



**HAL**  
open science

## Les astrocytes du VLPO, acteurs clés de la régulation du sommeil

Augustin Walter, Armelle Rancillac

### ► To cite this version:

Augustin Walter, Armelle Rancillac. Les astrocytes du VLPO, acteurs clés de la régulation du sommeil. Médecine du sommeil, 2024, 21 (4), pp.198-206. <10.1016/j.msom.2024.10.001>. <hal-04953969>

**HAL Id: hal-04953969**

**<https://college-de-france.hal.science/hal-04953969v1>**

Submitted on 18 Feb 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

# Les astrocytes du VLPO, acteurs clés de la régulation du sommeil



*VLPO astrocytes, key players in sleep regulation*

**Augustin Walter, Armelle Rancillac\***

*Centre interdisciplinaire de recherche en biologie (CIRB), Collège de France, CNRS, Inserm, université PSL, Paris, France*

Received 25 July 2024; accepted 2 October 2024

Available online 24 October 2024

## MOTS-CLÉS

Adénosine;  
Glucose;  
Prostaglandine D<sub>2</sub>  
(PGD<sub>2</sub>);  
Couplage  
neurovasculaire  
(CNV);  
Hypothalamus

**Résumé** Les astrocytes sont des cellules gliales du système nerveux central, dont le rôle dans la physiologie cérébrale est de mieux en mieux compris. Récemment, leur implication dans la régulation du sommeil, notamment via la régulation des taux extracellulaires d'adénosine, a été particulièrement étudiée. Cette purine joue en effet un rôle central dans la régulation du sommeil, en particulier au niveau du noyau préoptique ventrolatéral (VLPO), une région clé du cerveau impliquée dans la promotion du sommeil lent. En combinant des quantifications enzymatiques in situ des taux d'adénosine, des mesures en vidéomicroscopie infrarouge de la réactivité vasculaire, ainsi que des enregistrements en patch-clamp de l'activité neuronale, il a été démontré que ces astrocytes du VLPO ajustent les taux d'adénosine extracellulaires en réponse du glucose disponible, des taux de prostaglandine D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) et du moment circadien. L'adénosine extracellulaire active les récepteurs A<sub>2A</sub> situés au niveau des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins et des neurones promoteurs du sommeil du VLPO, afin d'ajuster simultanément l'augmentation du flux sanguin à l'activité neuronale. Ainsi, l'apport énergétique nécessaire à l'activation neuronale est assuré, ce qui permet ainsi une activation optimale du VLPO et le sommeil. Ce mécanisme gliocentrique est également intégratif, adaptant la réponse adénoenergique au moment circadien, plus important quand la pression de sommeil est élevée, que lorsqu'elle est faible. Les astrocytes du VLPO ne se contentent donc pas de soutenir structurellement les neurones, mais jouent également un rôle dynamique et intégratif dans la régulation des états de vigilance.

© 2024 Les Auteurs. Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

\* Auteur correspondant. Center for Interdisciplinary Research in Biology (CIRB), CNRS UMR 7241 / Inserm U1050, Collège de France, 11, place Marcelin-Berthelot, 75005 Paris, France.

E-mail address: [armelle.rancillac@college-de-france.fr](mailto:armelle.rancillac@college-de-france.fr) (A. Rancillac).

<https://doi.org/10.1016/j.msom.2024.10.001>

1769-4493/© 2024 Les Auteurs. Publié par Elsevier Masson SAS. Cet article est publié en Open Access sous licence CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**KEYWORDS**

Adenosine;  
Glucose;  
Prostaglandin D<sub>2</sub>  
(PGD<sub>2</sub>);  
Neurovascular  
coupling (NVC);  
Hypothalamus

**Summary** Astrocytes are glial cells of the central nervous system, whose role in brain physiology is increasingly well understood. Recently, their involvement in sleep regulation, particularly through the regulation of extracellular adenosine levels, has been extensively studied. This purine plays a central role in sleep regulation, especially in the ventrolateral preoptic nucleus (VLPO), a key brain region involved in the promotion of slow-wave sleep. By combining in situ enzymatic quantification of adenosine levels, infrared videomicroscopy measurements of vascular reactivity, and patch-clamp recordings of neuronal activity, it has been demonstrated that these VLPO astrocytes adjust extracellular adenosine levels in response to available glucose, prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) levels, and circadian timing. Extracellular adenosine activates A<sub>2A</sub> receptors located on endothelial cells of blood vessels and sleep-promoting neurons of the VLPO, simultaneously adjusting the increase in blood flow to neuronal activity. This ensures the necessary energy supply for neuronal activation, thereby allowing optimal activation of the VLPO and promoting sleep. This gliocentric mechanism is also integrative, adapting the adenosinergic response to circadian timing, with a greater impact when sleep pressure is high compared to when it is low. Thus, VLPO astrocytes do not merely provide structural support to neurons but also play a dynamic and integrative role in the regulation of vigilance states.

© 2024 The Author(s). Published by Elsevier Masson SAS. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Les cellules gliales du système nerveux central sont plus nombreuses que les neurones. Parmi ces cellules, on trouve les oligodendrocytes, les cellules de la microglie et les astrocytes. Les oligodendrocytes forment la gaine de myéline autour des axones. Les cellules de la microglie jouent un rôle crucial dans la surveillance immunitaire, et les astrocytes, autrefois principalement considérés comme de simples cellules de soutien, sont désormais reconnus comme assurant de nombreuses fonctions essentielles à la physiologie cérébrale, notamment en tant qu'acteurs clés de la régulation du sommeil [1].

## Longtemps ignoré, le rôle des astrocytes est enfin mieux compris

Le rôle des astrocytes dans le cerveau a longtemps été sous-estimé et négligé par rapport à celui des neurones. Grâce aux progrès technologiques, mais aussi parce que nous y prêtons désormais plus attention, nous comprenons à présent mieux le rôle de ces cellules [2].

