## Homéostasie

 I. Hypothalamus centre intégrateur neuroendocrine de l'homéostasie

• II. Régulation de la glycémie

• III. Régulation de l'équilibre hydrominérale

IV. Thermorégulation

Lien web

http://perso.univ-rennes1.fr/francois.tiaho

# I. . Hypothalamus centre intégrateur neuroendocrine de l'homéostasie

- 1. Concept d'homéostasie
- 2. Quelques constantes physiologiques
- 3. Mécanismes physiologiques impliqués dans l'homéostasie
- 4. Organisation anatomique de l'hypothalamus
- 5. Intégrations nerveuses hypothalamiques
- 6. Contrôle du système nerveux autonome
- 7. Contrôle du système endocrine
- 8. Hypothalamus et comportement

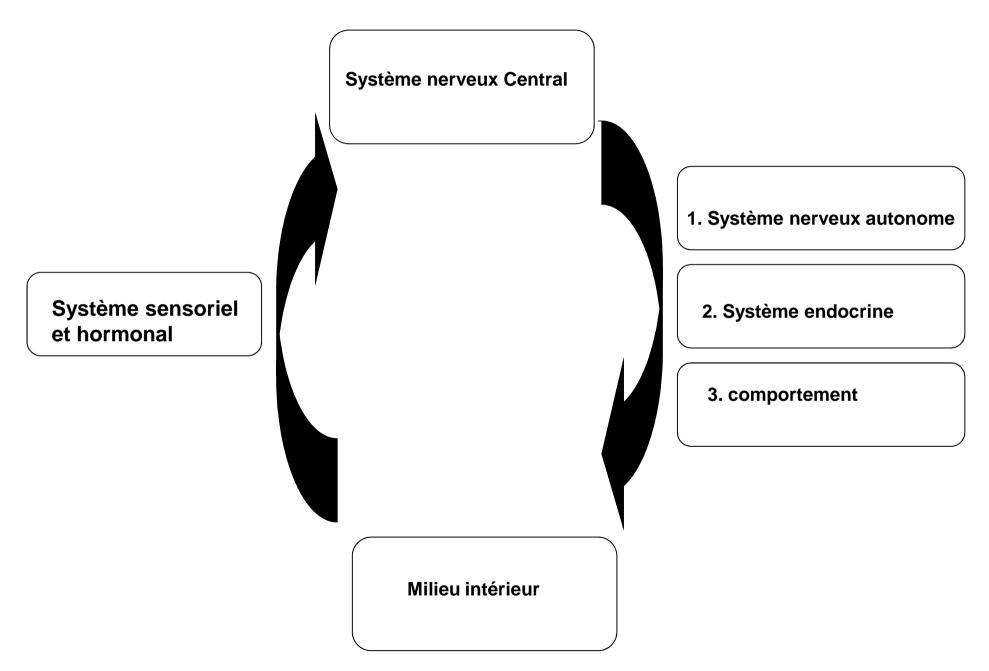
# 1. Concept d'homéostasie (fin 19<sup>ème</sup> siècle)

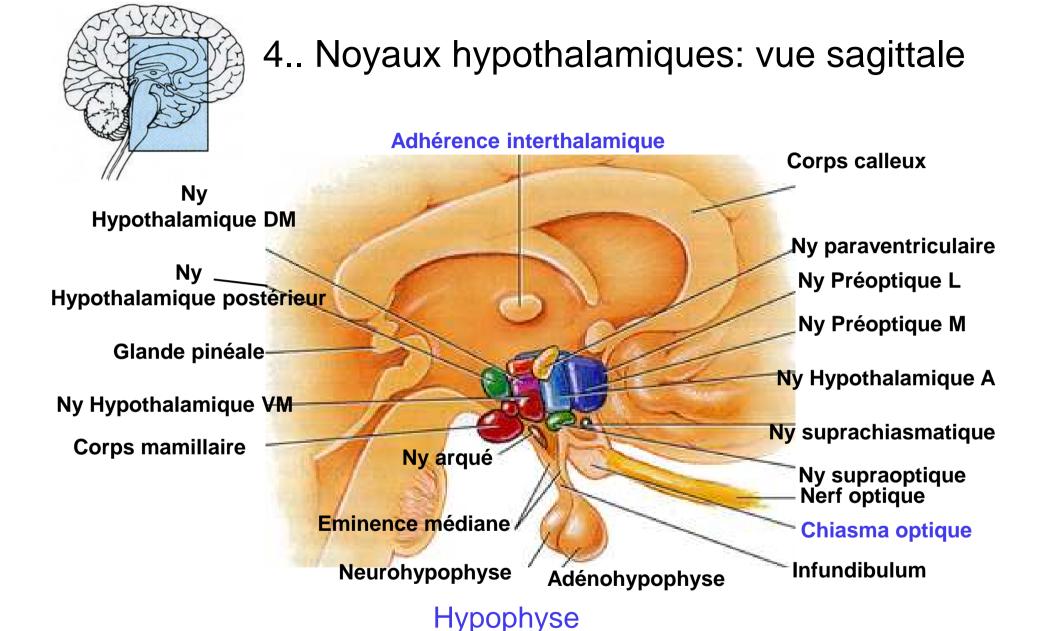
- Claude Bernard 1865 dans son livre
  « Introduction à l'étude de la médecine expérimentale », suggère que:
  - « La fixité du milieu intérieur est la condition d'une vie libre et indépendante. »
- Cannon Walter Bradford (1871-1945), physiologiste américain, propose l'expression d'homéostasie; du grec « homoios » (égal, semblable à), et « stasis » (état, position).
- «Régulation des constantes physiologiques du milieu intérieur »

### 2. Quelques constantes physiologiques

- Température: 37°C
- pH : 7.3
- Glycémie: 1g/l
- Pression sanguine artérielle
  - Pression diastolique 8 cm Hg
  - Pression systolique 12 cm Hg
- Osmolarité (pression osmotique):
  - NaCl extracellulaire = 145 mM
- Volémie: 5-6 litres de sang

### 3. Mécanismes physiologiques de l'homéostasie





Ny: noyau, VM: ventro-médian; DM: dorso-médian; M: médian; L: latéral; A: antérieur

fig1

# 5. Hypothalamus: centre nerveux sensoriel et intégrateur

#### Possède des neurones sensibles à:

- Température (noyaux pré-optiques)
- Glucose sanguin (noyaux arqué)
- NaCl extracellulaire (NSO et NPV via l'OVLT)

### Possède des neurones sensibles à des hormones:

- Angiotensine II via l'organe subfornical (SFO)
- Leptine (noyau arqué)
- Insuline (noyau arqué)
- Ghreline (noyau arqué)

### Intègre signaux sensoriels viscéraux via:

- Noyau du tractus solitaire (bulbe rachidien)
- Noyau parabrachial (pédoncules cérébraux)

