

Pancréas endocrine

Introduction :

Une glycémie stable est l'une des constantes du milieu intérieur. Sa constance est assurée par un équilibre entre les apports des glucides et sa disparition par son utilisation ou son élimination.

Elle est finement régulée par deux hormones pancréatiques : l'insuline et le glucagon.

I. Rappel anatomo-histologique :

Le pancréas est glande amphicrine (mixte) :

- exocrine (80%) : cellules acineuse → enzymes digestives.
- endocrine (1 à 2 %) : L'unité fonctionnelle du pancréas endocrine est l'îlot de Langerhans.

Responsable de la sécrétion hormonale → l'homéostasie glucidique.

Histologiquement l'îlot de Langerhans : amas cellulaires arrondis dispersés au sein du parenchyme exocrine majoritairement situés dans la queue du pancréas.

4 types cellulaires :

- Cellules Beta (β) ; (70%) : responsables de la synthèse et de la sécrétion de l'insuline ; la seule hormone hypoglycémisante (diminue la glycémie).
- Cellules alpha (α) ; (15 à 20 %) : sécrètent le glucagon (une hormone hyperglycémisante)
- Cellules Delta (δ) ; (5%) : la somatostatine → inhibe les sécrétions endocrines et exocrines.
- Cellules PP ; (1 %) = le polypeptide pancréatique.

II. Mécanisme hypoglycémiant :

1. Insuline : hormone hypoglycémisante.

Hormone polypeptidique, constituée de deux chaînes α (21 aa) et β (30 aa), réunies par deux ponts disulfures.

A. Synthèse de l'insuline : l'insuline est synthétisée sous forme d'un précurseur : pro-insuline composée de deux chaînes α et β , d'un polypeptide de connexion et le peptide C ; au niveau des saccules du réticulum endoplasmique réticulé puis il passe dans les citernes de l'appareil de Golgi dont les vésicules se détachent sous forme de granules de stockage contenant l'insuline, et le peptide C et peptide de connexion.

B. La sécrétion de l'insuline : Selon 2 modes

- **Continue :** maintien d'un niveau constant tout au long de la journée $\sim 1 \text{ UI/h}$ (soit 20% de la sécrétion quotidienne) = sécrétion basale
- **En réponse à un stimulus :**
 - ✓ Précoce = immédiat : utilisation d'insuline déjà stockée et prête à être libérée
 - ✓ Tardive = $\sim 40 \text{ mn}$ après la stimulation : libération des autres granules stockées mais aussi de celle d'insuline nouvellement synthétisée

C. Transport de l'insuline :

- $\frac{1}{2}$ vie plasmatique de l'insuline : 4,8 min
- dans le sang portal le rapport insuline/peptide C = 1 (équimoléculaire) à la sortie du foie : le rapport insuline/peptide C est inférieur à 1 (il est dégradé par le foie).
- Élimination du peptide C est rénale.

D. Mode d'action : Le récepteur de l'insuline est une glycoprotéine formée de 2 sous-unités α extramembranaires, contient le site spécifique de reconnaissance et 2 sous-unités β transmembranaires qui possèdent une activité tyrosine kinase et assurent la transmission du message.

E. Effets biologiques de l'insuline :

1. Au niveau du foie :

- Stimule la glycogénogénèse (stockage en glycogène) : foie étant un organe de réserve de glucose.

- Inhibe la néoglucogenèse: Inhibe les enzymes et diminue les substrats
- stimule la lipogenèse hépatique.
- action anabolique sur les protéines.

2. Au niveau des muscles :

- l'insuline augmente l'utilisation du glucose.
- stimule la glycogénèse.
- stimule la glycolyse.
- inhibe la protéolyse et la lipolyse.
- vue l'absence du glucose 6p au niveau musculaire, la glycogénolyse aboutit non pas au glucose mais à l'acide pyruvique en aérobose et à l'acide lactique en anaérobose.
- Le stockage du glucose musculaire est limité à 400g.