Parmi, les nombreuses fonctions que les astrocytes réalisent, notons tout d'abord qu'ils sont essentiels à l'homéostasie ionique et aqueuse du milieu extracellulaire, en régulant notamment les niveaux de potassium libéré dans l'espace extracellulaire suite à l'activité neuronale [3]. Les astrocytes jouent également un rôle clé dans l'intégrité de la barrière hématoencéphalique [4], protégeant ainsi le cerveau des agents potentiellement pathogènes circulant dans le sang. Cette proximité aux vaisseaux permet aux astrocytes de réguler le couplage neurovasculaire, crucial pour adapter le flux sanguin local aux dépenses énergétiques locales [5]. Leur proximité aux vaisseaux gliolymphatiques leur permet également de participer au nettoyage du cerveau, pendant le sommeil lent profond [6]. En outre, les astrocytes sont impliqués dans le métabolisme énergétique du cerveau, notamment en captant le glucose sanguin, en le transformant en lactate, puis en le fournissant aux neurones, qui le préfèrent au glucose comme source d'énergie

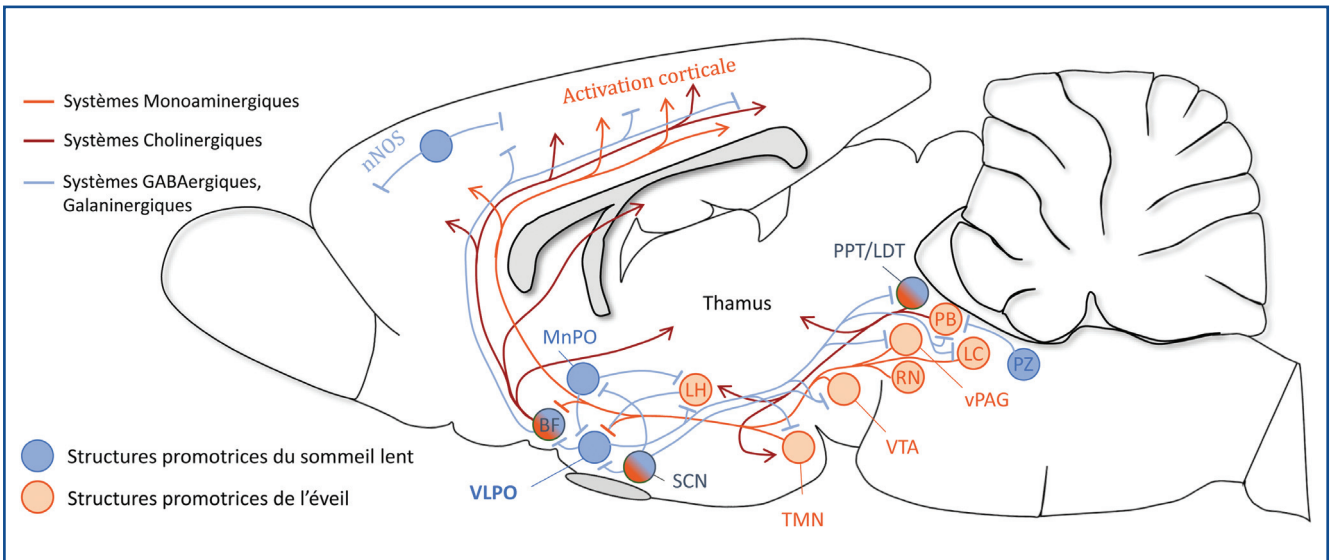
[7]. Les astrocytes jouent aussi un rôle dans la réponse immunitaire du cerveau, contribuant à l'inflammation, à la modulation des réponses immunitaires locales et à la phagocytose [8,9]. En cas de lésion cérébrale ou de pathologies, les astrocytes réagissent en favorisant une inflammation puis en formant une cicatrice gliale, processus connu sous le nom de gliose, qui peut limiter l'étendue des dommages, mais aussi entraver la régénération neuronale.

Enfin, les astrocytes régulent la formation et la maturation des synapses, ainsi que la régulation de leur fonctionnement, en modulant leur proximité aux synapses, ce qui leur permet d'influencer la transmission synaptique et la plasticité neuronale via la recapture de neurotransmetteur, ou en libérant des gliotransmetteurs. Ainsi, ils sont également impliqués dans des processus cognitifs complexes et plus particulièrement en ce qui nous intéressera dans cette revue dans la régulation du sommeil.

## Le VLPO, un centre crucial dans la régulation du sommeil lent

Pendant l'épidémie d'encéphalite léthargique (1916–1930), Von Economo observa les lésions cérébrales de patients présentant de forts troubles du sommeil. Il put ainsi identifier pour la première fois des régions de l'hypothalamus impliquées dans la régulation du sommeil et de l'éveil [10]. Hess constata par la suite, chez le chat, qu'il était possible de provoquer le sommeil en stimulant certaines régions de l'hypothalamus et du mésencéphale [11]. En 1946, les travaux de Nauta, sur le rat, montrèrent que des lésions de l'hypothalamus caudal induisent une somnolence, tandis que les lésions englobant l'hypothalamus latéral et rostral produisent une insomnie, précisant ainsi le rôle spécifique des différentes régions de l'hypothalamus dans la régulation de l'éveil et du sommeil [12].

Grâce à des marquages de la protéine c-Fos, qui permettent de visualiser les neurones actifs dans la demi-heure précédente, les travaux de l'équipe de Saper permirent



**Figure 1.** Représentation schématique des principaux circuits contrôlant le sommeil lent chez le rongeur. Pendant le sommeil, les structures favorisant le sommeil lent (en bleu) inhibent les systèmes monoaminergiques et cholinergiques des structures d'éveil. Les neurones promoteurs du sommeil lent dans le MnPO et le VLPO (GABA, galanine) exercent des effets inhibiteurs sur les neurones qui favorisent l'éveil du LH (hypocrétine) et du TMN (histamine). Inversement, les structures favorisant l'éveil (en rouge) activent le cortex, le thalamus et inhibent les structures favorisant le sommeil (en bleu). Le SCN (GABA, VIP, AVP, GRP) est le principal pacemaker circadien qui contrôle la synchronisation du cycle veille–sommeil. Les efférences du LH vers les centres de régulations de l'éveil ne sont pas représentées sur ce schéma. Les projections du MnPO et du TMN ciblent les interneurons locaux inhibiteurs du VLPO, et ainsi lever le contrôle inhibiteur qu'il exerce sur les neurones promoteurs du sommeil. BF : cerveau antérieur basal ; LC : locus cœruleus ; LH : hypothalamus latéral ; MnPO : aire préoptique médiane ; NO : monoxyde d'azote ; PB : noyau parabrachial ; vPAG : région ventrolatérale du périaqueducal gris ; PPT/LDT : noyaux pédonculopontin et latérodorsal tegmental ; PZ : zone parafaciale ; RN : noyau raphé ; SCN : noyau suprachiasmatique ; TMN : noyau tubéromamillaire ; VLPO : noyau ventrolatéral préoptique ; VTA : aire tegmentale ventrale.

ensuite de localiser plus précisément un centre du sommeil dans l'hypothalamus rostral chez le rat [13]. Il s'agit d'un petit groupe de cellules actives pendant le sommeil, localisé dans la zone préoptique ventrolatérale, latéralement au chiasma optique, aux alentours de Bregma 0. En coupe frontale, cette région se situe en dessous du croisement de la commissure antérieure et constitue le noyau préoptique ventrolatéral (VLPO), un centre crucial pour la régulation du sommeil. Ces neurones promoteurs du sommeil commenceraient même à s'activer lorsque la pression de sommeil augmente, comme cela a été montré par des enregistrements unitaires lors d'une privation de sommeil [14].