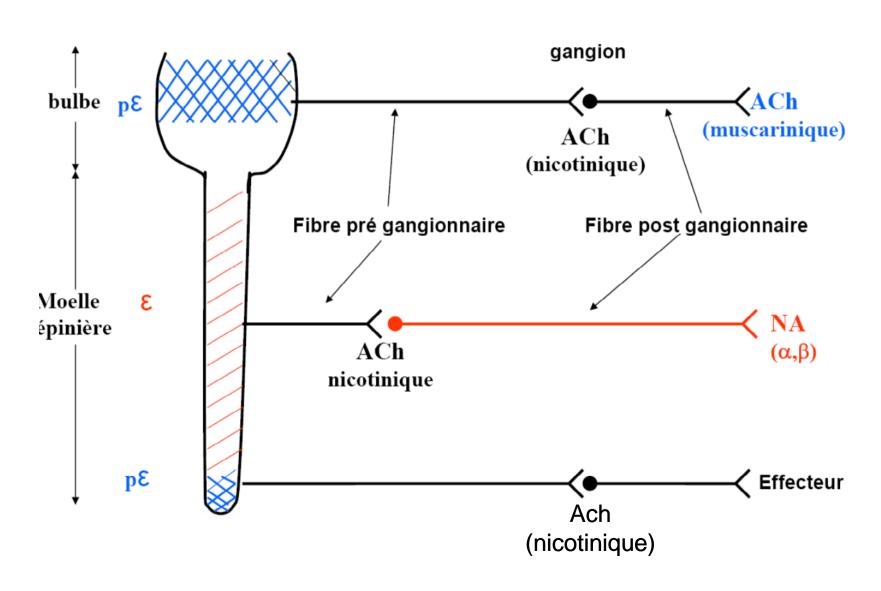
### 6. Hypothalamus: Contrôle du système nerveux autonome

- Via centre nerveux parasympathique bulbaire (noyau moteur dorsal du vague).
- Neurones spinaux pré-ganglionnaires du parasympathique sacrale

Noyaux bulbaires du sympathiques

Neurones spinaux pré-ganglionnaires du sympathique

# 6. Organisation générale simplifiée du SNA



# 7. Hypothalamus: centre neuro-endocrine

- L'axe neurohypohysaire (ADH et Ocytocine): NPV et NSO
  - Régulation hydrominérale (ADH)
  - Accouchement et altruisme (Ocytocine)
- l'axe gonadotrope (GnRH /FSH, LH): N. Arqué
  - -régule les caractères sexuels primaires et secondaires,
  - régule le comportement sexuel.
- l'axe somatotrope (GHRH / GH): N. Arqué
  - stimuler la croissance de toutes les cellules de l'organisme.
- l'axe thyréotrope (TRH / TSH): NPV
  - régule la température corporelle.
- l'axe corticotrope (CRH / ACTH): NPV
  - activé par le stress de l'organisme.

- GnRH: Gonadotropin Releasing hormone (N. arqué)
  - FSH: Follicle Stimulating Hormone
  - LH: Luteinizing
- TRH: Tyrotropin releasing Hormone (NPV): gène activé par les neurones du N. arqué (stimulé par la leptine)
  - TSH: Tyroid stimulating Hormone
- CRH: Corticotropin releasing hormone (PVN)
  - ACTH: Adreno-Corticotropin releasing hormone
- GHRH: Growth-hormone-releasing hormon e(N. arqué)
  - GH: Growth hormone
- PRF: prolactin releasing factor

# 8. Hypothalamus et Comportement

- Relie les réponses du système nerveux autonome et endocrine au comportement
  - Ingestion de nourriture en relation avec le métabolisme énergétique (noyau hypothalamique latéral et cortex frontal)
  - Prise de boisson en relation avec le déséquilibre hydrominérale du milieu intérieur (OVLT et gyrus cingulaire).
  - Recherche d'environnement chaud ou froid dans la régulation de la température corporelle (noyaux pré-optique et insula)

# II. CHEMOREGULATION: EXEMPLE DE LA GLYCEMIE

#### objectif:

- -comprendre les mécanismes neuroendocrines de l'homéostasie du glucose,
  - comprendre le disfonctionnement du circuit nerveux central impliqué dans le diabète de type 2 et l'obésité

# II. Régulation de la glycémie

- 1) Mécanismes neuro-endocrines de régulation de la glycémie
- 2) Localisation des senseurs du glucose
- 3) Propriétés des neurones GE et GI du noyau arqué
- 4) Fonctionnement des neurones GE
- 5) Régulation de l'activité des neurones GE par les acides gras
- 6) Régulation de l'activité des neurones GE par l'insuline
- 7) Régulation de la satiété par les neurones GE
- 8) Fonctionnement des neurones GI
- 9) Régulation de l'activité des neurones GI par la leptine
- 10) Régulation de la faim par les neurones GI
- 11) Dysfonctionnement central de la régulation de la glycémie

# 1. Mécanismes neuro-endocrine de régulation de la glycémie

- 1. baisse du taux de glucose sanguin
- 2. Activation direct de neurones hypothalamiques.
- 3. Activation du système nerveux autonome sympathique et glycogénolyse hépatique.
- 3. Libération endocrine de glucagon par les cellules alpha du pancréas et glycogénolyse hépatique.
- 3. Recherche comportementale de nourriture.

### 2. Localisation des senseurs du glucose

#### •senseurs centraux:

- Hypothalamus (N. arqué, NPV, N. ventro-médian, N. latéral)
- Bulbe rachidien (N. tractus solitaire, Area Postrema, Noyau dorsal du vague
- Amygdale

#### •senseurs périphériques

- Vaisseaux sanguins (Veine porte hépatique, Veine mésentérique, Sinus carotidien)
- Paroi intestinale

Les neurones du N. arqué sont les plus sensibles au glucose plasmatique

# 3. Propriétés des neurones GE et GI du noyau arqué

#### ✓ Neurones GE

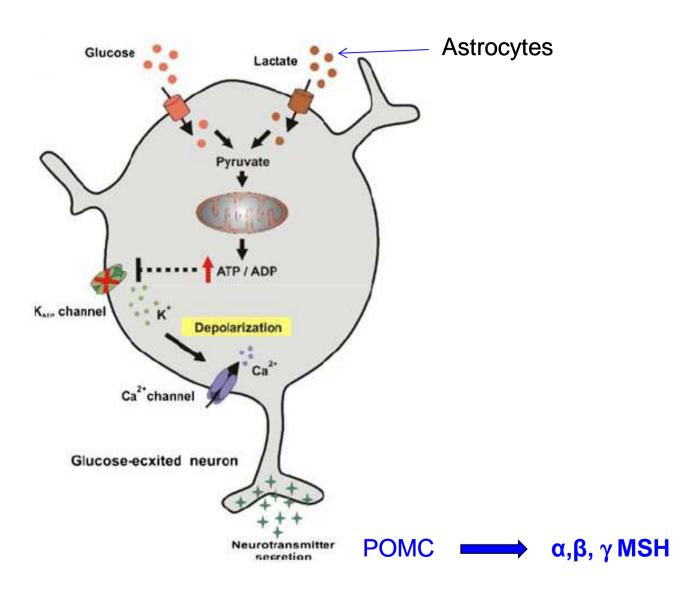
- Activés par glucose plasmatique (seuil d'excitabilité < 2.5 mM)
- Neuromédiateur = POMC (proopiomelanocortin).
- POMC  $\Longrightarrow \alpha$  ou  $\beta$  MSH (melanocyte stimulating hormone)

#### ✓ Neurones GI

- Inhibés par glucose plasmatique (seuil d'inhibition < 2.5 mM)
- Neuromédiateur: = NPY (neuropeptide Y).

