à ondes lentes », dit « Non-REM » en anglais, associé à l'apprentissage et à la consolidation des souvenirs.

Une molécule, la flupirtine, ouvrant ces canaux ioniques et maintenant ainsi les neurones dans un état de sous-activation, a à l'inverse amélioré le sommeil Non-REM chez les souris âgées, qui ont de plus montré de meilleures performances dans des tests de mémoire. La même amélioration de ce sommeil était

observée après administration d'une molécule de type DORA. Mais, pour Philippe Mourrain, « la nouvelle voie de signalisation de la flupirtine, offrant une autre cible très précise, complètement nouvelle, sera à étudier de très près ».

## Vieillesse multifactorielle

Le parallèle avec les désordres du sommeil observés tant dans les maladies d'Alzheimer que de Parkinson mérite aussi d'être exploré, indique-t-il. C'est également ce que notent Laura Jacobson et Daniel Hoyer (université de Melbourne) dans un commentaire publié dans *Science*. « Le sommeil Non-REM est important dans les mécanismes de dégradation des protéines et peptides toxiques qui s'accumulent dans le cerveau dans ces maladies », rappellent-ils.

Pour Isabelle Arnulf, cheffe du service de pathologies du som-

meil à la Pitié-Salpêtrière, à Paris, ces résultats sont « très intéressants, car effectivement le sommeil et la veille du sujet âgé sont plus instables que chez le sujet jeune qui dort la nuit et veille le jour. Le sommeil prend des rides aussi... ». Elle note que ce vieillissement du sommeil est sans doute multifactoriel, « mais ces données sur l'hypocretine sont nouvelles et convaincantes, et insistent sur la continuité du sommeil ». Pour l'heure, les somnifères DORA, dans lesquels elle voit plutôt des « régulateurs du sommeil », ne sont pas disponibles en France.

L'intérêt des industriels et des chercheurs pour de nouvelles classes de molécules va-t-il être éveillé par ces nouveaux résultats ? Les boomeurs et leurs aînés à la recherche de nuits moins hachées et de journées moins abruties leur en sauraient gré. ■

HERVÉ MORIN