Afin de confirmer l'implication de ces neurones du VLPO dans l'induction du sommeil, Lu et ses collaborateurs ont effectué des lésions cellulaires bilatérales et spécifiques du VLPO chez le rat. Ces animaux présentaient alors une réduction de 40 à 50 % de la durée totale du sommeil, ainsi qu'une fragmentation de leur sommeil [15]. Ces lésions ont par la suite été reproduites par plusieurs équipes. Il est donc clairement établi aujourd'hui que ces neurones du VLPO sont nécessaires au maintien du sommeil lent [16,17]. Cependant, les animaux lésés continuant de dormir suggèrent l'existence d'autres systèmes régulant le sommeil. Plus récemment, le rôle du noyau préoptique médian (MnPO) [18] et de la zone parafaciale (PZ) [19,20] dans la régulation du sommeil lent ont également été mis en évidence.

Le VLPO régule le sommeil en réalisant des interactions inhibitrices avec les centres d'éveil (Fig. 1). Ainsi, le modèle du *flip-flop switch* de la régulation des états de vigilance

a été proposé, favorisant l'état le plus stable et des transitions rapides d'un état à l'autre [21]. Le VLPO inhibe les neurones promoteurs de l'éveil par la libération de GABA et de galanine. Réciproquement, les structures promoteuses de l'éveil, telles que le noyau tubéromamillaire (TMN), le locus cœruleus (LR) et les noyaux du raphé (RN), inhibent les neurones du sommeil en libérant respectivement de l'histamine, de la noradrénaline et de la sérotonine [22]. Le passage d'un état à un autre est régi par des processus circadien et homéostatique.

## Régulation homéostatique et circadienne du sommeil

En 1982, Borbély proposa un modèle de régulation des transitions entre les états de veille et de sommeil reposant sur deux composantes : un processus circadien et un processus homéostatique [23].

Le processus circadien correspond à un mécanisme interne qui régule les rythmes sur des cycles d'environ 24 heures. Ce processus est principalement orchestré par le noyau suprachiasmatique (SCN) de l'hypothalamus, qui reçoit des signaux lumineux de la rétine, ce qui lui permet de synchroniser les rythmes biologiques avec le cycle jour–nuit externe, influençant ainsi divers processus physiologiques tels que la température interne, la libération d'hormones et le sommeil [24]. Le SCN contrôle l'expression de gènes de l'horloge circadienne tels que *PER*, *CRY*, *CLOCK* et *BMAL1*, qui forment des boucles de rétroaction tran-

scriptionnelle générant des oscillations circadiennes dans les cellules. En envoyant des signaux synchronisés aux autres régions du cerveau ainsi qu'aux organes périphériques, le SCN assure la coordination des rythmes circadiens dans l'ensemble de l'organisme. Ses projections directes au VLPO et au MnPO permettraient cette régulation circadienne des états de vigilance [25]. Bien qu'autonome, le SNC a régulièrement besoin d'être remis à l'heure, ce qui est réalisé par des stimuli externes appelés « Zeitgebers », un terme provenant de l'allemand et signifie littéralement « donneur de temps » ou « synchroniseur ». Le principal Zeitgeber pour les êtres humains et de nombreux autres organismes est la lumière, mais d'autres facteurs comme les horaires des repas, l'activité physique et les interactions sociales peuvent également agir comme Zeitgebers [26].

Le processus homéostatique de régulation du sommeil détermine la profondeur et la durée du sommeil en fonction de la pression de sommeil accumulée au cours de la période d'éveil précédente. Ainsi, plus une période d'éveil est longue, plus la pression de sommeil s'accumule et plus le sommeil consécutif sera long et profond. La pression de sommeil se caractérise par l'accumulation progressive de facteurs de sommeil endogènes au cours de l'éveil tels que la prostaglandine D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) ou l'adénosine [27].

### Positionnement stratégique des astrocytes du VLPO : à l'interface du système vasculaire et proche du liquide cébrospinal

Les astrocytes occupent une position stratégique au sein du SNC, en contact avec les vaisseaux sanguins et proche du liquide cébrospinal, ils peuvent intégrer des signaux provenant de ces compartiments. En effet, grâce à leurs longs prolongements, les astrocytes forment des contacts étroits avec les capillaires sanguins en les entourant, formant ce qu'on appelle des pieds astrocytaires. Ces pieds contribuent à l'intégrité de la barrière hématoencéphalique, une structure protectrice qui contrôle le passage des substances entre le sang et le cerveau, assurant ainsi une protection aux neurones. De plus, ces pieds astrocytaires permettent de capter efficacement le glucose présent dans le sang. Une fois le glucose absorbé, les astrocytes le métabolisent en lactate via la glycolyse. Ce lactate est ensuite libéré et transporté vers les neurones, où il est utilisé comme source d'énergie. Ainsi, les pieds astrocytaires jouent un rôle crucial dans l'approvisionnement énergétique des neurones, soutenant leur fonctionnement optimal et leur activité synaptique.

Dans certaines régions cérébrales, notamment celles essentielles à la survie de l'espèce, comme les zones régulant les états de vigilances, le glucose peut également être directement métabolisé par les neurones. C'est ce qui a été observé au niveau des neurones orexinergiques [28], responsables de la promotion de l'éveil et également au niveau des neurones promoteurs du sommeil lent du noyau ventrolatéral préoptique (VLPO) [29]. Comment les astrocytes vont-ils alors pouvoir ajuster l'homéostasie métabolique ?