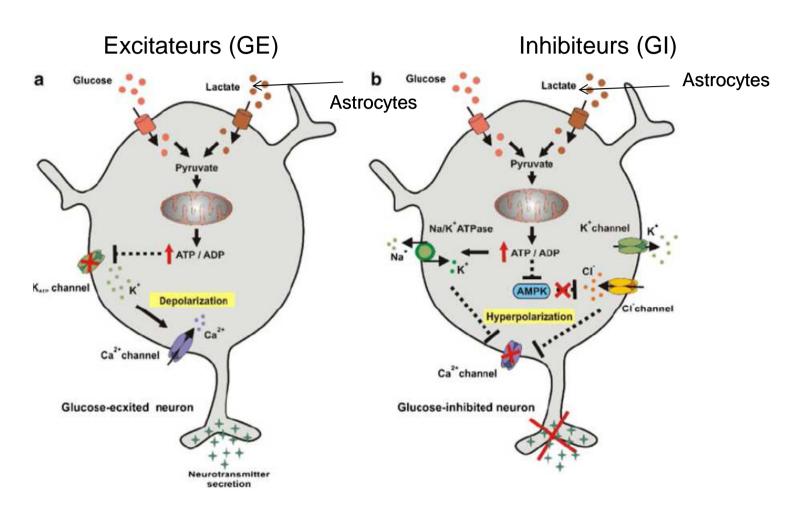
# Fin premier cours 2013

### 4. Fonctionnement des neurones GE

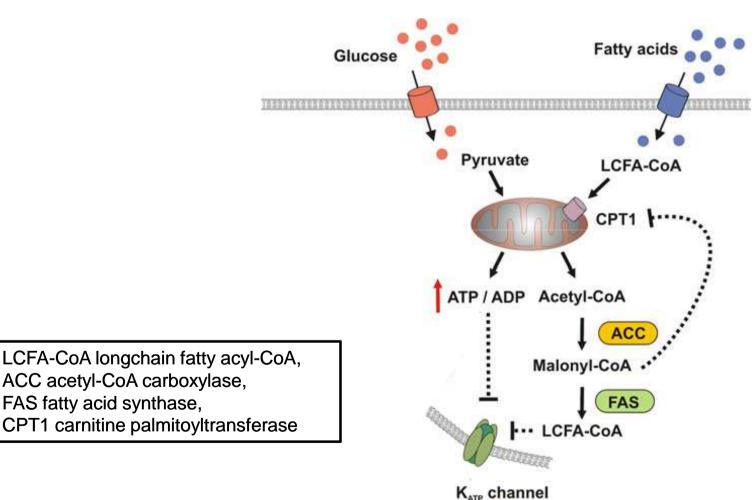


Jordan et al 2010, Cell. Mol. Life Sci. 67:3255-3273

# Fonctionnement des neurones senseurs du glucose

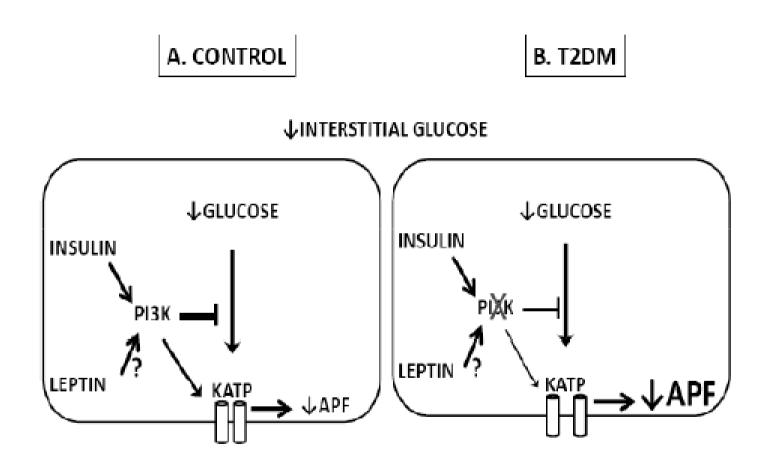


### 5. Régulation de l'activité des neurones GE par les acides gras



ACC acetyl-CoA carboxylase, FAS fatty acid synthase, CPT1 carnitine palmitoyltransferase

# 6. Régulation de l'activité des neurones GE par l'insuline



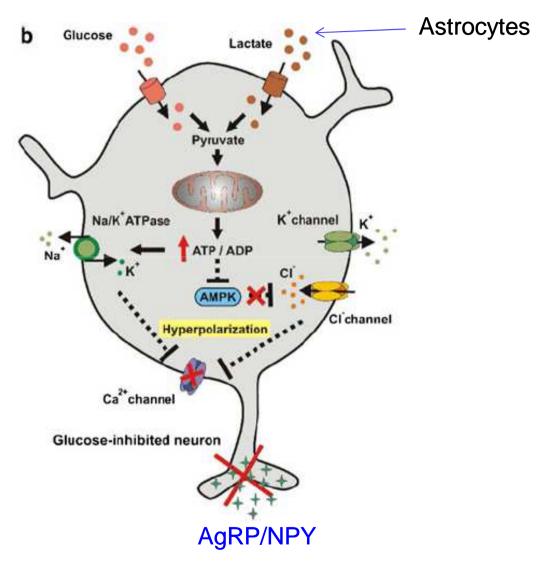
T2DM (type 2 diabetes mellitus), KATP (ATPsensitive potassium channel), PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase), APF = action potential frequency.

Adaptation d'après Routh 2010, Sensors 10: 9002-9025

### 7. Régulation de la satiété par les neurones GE.

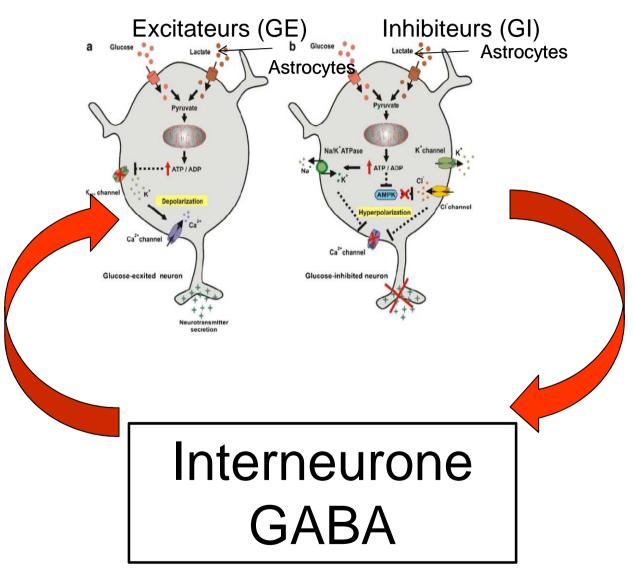
Glucose, Acides gras Insuline, Leptine (satiété) N. arqué: neurones GE (POMC) N. hypothalamique latéral: Neurones à MCH (melanin concentrating hormone). Sensation de satiété, catabolisme E Ghreline (faim)

### 8. Fonctionnement des neurones GI



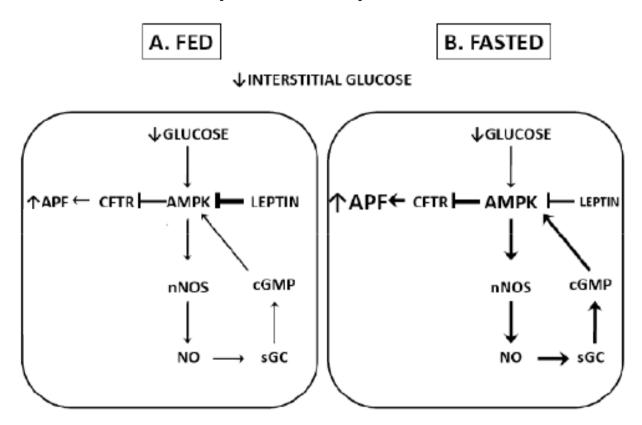
Jordan et al 2010, Cell. Mol. Life Sci. 67:3255-3273