3. Au niveau des tissus adipeux :

- éponge l'excès de glucose.
- stimule la lipogenèse.
- c'est la seule hormone anti-lipolytique de l'organisme.
- Diminue la glycogénolyse et la protéolyse.
- Favorise la mise en réserve des substrats énergétiques.

4. Autres effets :

- augmente la perméabilité membranaire aux K^+ , Mg^{2+} .
- active la pompe Na/K avec entrer massif de K^+ à l'intérieur des cellules (risque hypokaliémie sous insuline).
- stimule la réabsorption tubulaire de $Na \Rightarrow$ hypernatrémie \Rightarrow ADH $\Rightarrow \uparrow$ volémie \Rightarrow HTA
- contrôle les gènes codant pour les facteurs de croissance.

F. Régulation de la sécrétion de l'insuline :

1. Facteurs humoraux :

- Métaboliques:** Glucide (glucose), AA (arginine, leucine, lysine), corps cétoniques, acides gras.
- Pharmacologique:** Sulfamides hypoglycémiant.

2. Facteurs hormonaux :

- Hormones pancréatiques: le glucagon stimule la sécrétion d'insuline par effets directe sur les cellules B
- Somatostatine inhibe la sécrétion d'insuline
- l'élévation de l'ACTH, corticostéroïdes, œstrogène, progestérone et parathormone : ont un effet anti-insuline.
- GH stimule aussi la sécrétion basale d'insuline.

3. Facteurs nerveux :

a. SN sympathique :

- Effet alpha adrénergique: inhibe la sécrétion
- Effet beta adrénergique: stimule la sécrétion de l'insuline

b. SN parasympathique

Acétylcholine stimule la sécrétion.

2. l'activité physique :

C'est un puissant facteur hypoglycémiant elle améliore la sensibilité tissulaire à l'insuline d'où son indication dans le traitement du diabète.

III. Mécanismes hyperglycémiant :

1. Glucagon :

- polypeptide sécrété par les cellules α des îlots de Langerhan pancréatique ; formé d'une seule chaîne peptidique de 29AA.
- Une hormone hyperglycémiant d'urgence (en plus des catécholamines): permet de mobiliser le glucose dans un temps très court.
- Le cortisol, les hormones thyroïdiennes et l'hormone de croissance sont des hormones hyperglycémiantes mais à action progressive.

A. Métabolisme :

- Synthétisée sous forme d'un préproglucagon qui est clivé en proglucagon, puis en glucagon.
- Le glucagon est stocké dans l'appareil de Golgi puis il y a formation des granules de stockage.
- La sécrétion se fait par exocytose.
- La demi-vie est de 5 minutes.
- Il est dégradé dans le foie surtout mais également dans le rein et le plasma. Il n'est pas retrouvé dans les urines.

B. Mode d'action : Le glucagon se fixe sur des récepteurs membranaires. Cette fixation provoque l'activation de l'adénylate cyclase et l'augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire d'où les effets biologiques du glucagon.

C. Effets biologiques::

1. **Au niveau du foie:** La cible principale du glucagon est le foie

C'est le seul organe qui peut libérer le glucose en cas d'hypoglycémie par

- La glycogénolyse : Conversion du glycogène en glucose
- Néoglucogenèse : à partir d'acide lactique, des acides aminés et du glycérol.

2. **Sur le métabolisme des lipides :**

- Effet lipolytique : responsable d'une hydrolyse des triglycérides en glycérol et en acides gras.
- la cétogenèse.

D. Régulation de la sécrétion :

1. **Effets des substrats :**

- le glucose : - la diminution (glycémie < 0.5 g/l) stimule la sécrétion de glucagon.
- l'élévation de la glycémie (> 1.6g/l) l'inhibe.
- les acides aminés et les acides gras libres stimulent la sécrétion de glucagon.

2. **Effets du système nerveux :**

- le système parasympathique : L'acétylcholine et la stimulation du nerf vague augmentent la sécrétion de glucagon.
- l'adrénaline par son effet α adrénergique inhibe le glucagon. L'adrénaline par son effet β adrénergique \uparrow la sécrétion.