Certaines molécules, telles que la prostaglandine D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), s'accumulent dans le liquide cébrospinal au cours

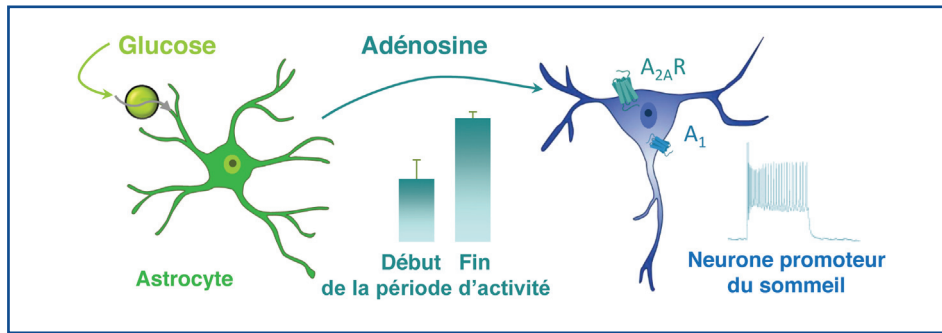
de l'éveil en raison de l'activité accrue des neurones et des processus métaboliques associés à cet état. Pendant l'éveil, les neurones sont plus actifs et consomment davantage de glucose et d'oxygène, ce qui produit des sous-produits métaboliques. La production continue d'eicosanoïde comme la PGD<sub>2</sub> s'accumule. De plus, le système glymphatique, qui élimine les déchets du cerveau, est moins efficace pendant l'éveil, ce qui favorise l'augmentation des niveaux de PGD<sub>2</sub> au cours de l'éveil, qui joue un rôle crucial dans la pression de sommeil [30]. La concentration de PGD<sub>2</sub> dans le liquide céphalorachidien présente des variations circadiennes synchronisées avec le cycle veille-sommeil et son administration in vivo favorise l'induction du sommeil lent [31,32]. De plus, les astrocytes du VLPO expriment les récepteurs à la PGD<sub>2</sub> (DP1R) [33] et seraient donc sensibles à la pression de sommeil exercée par cette prostaglandine.

Localisés à proximité des vaisseaux sanguins et du liquide cébrospinal, les astrocytes occupent une position hautement stratégique pour évaluer les moments propices au sommeil. Ainsi, lorsque la concentration en glucose augmente, les réserves énergétiques sont assurées et l'organisme peut se permettre un repos. De même, lorsque les niveaux de PGD<sub>2</sub> augmentent, les astrocytes peuvent détecter cette pression de sommeil, pour favoriser une bascule vers le sommeil. Mais comment les astrocytes vont-ils pouvoir transduire ce signal et favoriser l'activation des neurones promoteurs du sommeil du VLPO ?

### Les astrocytes sont des modulateurs essentiels des niveaux d'adénosine

L'accumulation de l'adénosine joue un rôle central dans la régulation homéostatique du sommeil, qui permet à l'organisme d'ajuster son sommeil en réponse à la durée et à l'intensité de l'éveil précédent. Ce nucléoside s'accumule dans le cerveau pendant l'éveil et diminue pendant le sommeil. Cette accumulation est le résultat de la dégradation d'ATP (adénosine triphosphate), la principale molécule énergétique des cellules, qui est consommée en grande quantité lors de l'activité neuronale. Mais dans le VLPO, afin de déterminer si des variations de concentrations en glucose ou en PGD<sub>2</sub> pourraient participer à la modulation de la pression de sommeil et induire des changements de niveau d'adénosine, des quantifications ont été réalisées ex vivo, en temps réel, à l'aide de biocapteurs enzymatiques de purine [33,34]. Ainsi, il a été démontré qu'une augmentation de la concentration en glucose de 1 à 5 mM, qui correspond aux changements physiologiques de la concentration de glucose dans le parenchyme cérébral [35,36], induit une détection d'adénosine dans le VLPO. Cette augmentation de l'adénosine en réponse au glucose renforcerait la pression de sommeil.

Les astrocytes sont également capables d'intégrer la pression de sommeil qui se traduit par l'accumulation de PGD<sub>2</sub>. En effet, grâce à l'expression de récepteurs DP1 à la PGD<sub>2</sub>, les astrocytes sont sensibles à cette prostaglandine et libèrent de l'adénosine en réponse à son accumulation. En effet, des mesures en temps réel des taux d'adénosine extracellulaire à l'aide d'électrodes enzymatiques sensibles à l'adénosine, ont pu montrer que l'application de



**Figure 2.** Schéma de la voie de signalisation induite par le glucose et favorisant l'induction du sommeil lent. L'entrée de glucose dans les astrocytes (en vert) induit une libération d'adénosine, plus importante en fin qu'en début de période d'activité. L'histogramme (en bleu canard) représente l'augmentation différentielle des quantités d'adénosine en fonction du cycle éveil-sommeil. L'adénosine stimule les neurones promoteurs du sommeil dans le VLPO (en bleu), via les récepteurs  $A_{2A}$ .

$PGD_2$  dans le VLPO induit une augmentation de 40 % du niveau d'adénosine.

Ces réponses au glucose comme à la  $PGD_2$  sont bien dépendantes des astrocytes, puisqu'en présence de fluorocétate, une puissante toxine du cycle de Krebs qui affecte rapidement le métabolisme des astrocytes, induisant leur mort, les réponses adénoenergiques disparaissent.

Il est également possible que les astrocytes induisent une augmentation des niveaux d'adénosine via une libération d'ATP. En effet, il a été démontré que la stimulation optogénétique des astrocytes VLPO, qui augmente la durée du sommeil, induit la libération d'ATP par les hémicanaux et/ou les récepteurs  $P2X7$  [37], qui est ensuite dégradée par les interneurons locaux en adénosine par l'activation de l'enzyme *Tissue-nonspecific Alkaline Phosphatase* (TNAP) [38].

Mais cette réponse adénoenergique est-elle dépendante des niveaux ambiants d'adénosine ? Quels effets aura-t-elle sur la vascularisation, cruciale pour le couplage neurovasculaire, ou sur l'activité neuronale locale, pour l'induction du sommeil ?

## Les astrocytes adaptent leur réponse au moment circadien

Afin de déterminer si les astrocytes répondent à une augmentation de la concentration en glucose de façon stéréotypée, ou s'ils peuvent adapter leur réponse au moment circadien de l'expérimentation, ces mêmes variations de concentration en glucose ont été testées à deux moments opposés du cycle circadien. Ainsi, il a été démontré qu'une augmentation de la concentration en glucose au début de la phase de repos des souris, lorsque la pression de sommeil est grande et que les niveaux ambiants d'adénosine sont élevés  $2,64 \pm 0,17 \mu M$ , induit une augmentation d'adénosine de  $\sim 71\%$ , alors que la même expérience, réalisée à un moment opposé du cycle circadien, à la fin de la période de repos, lorsque les niveaux d'adénosine sont bas  $0,62 \pm 0,04 \mu M$ , n'induit une augmentation que de  $\sim 48\%$ . La réponse adénoenergique, dans le VLPO, est donc dépendante du moment circadien [34] (Fig. 2).