# Fonctionnement des neurones senseurs du glucose



D'après Jordan et al 2010, Cell. Mol. Life Sci. 67:3255-3273

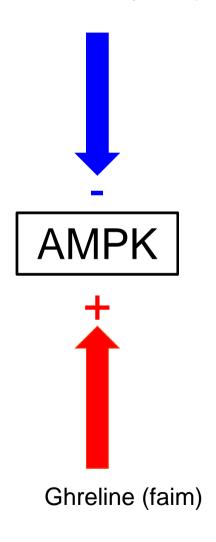
## 9. Régulation de l'activité des neurones Gl par la leptine

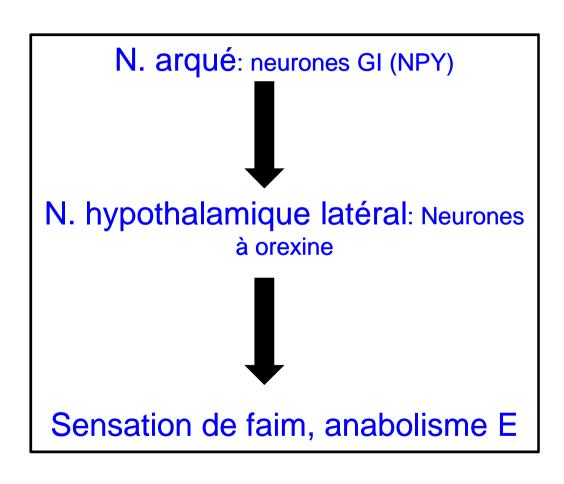


sGC=soluble Guanylate Cyclase; AMPK =AMP kinase; APF = action potential frequency.

### 10. Régulation de la faim par les neurones GI

Insuline, Leptine (satiété)



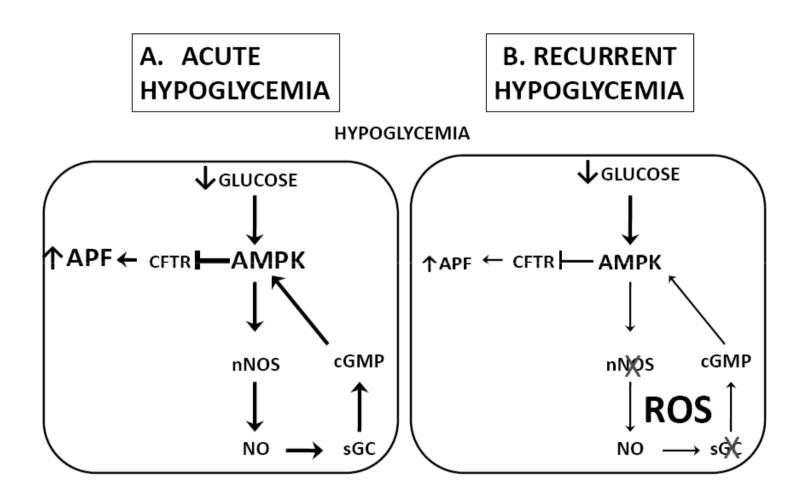


# 11. Dysfonctionnement central de la régulation de la glycémie

- Diabète sucrée = diabète insulino-dépendant (diurèse de glucose)
  - •Diabète de type I = déficit d'insuline
  - •Diabète de type 2 = insulino et leptino résistance des cellules à l'absorption de glucose.
- •Un régime alimentaire hypercalorique (riche en AG saturé) entraine:
  - une insulino- et leptino- résistance
  - une hyposensibilité des neurones GE et GI au glucose.

•Obésité et diabète de type 2 sont la conséquence d'un dysfonctionnement des neurones GE et GI hypothalamiques exacerbant l'hyperphagie et les mécanismes de stockage d'énergie.

# Hypoglycémie chronique et désensibilisation des neurones GI



S-Nitrosylation en présence de NO et ROS

Routh 2010, Sensors 10: 9002-9025

# III. OSMOREGULATION: régulation de la balance hydrominérale

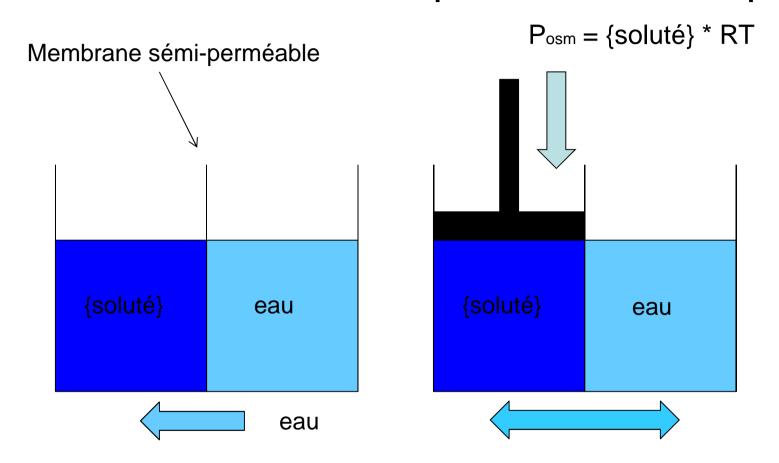
#### **Objectif:**

-comprendre les mécanismes neuroendocrines de l'homéostasie de la balance hydrominérale ainsi que leur disfonctionnement.

### III. Régulation de l'équilibre hydrominérale

- 1) Définition de la pression osmotique et de l'osmorégulation
- 2) Mécanismes d'osmorégulation
- 3) Localisation des osmorécepteurs
- 4) Fonctionnement des osmorécepteurs
- 5) Osmorécepteurs de type canaux TRP
- 6) Centres nerveux de l'osmo-régulation
- 7) Dysfonctionnement central et périphérique
- 8) Exemple de l'hypotension artérielle

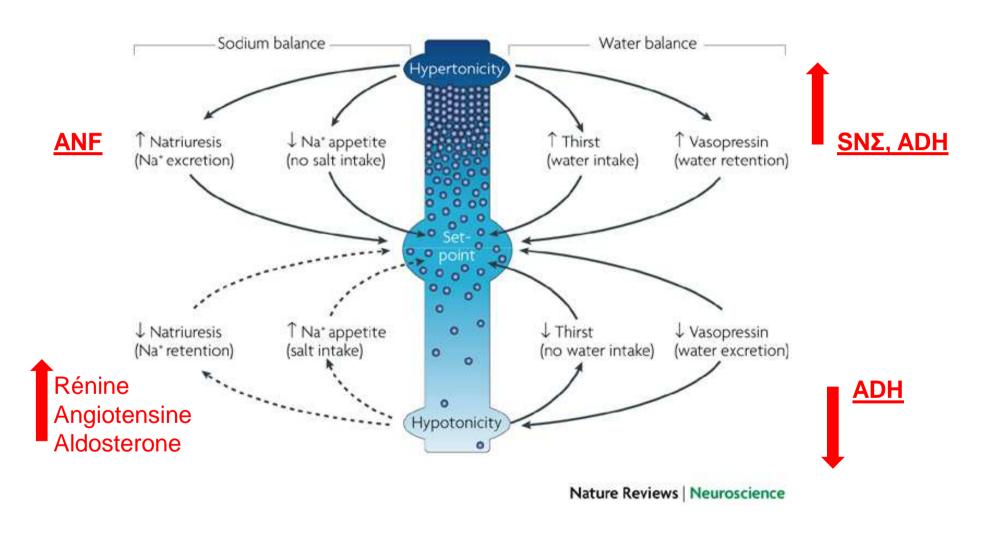
### 1. Définition de la pression osmotique