3. **Effets des hormones :**

- l'insuline inhibe la libération de glucagon.
- la somatostatine inhibe la libération de glucagon.
- le cortisol stimule la libération de glucagon.
- La CCK, la sécrétine sont des stimulants.

IV. Explorations de la fonction endocrine du pancréas :

1-Exploration statique :

1-A-le taux du glucose :

-Dans le sang : la glycémie à jeun (0.80-1.10g/l ; soit 4,4 -6millmole/l):

- le sujet doit être à jeun au moins 12 h.
- prélèvement du sang veineux sur un tube contenant un inhibiteur de la coagulation et un inhibiteur de la glycolyse.

-La glycémie capillaire.

1-B-chimies de urines : par des bandelettes réactive = la glycosurie, elle est positif si le seuil rénal est dépassé (sup à 1.80g/l).

2-Exploration fonctionnelles ou dynamique :

2-A épreuve sans stimulation :

1. **Glycémie post prandiale :** une glycémie à jeun et une glycémie 2 h après l'ingestion d'un repas d'épreuve riche en glucide.
 - Cet examen renseigne sur l'adaptation de l'organisme à l'apport glucidique dans les conditions physiologiques.
 - chez le sujet normal : la glycémie post prandiale ne doit pas dépassé 1.40g/l.

2. **le cycle glycémique** : glycémie à intervalle régulier et rapprochés pendant 12 à 24h, avec prélèvement chaque 2 h. normalement la glycémie varie entre 0.5 et 1.40g/l.

2.B. épreuve avec stimulation :

1. hyperglycémie provoquée par voie orale : HGPO

-Indiquée si la glycémie à jeun comprise entre 1.10 et 1.26g/l et /ou si la glycémie post prandiale sup à 1.40 et infà 2 g/l.

-Un premier prélèvement de sang à T0.

-Le sujet doit ingérer dans 5 mn ; 75g de glucose dissout dans 250 ml d'eau.

-Chez l'enfant la dose recommandée est de 1.75g/kg.

-Chez la femme enceinte elle est de 100 g.

• Les glycémies sont dosées toute les 30 mn pd3h, la glycosurie est recherchée après 1h et 2h.

• Si glycémie infà 1.40g/l ===normal

• Sup à 2 g/l ===diabète

• Entre 1.40 et 1.99g / ===intolérance aux hydrate de carbone.

2. Hyperglycémie provoquée par voie veineuse : HGPV

• On donne 0.33g/kg du glucose par voie IV (0.66 ml de SG à 5%) puis on fait des prélèvements toutes les 10 mn pendant 1h chez l'adulte (enfant toute le 4 mn pendant 30mn).

• Résultats : la glycémie augmente jusqu'à 2.50g/l puis diminue.

• Cette épreuve permet de déterminer un coefficient d'assimilation glucidique K qui traduit la captation cellulaire du glucose. Sa valeur = $1,7 \cdot 10^2$

• K bas=== sujet diabétique.

• K élevé ==== hyperinsulinisme.

3. Stimulation par des substances hormonales

- Hypoglycémie provoquée par l'insuline.

2. C. dosage plasmatique :

1. insulïnémie : VN= 5à20UI/ml :

2. Peptide C : sous stimulation du pancréas par le test au glucagon (1mg en IV ou IM) le dosage se fait à la 4, 6, 10, 20 mn.

3. Dosage de glucagon: La concentration à jeun est de 100 pg/ml.

2. D. Tests de surveillance de l'équilibre glycémique :

1. Hb1c =hémoglobine glyquée :VN : 4à6% , si infà 7% = diabète équilibré ; si sup à 10 diabète mal équilibré

• Bon marqueur de l'équilibre glycémique à moyen terme (6à8 semaines) .

2. Dosage de la fructosamine:

• Reflet l'équilibre glycémique dans 2à3 semaines.

• Utile dans les cas d'hémoglobinopathie et des anémies hémolytiques ou on ne peut pas doser Hb1c.