Réciproquement, il a très récemment été démontré au niveau de l'hippocampe que le récepteur astrocytaire  $A_{2B}$

à l'adénosine permet de corréler les niveaux extracellulaires d'adénosine au métabolisme énergétique du cerveau, en activant la voie de signalisation de l'AMPC dans les astrocytes. L'adénosine extracellulaire entraînant alors une activation rapide du métabolisme du glucose dans les astrocytes et la libération de lactate, nécessaire à l'activité neuronale [39].

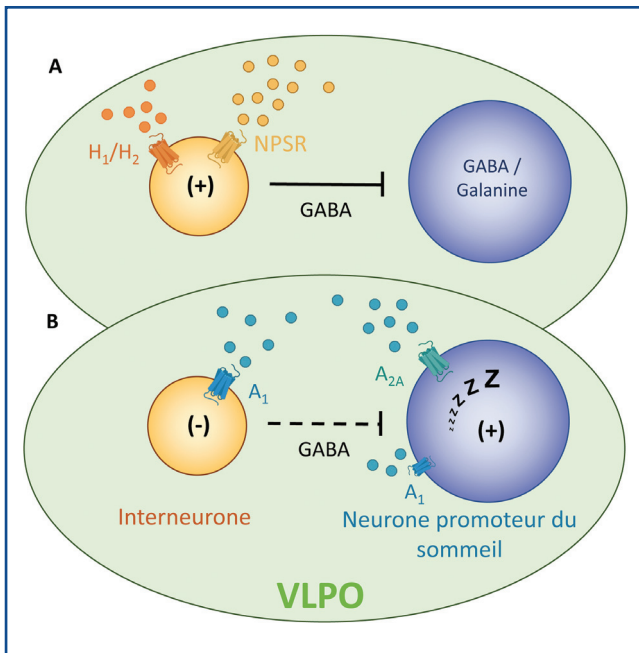
Mais par quelles voies de signalisation, l'adénosine va-t-elle ensuite pouvoir activer les neurones promoteurs du sommeil, dans le VLPO ?

## L'adénosine active indirectement et directement les neurones promoteurs du sommeil

Dans le VLPO, les interneurons inhibiteurs intègrent localement les informations provenant des autres structures cérébrales pour ensuite soit renforcer leur contrôle inhibiteur sur les neurones promoteurs du sommeil et favoriser l'éveil (Fig. 3A), soit au contraire, lever leur tonus inhibiteur et ainsi permettre l'activation de ces neurones de sortie et l'induction du sommeil (Fig. 3B).

Les interneurons GABAergiques du VLPO intègrent notamment les afférences histaminergiques en provenance du noyau tubéromammillaire (TMN) [40] et celles libérant du Neuropeptide 5 en provenance de la région péricoeruleaire ventromédiale au locus coeruleus et du noyau de Kölliker-Fuse de la région parabrachiale latérale [41]. Ces composés activent les interneurons, ce qui renforce leur inhibition des neurones promoteurs du sommeil et favorise l'état d'éveil (Fig. 2A).

Le mode d'action de l'adénosine, considérée comme un médiateur clé de la pression de sommeil, est en revanche un peu plus complexe. Cette purine exerce principalement ses effets dans le VLPO via l'activation des récepteurs  $A_1$ , couplés aux protéines  $G_i/G_o$  et donc inhibiteurs, exprimés par les interneurons locaux et active également les récepteurs  $A_{2A}$ , couplés aux protéines  $G_s$  et donc excitateurs, exprimés par les neurones promoteurs du sommeil. Ainsi, d'une part l'adénosine lève le tonus inhibiteur exercé par les interneurons [33], et d'autre part, active directement les neurones promoteurs du sommeil [34], favorisant ainsi doublement la promotion du sommeil (Fig. 2B). Des différences



**Figure 3.** Schéma représentant la régulation locale de l'activité des neurones promoteurs du sommeil par les interneurons dans le VLPO. A. Les interneurons GABAergiques du VLPO intègrent localement les afférences histaminergiques et NPSRergiques. L'activation de leurs récepteurs respectifs, H1/H2 (en orange) et NPSR (en jaune), stimule les interneurons, ce qui renforce leur tonus inhibiteur sur les neurones promoteurs du sommeil. B. L'adénosine extracellulaire agit en activant les récepteurs A<sub>1</sub> (en bleu) des interneurons, ce qui les inhibe et lève le tonus inhibiteur qu'ils exercent sur les neurones promoteurs du sommeil. Simultanément, l'adénosine active directement les neurones promoteurs du sommeil, via les récepteurs A<sub>2A</sub> (en bleu canard). Bien que ces neurones expriment également des récepteurs A<sub>1</sub>, l'effet global de l'adénosine sur ces neurones est excitateur.

inter-espèces pourraient toutefois exister concernant la répartition des récepteurs A<sub>2A</sub>. En effet, il existerait chez le rat par exemple, deux populations de neurones promoteur du sommeil, certains exprimant le récepteur A<sub>2A</sub> et d'autres non [42], alors que chez la souris tous les neurones promoteur du sommeil expriment ce récepteur [33].

Notons aussi que les neurones promoteurs du sommeil expriment eux aussi le récepteur A<sub>1</sub> [42]. Toutefois, il a été démontré qu'en présence de tétrodontoxine (TTX), qui permet de s'affranchir des effets présynaptiques des interneurons locaux, l'application d'adénosine chez la souris a un effet dépolarisant sur les neurones promoteurs du sommeil lent. Ces résultats suggèrent que l'effet dépolarisant de l'adénosine via les récepteurs A<sub>2A</sub> surpasse les effets inhibiteurs médiés par l'activation des récepteurs A<sub>1</sub> [34].

## Les astrocytes ajustent le couplage neurovasculaire via l'adénosine

Le couplage neurovasculaire est un processus qui permet d'ajuster localement le flux sanguin à l'activité neuronale, afin d'adapter les apports aux besoins énergétiques des dif-

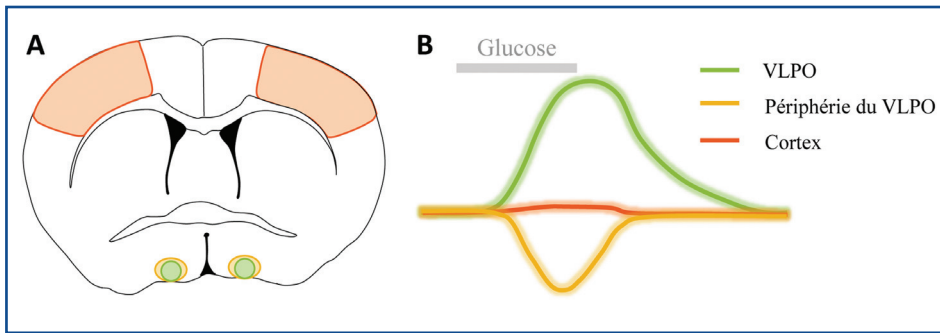
férentes régions du cerveau. Lorsqu'une région du cerveau est activée, l'activité neuronale augmente, ce qui entraîne une augmentation de la consommation d'oxygène et de glucose. Pour répondre à cette demande, le cerveau doit alors être capable d'ajuster localement le flux sanguin, afin de fournir les ressources nécessaires.