- L'osmolalité fluctue autour d'une valeur d'équilibre en fonction de:
- -l'ingestion d'eau ou la perte (évaporation, diurèse),
  - l'ingestion ou l'excrétion (natriurèse) de sodium
- Des changements importants de l'osmolarité du milieu extracellulaire modifient le volume cellulaire et la force ionique intracellulaire affectant ainsi l'intégrité physique des cellules et des tissus en agissant sur l'activité biologique de macromolécules vitales.
- Osmorégulation = régulation de la balance hydrominérale

### 2. Mécanismes d'osmorégulation

Tonicité = osmolalité plasmatique



Modifié d'après Bourque 2008-Nat Reviews Neurosci 9: 519-31

## **Atrial Natriuretic Factor**

 Hormone libérée par des mécanorécepteurs de l'oreillette droite

Favorise la sécrétion rénale des sels et de l'eau

 Inhibe la sécrétion de rénine rénale et d'aldostérone surrénalienne

Favorise la baisse de la pression artérielle

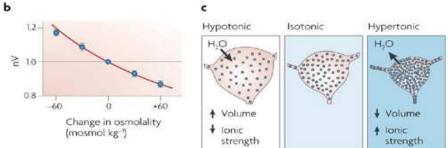
## 3. Localisation des osmorécepteurs

- Localisation des osmrécepteurs périphériques
  - -Parois luminales du système gastro-intestinal (œsophage, pharynx, intestin)
  - vaisseaux sanguins (Veine porte hépatique, veines splénique et mésentérique)
  - Cas particulier des mécano-récepteurs auriculaires

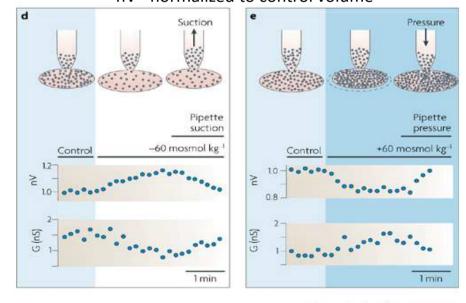
- Osmorécepteurs centraux:
  - OVLT, SFO(Localisation vasculaire périventriculaire )

## 4. Fonctionnement des osmorécepteurs





- nV= normalized to control volume



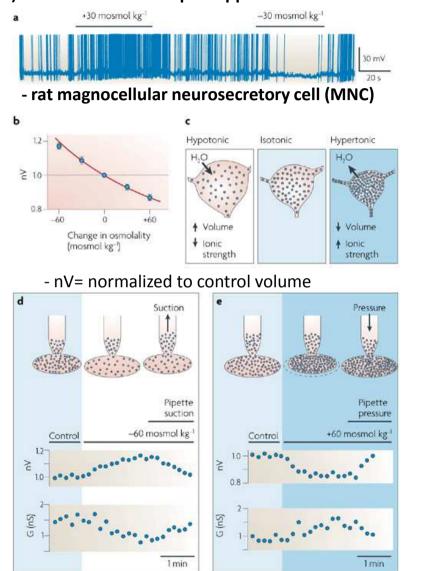
- Neurones magnocellulaires du NSO hypotalamiques de rat
- (nV)= Volume normalisé par rapport au volume contrôle
- (G) = conductance membranaire
  - -La fréquence des PA augmente en cas d'hyperosmolarité extracellulaire ie quand le volume cellulaire de l'osmorécepteur diminue.
  - La modification du volume cellulaire est le facteur déterminant de l'osmoréception.

Nature Reviews | Neuroscience

#### Sodium balance Water balance Hypertonicity 1 Natriuresis ↓ Na\* appetite ↑ Thirst ↑ Vasopressin (no salt intake) (water intake) (Na\* excretion) (water retention) ↓ Vasopressin ↓ Natriuresis ↑ Na\* appetite 0 ↓ Thirst (salt intake) (no water intake) (water excretion) (Na\* retention) Hypotonicity

Nature Reviews | Neuroscience

Neurones hypotalamiques magnocellulaires de rat
 (nV)= Volume normalisé par rapport au volume contrôle



Nature Reviews | Neuroscience

## 5. Récepteurs TRP

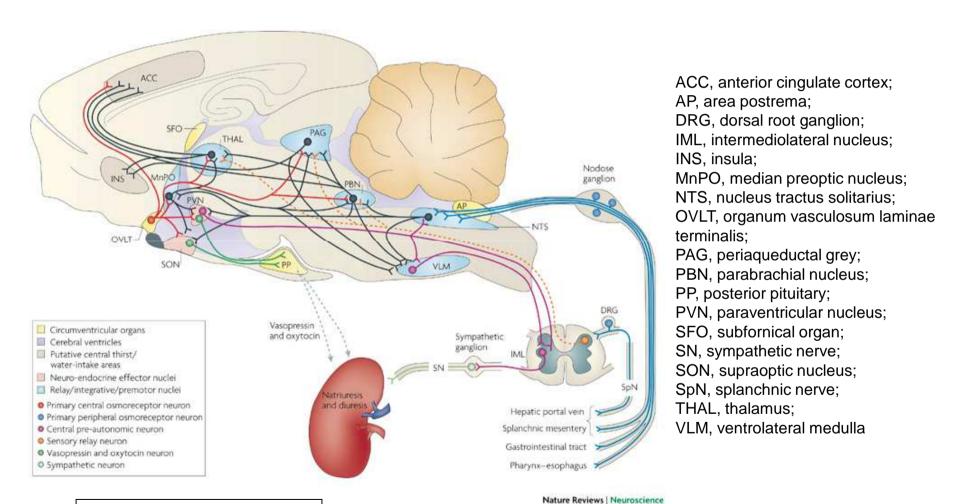
- •Osm-9 = premier gène d'osmorégulation chez C. elegans
  - Son inactivation abolit le réflexe d'évitement de milieux hypertoniques
  - Le canal TRP correspondant est bloqué par le gadolinium et le rouge de ruthénium
- Famille des canaux TRP : 6 sous-familles
  - •TRPC (canonical),
  - •TRPV (vanilloid),
  - TRPM (melastatin),
  - •TRPML (mucolipin),
  - TRPP (polycystin),
  - TRPA (ankyrin).
- •TRPV4 = osmorécepteur

L'activité des canaux TRP permet un influx cationique dépolarisant.

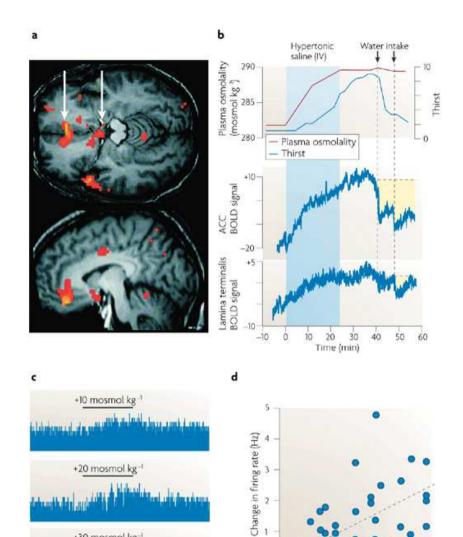
## 6. centres nerveux de l'osmo-régulation

- 1'. fibres vagales (ganglion nodose)
- 1. fibres sensorielles (ganglions spinaux thoracique)
- 2. Noyau du tractus solitaire (bulbe rachidien)
- 3. Noyau parabrachial (pédoncules cérébraux)
- 4. Substance grise périaqueducale (pédoncules cérébraux)
- 5. Noyau paraventriculaire ou noyau supraoptique (hypothalamus)
- 6. Thalamus (diencéphale)
- 7. Gyrus cingulaire antérieur (cortex frontal)
- 8. Insula (cortex temporal)
- Centres nerveux sympathiques bulbaires (contrôlés par l'hypothalamus)

## 6. centres nerveux de l'osmo-régulation



**OVLT:** organe vasculaire de la lame terminale **SFO**: organe subfornical



+30 mosmol kg

(a,b):Soif induite chez l'homme par infusion de solution hypertonique (c,d): Explants de neurones OVLT de souris superfusés

ACC: anterior cingulate cortex;

BOLD: blood-oxygen-level-dependent

Change in osmolality (mosmol kg.) Nature Reviews | Neuroscience

Bourque 2008-Nat Reviews Neurosci 9: 519-31

## 7. Dysfonctionnement central et périphérique

### Disfonctionnement périphérique

- Tension artérielle défectueuse
- Maladies cardiaques
- Insuffisances rénales

#### Disfonctionnement central

- Hyperosmolalité
  - -hypernatrémie, céphalées, baisse de l'attention
  - -léthargie, fatigue, irritabilité, convulsion, coma, mort.
- Hypo-osmolalité

(excès de boisson chez le marathonien, prise de boisson compulsive (certains schizo), infusion médicale accidentelle)

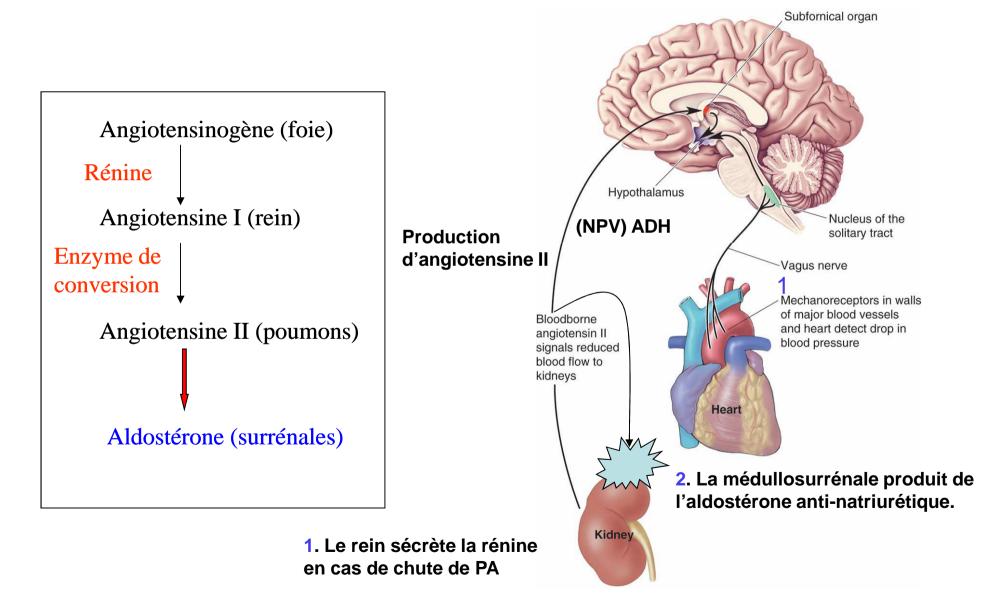
- -hyponatrémie, céphalées, nausée, vomissements
- confusion mentale, convulsion, coma, mort.

# 8. Exemple: chute de la PA diastolique (hypotonicité)

- •1. Chute de la PA diastolique
- •2. Réduction de l'activité des barorécepteurs des vaisseaux sanguins
- •2. réduction de la production d'ANF auriculaire
- •2. Production de rénine par le rein, production d'angiotensine (foie, rein, poumons):
  - activation de hypothalamus (OVLT, SFO)
  - Activation des surrénales
- •3. Activation du système nerveux autonome et action cardiovasculaire (augmentation de la PA sanguine)
- •3. Production et libération neuro-endocrine de vasopressine par l'hypothalamus au niveau de la neuro-hypophyse (réabsorption rénale d'eau au niveau du tube collecteur)
- •3. Production d'aldostérone par les surrénales réabsorption rénale du sodium
- •3. Recherche comportementale d'eau et ingestion d'eau (comportement dipsique).

## 8. Cas de chute de la PA diastolique (hypotonicité)

Remarque: l'action sur les cibles terminaux n'est pas illustrée



#### IV. THERMOREGULATION:

objectif:

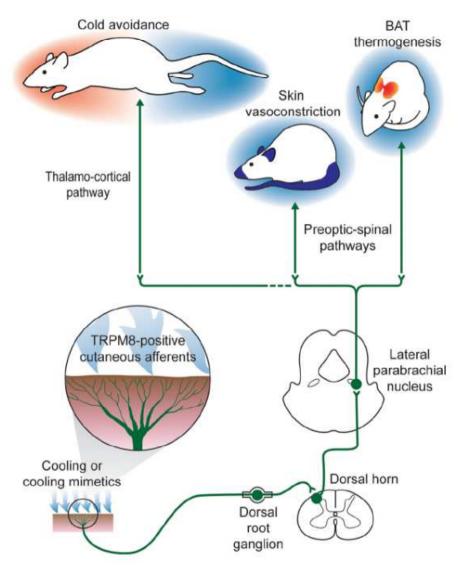
-comprendre les mécanismes neuroendocrines de thermorégulation ainsi que leur disfonctionnement.

## IV. Thermorégulation

- 1) Mécanisme de la thermorégulation
- 2) Thermorécepteurs cutanés
- 3) Thermorécepteurs /Canaux TRP
- 4) Projection des thermorécepteurs cutanés
- 5) Thermorécepteurs du noyau pré-optique
- 6) Fonctionnement des thermorécepteurs centraux
- 7) Synthèse thermorégulation
- 8) Comportement et themorégulation
- 9) Dysfonctionnement de la thermorégulation

- La perception de la température ambiante et intracorporelle est essentielle à la survie des vertébrés. La thermorégulation ou homéostasie thermique du milieu intérieur permet d'éviter les dommages tissulaires de températures nocives.
- L'activation du métabolisme basal par les hormones thyroïdiennes est une composante essentielle de la thermogenèse chez les homéothermes.