Au cours des vingt dernières années, la compréhension du rôle des astrocytes dans la régulation du couplage neurovasculaire a considérablement progressé [43]. Les astrocytes, qui sont en contact étroit à la fois avec les synapses et les vaisseaux sanguins, jouent un rôle central dans ce processus. Ils régulent l'activité neuronale via leurs prolongements pérисynaptiques et modulent le flux sanguin grâce à leurs pieds astrocytaires, qui sont en contact direct avec les vaisseaux sanguins. Les mécanismes cellulaires et moléculaires assurant le couplage neurovasculaire, permettent une adaptation locale du flux sanguin en fonction des besoins énergétiques des neurones. Lorsqu'une région cérébrale est activée, l'activité neuronale augmente, ce qui entraîne une consommation accrue d'oxygène et de glucose. Les astrocytes détectent ces changements et signalent aux vaisseaux sanguins de s'ajuster, garantissant ainsi un apport adéquat de ressources énergétiques pour soutenir l'activité neuronale. De plus, les astrocytes pourraient anticiper les changements d'activité neuronale, toujours en régulant les taux extracellulaires d'adénosine, une molécule vasodilatatrice.

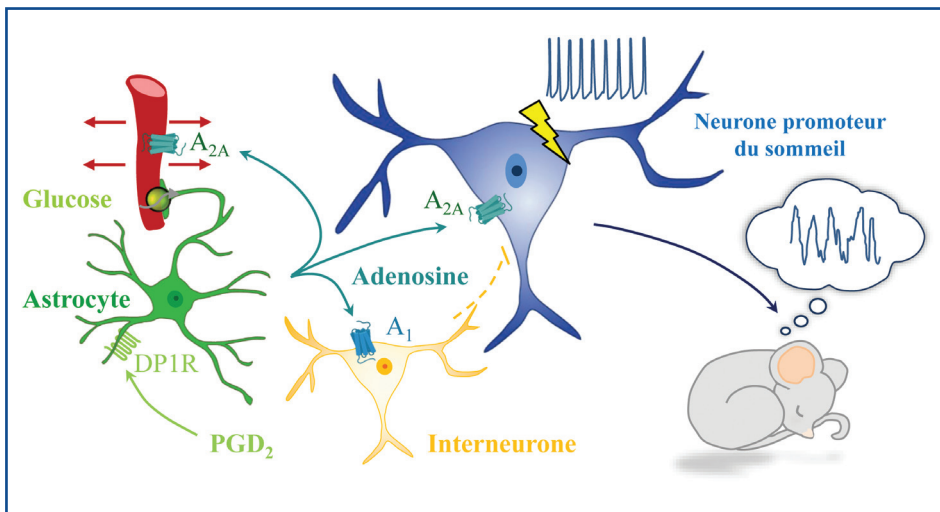
Afin d'étudier si en réponse à l'augmentation en glucose ou à la PGD<sub>2</sub>, les astrocytes pouvaient induire une vasodilatation au niveau du VLPO, la technique de vidéomicroscopie infrarouge a été utilisée sur des tranches de cerveau, afin de mesurer en temps réel les effets vasculaires. Toutefois, comme dans les tranches de cerveau, les vaisseaux sanguins sont dépourvus de pression intraluminale, il peut être nécessaire de les précontracter, afin de restaurer le tonus physiologique, essentiel à leur réactivité [44]. Les mouvements vasomoteurs ont par conséquent été étudiés sur des vaisseaux précontractés pendant 10 min à l'aide d'un agoniste aux récepteurs au thromboxane A<sub>2</sub>, le U46619 (10 nM), qui reste ensuite continuellement appliqué pendant toute la durée de l'expérience.

Par vidéomicroscopie infrarouge, il a ainsi pu être démontré que l'augmentation de la concentration en glucose, de 1 à 5 mM, induit une dilatation des vaisseaux sanguins d'environ 15 %, qui est spécifique du VLPO (Fig. 4) [34]. L'analyse dose-réponse de cet effet du glucose a mis en évidence un EC<sub>50</sub> de 2,41 mM. L'effet du glucose a également été étudié en périphérie du VLPO, où il induit alors, au contraire, une vasoconstriction d'environ 3,5 %, probablement dû à la redistribution du flux sanguin en faveur du VLPO (Fig. 4). Toutefois, il a été constaté que les vaisseaux sanguins du cortex somatosensoriel sont insensibles à cette même augmentation de glucose (Fig. 4). Ces résultats confirment ce qui avait déjà été observé in vivo dans le cortex somatosensoriel, à savoir que le glucose n'a pas d'effet propre sur la régulation du flux sanguin cérébral [45]. L'effet spécifique du glucose dans le VLPO pourrait impliquer des propriétés de signalisation qui diffèrent du cortex [46].

La vasodilatation induite par le glucose est altérée en présence d'un antagoniste des récepteurs A<sub>2A</sub>, suggérant qu'elle dépend de la libération d'adénosine, des récep-



**Figure 4.** Schéma représentant la réactivité vasculaire au glucose dans le VLPO, dans sa périphérie et dans le cortex somatosensoriel. A. Localisation sur une tranche frontale du VLPO (en vert), de sa périphérie (en jaune) et du cortex somatosensoriel primaire (en rouge). B. Représentation schématique des mouvements vasculaires induits par une application de glucose (5 mM, pendant 20 min), dans les trois régions cérébrales représentées en (A).