## 1. Mécanisme nerveux de la thermorégulation



Almeida et al 2012, J. Neurosci. 32:2086 -2099

#### 2. Progrès méthodologiques récents

- Co-détection de traceur rétrograde et marqueur d'activité c-fos:
  - Traçage rétrograde de connexions nerveuses (injection de traceurs dans des neurones de l'aire préoptique: toxines tétanique et pseudorabies virus)
  - Marquage immunohistochimie du gène précoce c-Fos dans des neurones du noyau parabrachial latéral après activation de récepteurs cutanés par le froid ou le chaud.
- •Identification électrophysiologique *in vivo* de deux populations distinctes de neurones dans le noyau parabrachial latéral sensibles au froid ou au chaud et se projetant dans l'aire pré-optique de l'hypothalamus.
- Récepteurs thermo-TRP

Nakamura 2011, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 301: R1207–R1228, 2011; Nakamura & Morrison 2010, Proc Natl Acad Sci USA 107: 8848–8853, 2010; Nakamura & Morrison 2008, Nat Neurosci 11: 62–71, 2008;.

## 2. Thermorécepteurs cutanés

#### -Récepteurs au froid

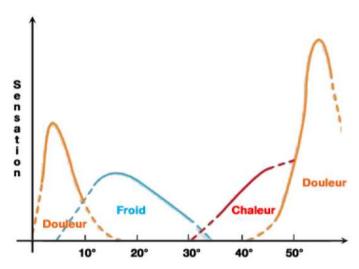
- -Terminaisons nerveuses (abondantes)
- -Fibres faiblement myélinisées aδ
- -Fibres non myélinisées de type C

#### -Récepteurs au chaud

- -Terminaisons nerveuses (peu abondantes)
- -Fibres non myélinisées de type C
- -Kératinocytes et médiateur ATP?

#### -Nocicepteurs au froid/chaud

- -terminaisons nerveuses
- Fibres non myélinisées de type C



http://www.vetopsy.fr/sens/soma/thermo/thermoception.php#thermo

#### Remarques: existence de thermorécepteurs dans:

- -L'æsophage
- -L'estomac
- -grosses veines abdominales
- voies nerveuses = nerfs splanchniques et vagaux

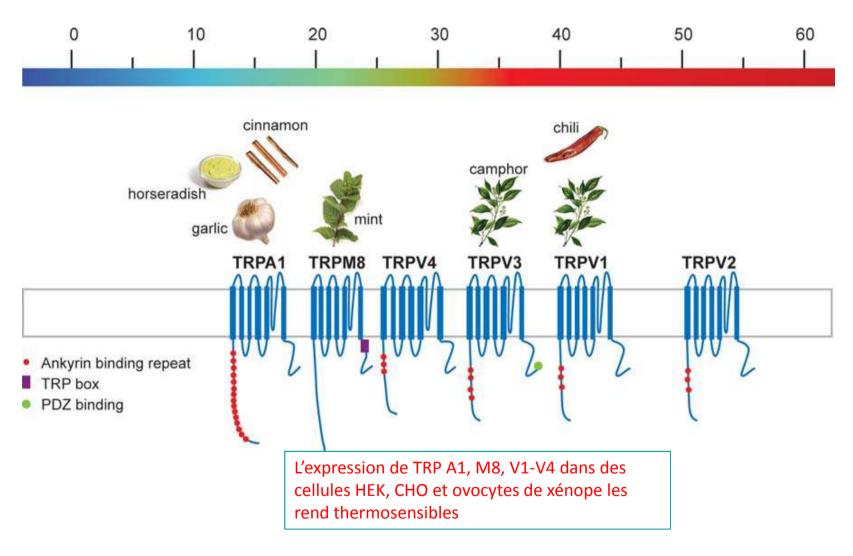
Bautista et al. 2007 NATURE 448:204-209; Romanovsky 2007 Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 292: R37–R46, 2007; Nakamura 2011, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 301: R1207–R1228, 2011.

## 3. Thermorécepteurs / Canaux TRP

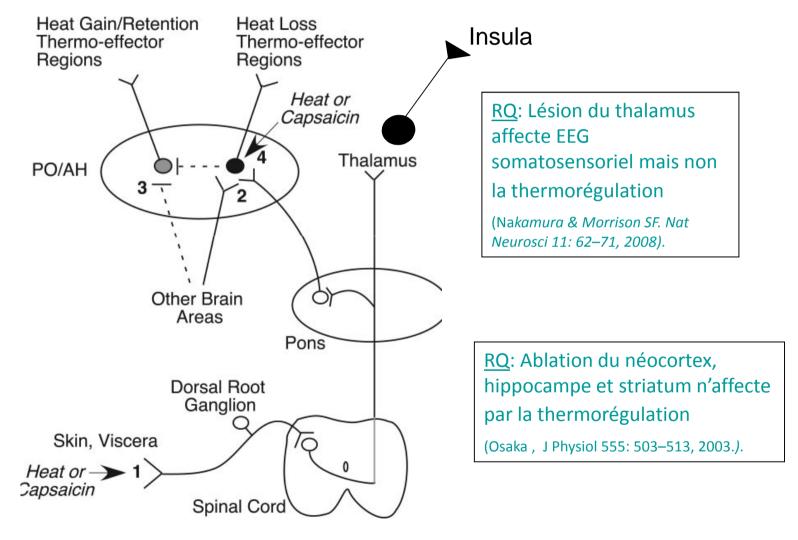
- Famille des canaux TRP (6 sous familles
  - •TRPC (canonical),
  - •TRPV (vanilloid),
  - TRPM (melastatin),
  - •TRPML (mucolipin),
  - TRPP (polycystin),
  - TRPA (ankyrin).
- Canaux TRP de la sensation de chaud
  - •TRPV1-V4, M2, M4, and M5
- •Canaux TRP de la sensation de froid
  - •TRPM8 and A1

L'activité des canaux TRP permet un influx cationique dépolarisant.

## Sensibilité des Canaux TRP à la température

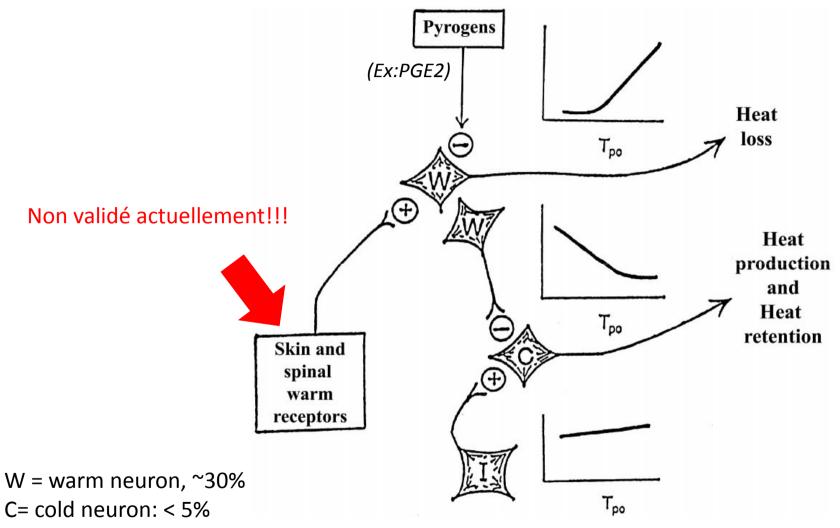


## 4. Projection des thermorécepteurs cutanés



Caterina et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 292:R64-R76, 2007.