**Figure 5.** Schéma récapitulatif du rôle central que jouent les astrocytes du VLPO dans le contrôle neurovasculaire via l'adénosine. Les astrocytes intègrent la pression de sommeil, via leur sensibilité à la PGD<sub>2</sub> et l'état métabolique de l'organisme, grâce à leur capacité à absorber le glucose sanguin. Les astrocytes ajustent les taux extracellulaires d'adénosine qui permettent une triple action : ajuster le débit sanguin, réduire l'inhibition exercée par les interneurons locaux et enfin, stimuler les neurones promoteur du sommeil.

teurs A<sub>2A</sub> étant aussi exprimés par les cellules endothéliales [47]. De manière similaire, la PGD<sub>2</sub> induit elle aussi une vasodilatation, assurant ainsi un couplage neurovasculaire optimal [33] (Fig. 5). Ainsi, la perfusion de PGD<sub>2</sub> augmente simultanément la dilatation des vaisseaux sanguins du VLPO, ainsi que l'immunomarquage c-Fos des neurones promoteurs du sommeil, alors que le prétraitement avec un antagoniste spécifique des récepteurs A<sub>2A</sub> réduit la quantité de sommeil induite par la PGD [48].

Ce mécanisme gliocentrique est également intégratif, permettant également d'induire différenciellement le sommeil en fonction du moment circadien. Récemment, il a été démontré que les astrocytes du noyau suprachiasmatique possèdent une horloge circadienne capable d'orchestrer à elle seule les oscillations circadiennes au sein de cette structure, ainsi que les comportements circadiens [49]. Il serait intéressant d'étudier si les astrocytes du VLPO possèdent également une horloge interne, afin de mieux comprendre comment ces cellules ajustent leurs réponses en fonction du moment circadien, et parviennent à combiner la régulation homéostatique et circadienne du sommeil.

## Conclusion et perspectives de recherche

Les astrocytes du VLPO jouent un rôle central dans l'intégration du métabolisme énergétique et la pression de sommeil en régulant les niveaux extracellulaires d'adénosine. Ainsi, ils permettent d'ajuster simultanément le débit sanguin et l'activité neuronale, assurant ainsi une activation optimale du VLPO et du sommeil.

## Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Cette étude ne requiert pas d'approbation éthique parce que cette revue de la littérature est basée sur des articles déjà publiés.

## References

- [1] Ingiosi AM, Frank MG. Goodnight, astrocyte: waking up to astroglial mechanisms in sleep. *FEBS J* 2023;290:2553–64, <http://dx.doi.org/10.1111/febs.16424>.
- [2] Lyon KA, Allen NJ. From synapses to circuits, astrocytes regulate behavior. *Front Neural Circuits* 2021;15:786293, <http://dx.doi.org/10.3389/fncir.2021.786293>.
- [3] Beckner ME. A roadmap for potassium buffering/dispersion via the glial network of the CNS. *Neurochem Int* 2020;136:104727, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104727>.
- [4] Schiera G, Di Liegro CM, Schirò G, Sorbello G, Di Liegro I. Involvement of astrocytes in the formation, maintenance, and function of the blood-brain barrier. *Cells* 2024;13:150, <http://dx.doi.org/10.3390/cells13020150>.
- [5] Lia A, Di Spiezio A, Speggorin M, Zonta M. Two decades of astrocytes in neurovascular coupling. *Front Network Physiol* 2023;3:1162757, <http://dx.doi.org/10.3389/fnetp.2023.1162757>.
- [6] Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. Fluid transport in the brain. *Physiol Rev* 2022;102:1025–151, <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00031.2020>.
- [7] Petit J-M, Magistretti PJ. Regulation of neuron–astrocyte metabolic coupling across the sleep–wake cycle. *Neuroscience* 2016;323:135–56, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.12.007>.
- [8] Lee SY, Chung WS. The roles of astrocytic phagocytosis in maintaining homeostasis of brains. *J Pharmacol Sci* 2021;145:223–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpshs.2020.12.007>.
- [9] Morris G, Stubbs B, Köhler CA, Walder K, Slyepchenko A, Berk M, et al. The putative role of oxidative stress and inflammation in the pathophysiology of sleep dysfunction across neuropsychiatric disorders: Focus on chronic fatigue syndrome, bipolar disorder and multiple sclerosis. *Sleep Med Rev* 2018;41:255–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2018.03.007>.
- [10] Von Economo C. Sleep as a problem of localization. *J Nerv Ment Dis* 1930;71:249–59, <http://dx.doi.org/10.1097/00005053-193003000-00001>.
- [11] Hess WR. Le sommeil. *C R Soc Biol Paris* 1931;107:1333–60.
- [12] Nauta WJH. Hypothalamic regulation of sleep in rats; an experimental study. *J Neurophysiol* 1946;9:285–316, <http://dx.doi.org/10.1152/jn.1946.9.4.285>.
- [13] Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW, Saper CB. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* 1996;271:216–9.
- [14] Alam MA, Kumar S, McGinty D, Alam MN, Szymusiak R. Neuronal activity in the preoptic hypothalamus during sleep deprivation and recovery sleep. *J Neurophysiol* 2014;111:287–99, <http://dx.doi.org/10.1152/JN.00504.2013>.
- [15] Lu J, Greco MA, Shiromani P, Saper CB. Effect of lesions of the ventrolateral preoptic nucleus on NREM and REM sleep. *J Neurosci* 2000;20:3830–42.
- [16] Arrigoni E, Lu J, Vetrivelan R, Saper CB. Long-term synaptic plasticity is impaired in rats with lesions of the ventrolateral preoptic nucleus. *Eur J Neurosci* 2009;30:2112–20, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.07001.x>.
- [17] Eikermann M, Vetrivelan R, Grosse-Sundrup M, Henry ME, Hoffmann U, Yokota S, et al. The ventrolateral preoptic nucleus is not required for isoflurane general anesthesia. *Brain Res* 2011;1426:30–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2011.10.018>.
- [18] Gong H, McGinty D, Guzman-Marin R, Chew K-T, Stewart D, Szymusiak R. Activation of c-fos in GABAergic neurones in the preoptic area during sleep and in response to sleep deprivation. *J Physiol* 2004;556:935–46.
- [19] Anaclet C, Lin J-S, Vetrivelan R, Krenzer M, Vong L, Fuller PM, et al. Identification and characterization of a sleep-active cell group in the rostral medullary brainstem. *J Neurosci* 2012;32:17970–6, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0620-12.2012>.
- [20] Anaclet C, Ferrari L, Arrigoni E, Bass CE, Saper CB, Lu J, et al. The GABAergic parafacial zone is a medullary slow wave sleep-promoting center. *Nat Neurosci* 2014;17:1217–24, <http://dx.doi.org/10.1038/nn.3789>.
- [21] Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 2001;24:726–31.
- [22] Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural circuitry of wakefulness and sleep. *Neuron* 2017;93:747–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2017.01.014>.
- [23] Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol* 1982;1:195–204.
- [24] Marcheva B, Ramsey KM, Peek CB, Affinati A, Maury E, Bass J. Circadian clocks and metabolism. 2013, p. 127–55. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-25950-0.6>.
- [25] Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. Sleep state switching. *Neuron* 2010;68:1023–42.
- [26] Yamanaka Y. Basic concepts and unique features of human circadian rhythms: implications for human health. *Nutr Rev* 2020;78:91–6, <http://dx.doi.org/10.1093/nutrit/nuaa072>.
- [27] Huang Z-L, Urade Y, Hayaishi O. Prostaglandins and adenosine in the regulation of sleep and wakefulness. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:33–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2006.09.004>.
- [28] Burdakov D, Luckman SM, Verkhatsky A. Glucose-sensing neurons of the hypothalamus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005;360:2227–35, <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2005.1763>.
- [29] Varin C, Rancillac A, Geoffroy H, Arthaud S, Fort P, Gallopin T. Glucose induces slow-wave sleep by exciting the sleep-promoting neurons in the ventrolateral preoptic nucleus: A new link between sleep and metabolism. *J Neurosci* 2015;35, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0609-15.2015>.
- [30] Hayaishi O, Urade Y, Eguchi N, Huang ZL. Genes for prostaglandin synthase and receptor as well as adenosine A2A receptor are involved in the homeostatic regulation of nrem sleep. *Arch Ital Biol* 2004;142:533–9.
- [31] Ueno R, Ishikawa Y, Nakayama T, Hayaishi O. Prostaglandin D2 induces sleep when microinjected into the preoptic area of conscious rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1982;109:576–82, [http://dx.doi.org/10.1016/0006-291X\(82\)91760-0](http://dx.doi.org/10.1016/0006-291X(82)91760-0).
- [32] Matsumura H, Nakajima T, Osaka T, Satoh S, Kawase K, Kubo E, et al. Prostaglandin D2-sensitive, sleep-promoting zone defined in the ventral surface of the rostral basal forebrain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:11998–2002.
- [33] Scharbarg E, Walter A, Lecoin L, Gallopin T, Lemaître F, Guille-Collignon M, et al. Prostaglandin D2 controls local blood flow and sleep-promoting neurons in the VLPO via astrocyte-derived adenosine. *ACS Chem Neurosci* 2023;14:1063–70, <http://dx.doi.org/10.1021/acscchemneuro.2c00660>.
- [34] Scharbarg E, Daenens M, Lemaître F, Geoffroy H, Guille-Collignon M, Gallopin T, et al. Astrocyte-derived adenosine is central to the hypnogenic effect of glucose. *Sci Rep* 2016;6:19107.
- [35] Silver IA, Erecinska M. Extracellular glucose concentration in mammalian brain: continuous monitoring of changes during increased neuronal activity and upon limitation in oxygen supply in normo-, hypo-, and hyperglycemic animals. *J Neurosci* 1994;14:5068–76.
- [36] Routh VH. Glucose-sensing neurons: are they physiologically relevant? *Physiol Behav* 2002;76:403–13.
- [37] Kim JH, Choi IS, Jeong JY, Jang IS, Lee MG, Suk K. Astrocytes in the ventrolateral preoptic area