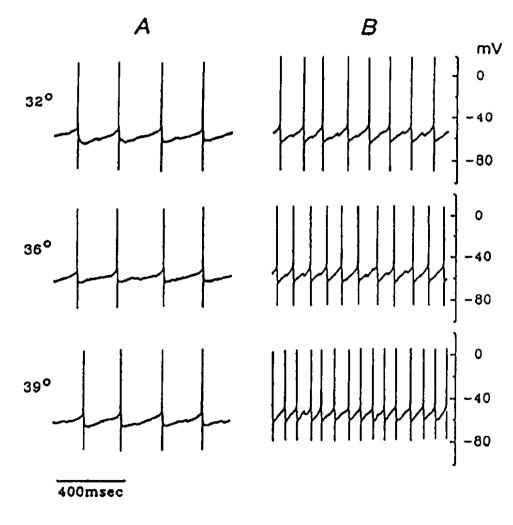
## 5. Thermorécepteurs du noyau pre-optique



I = temperature insensitive neuron: > 60%

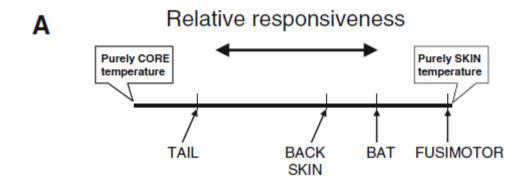
#### 6. Fonctionnement des thermorécepteurs centraux

neurones pre-optiques hypothalamiques non sensibles (A) et sensibles (B) à la température

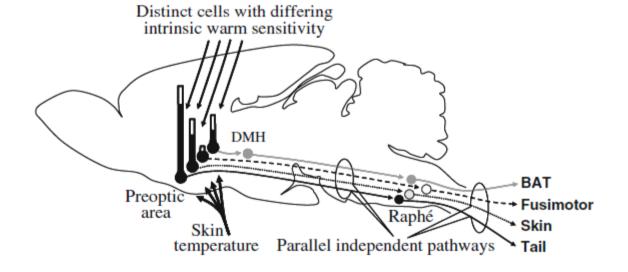


Boulant, Clinical Infectious Diseases 2000;31:S157-61

#### Thermo-effecteurs

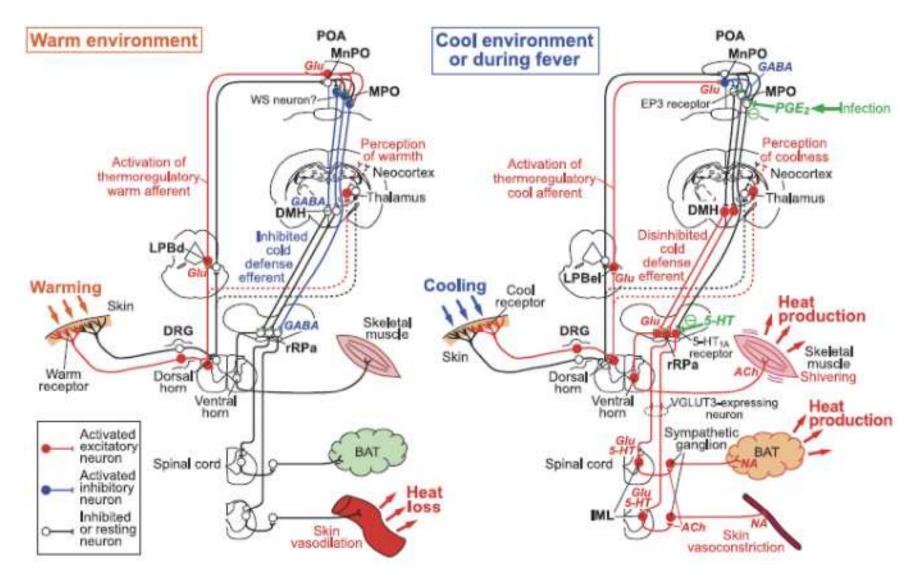


**B** Hypothesis: four distinct cold-defence pathways

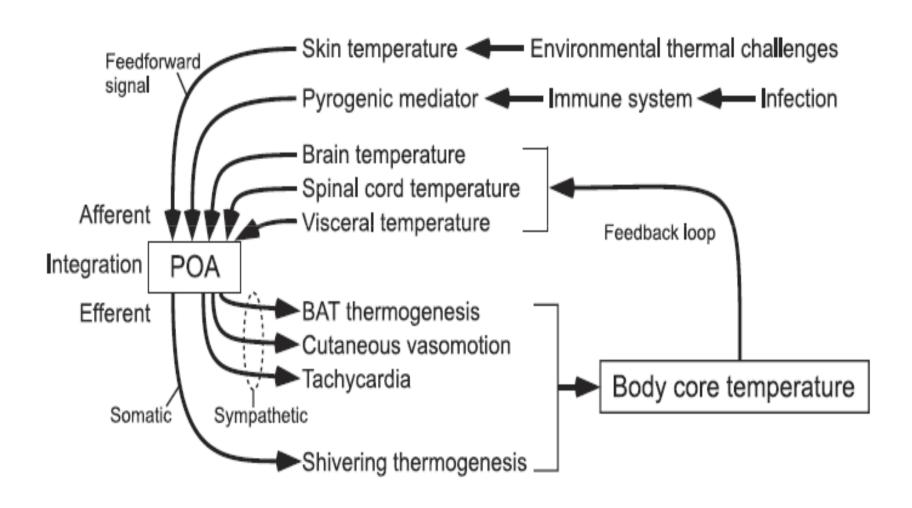


McAllen et al 2010, eur J Appl Physiol (2010) 109:27633

## 7. Synthèse thermorégulation1



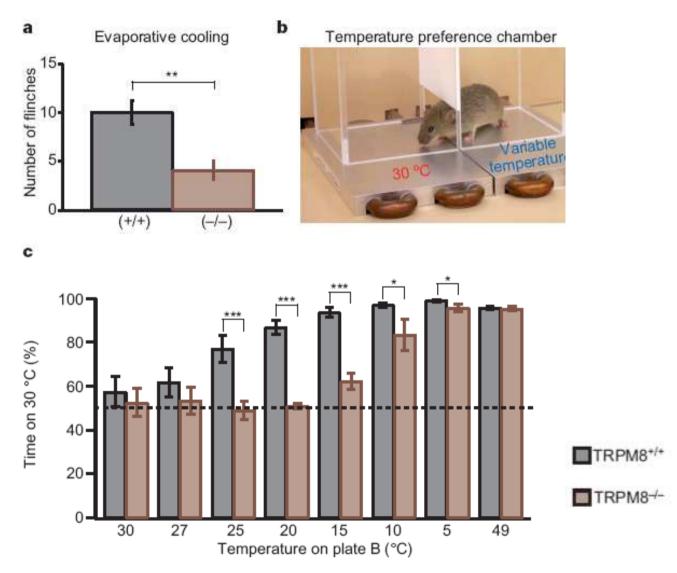
## 7. Synthèse thermorégulation2



Nakamura 2011, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 301: R1207-R1228, 2011.

## 8. Comportement et thermorégulation

(a) Nombre de sursauts suite à sensation de froid provoquée par de l'acétone évaporée au niveau de la plante des pattes



Bautista et al. 2007 NATURE 448:204-209

## 9. Dysfonctionnement de la thermorégulation

• Fièvre et Infection

• Hypothermie médicamenteuse

### Conclusion/Homéostasie