- promote sleep. *J Neurosci* 2020;40:8994–9011, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1486-20.2020>.
- [38] Choi IS, Kim JH, Jeong JY, Lee MG, Suk K, Jang IS. Astrocyte-derived adenosine excites sleep-promoting neurons in the ventrolateral preoptic nucleus: Astrocyte-neuron interactions in the regulation of sleep. *Glia* 2022;1864–85, <http://dx.doi.org/10.1002/glia.24225>.
- [39] Theparambil SM, Kopach O, Braga A, Nizari S, Hosford PS, Sagi-Kiss V, et al. Adenosine signalling to astrocytes coordinates brain metabolism and function. *Nature* 2024, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-024-07611-w>.
- [40] Liu Y-W, Li J, Ye J-H. Histamine regulates activities of neurons in the ventrolateral preoptic nucleus. *J Physiol* 2010;588:4103–16.
- [41] Chauveau F, Claverie D, Lardant E, Varin C, Hardy E, Walter A, et al. Neuropeptide S promotes wakefulness through the inhibition of sleep-promoting ventrolateral preoptic nucleus neurons. *Sleep* 2020;43:1–45, <http://dx.doi.org/10.1093/sleep/zsz189>.
- [42] Gallopin T, Luppi PH, Cauli B, Urade Y, Rossier J, Hayaishi O, et al. The endogenous somnogen adenosine excites a subset of sleep-promoting neurons via A2A receptors in the ventrolateral preoptic nucleus. *Neuroscience* 2005;134:1377–90.
- [43] Lia A, Di Spiezio A, Speggorin M, Zonta M. Two decades of astrocytes in neurovascular coupling. *Front Network Physiol* 2023;3, <http://dx.doi.org/10.3389/fnetp.2023.1162757>.
- [44] Perrenoud Q, Rossier J, Férézou I, Geoffroy H, Gallopin T, Vitalis T, et al. Activation of cortical 5-HT(3) receptor-expressing interneurons induces NO mediated vasodilatations and NPY mediated vasoconstrictions. *Front Neural Circuits* 2012;6:50, <http://dx.doi.org/10.3389/fncir.2012.00050>.
- [45] Powers WJ, Hirsch IB, Cryer PE. Effect of stepped hypoglycemia on regional cerebral blood flow response to physiological brain activation. *Am J Physiol* 1996;270:H554–9.
- [46] Sharif A, Duhem-Tonnelle V, Allet C, Baroncini M, Loyens A, Kerr-Conte J, et al. Differential erbB signaling in astrocytes from the cerebral cortex and the hypothalamus of the human brain. *Glia* 2009;57:362–79, <http://dx.doi.org/10.1002/glia.20762>.
- [47] Ngai AC, Coyne EF, Meno JR, West GA, Winn HR. Receptor subtypes mediating adenosine-induced dilation of cerebral arterioles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H2329–35.
- [48] Mizoguchi A, Eguchi N, Kimura K, Kiyohara Y, Qu WM, Huang ZL, et al. Dominant localization of prostaglandin D receptors on arachnoid trabecular cells in mouse basal forebrain and their involvement in the regulation of non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:11674–9.
- [49] Brancaccio M, Edwards MD, Patton AP, Smyllie NJ, Chesham JE, Maywood ES, et al. Cell-autonomous clock of astrocytes drives circadian behavior in mammals. *Science* 2019;363:187–92.