

Pancréas endocrine et régulation de la glycémie

Objectifs :

- Comparer les effets des deux principales hormones sécrétées par le pancréas.
- Expliquer ce qu'est le diabète sucré.
- Expliquer les causes de ses trois grands symptômes (polydipsie, polyurie, polyphagie).

Introduction :

Le glucose est un des substrats énergétiques obligatoires d'un certain nombre de tissus, comme les hématies, la médullaire rénale et le cerveau. Ce dernier utilise environ 120 g de glucose par jour. Un apport continu de glucose est donc une condition absolue de notre survie et l'organisme a développé des stratégies lui permettant de faire face au caractère discontinu des apports nutritionnels. Le pancréas est l'acteur principal de la régulation de la glycémie.

I. Bases anatomo-histologiques :

Le pancréas est un organe mou, de forme triangulaire, situé en bonne partie à l'arrière de l'estomac. Il est à la fois une glande endocrine et une glande exocrine. Les cellules acineuses (partie exocrine) forment l'essentiel de la masse du pancréas. Disséminées entre les cellules acineuses, et surtout dans la région de la queue du pancréas, de minuscules amas de cellules appelés *îlots pancréatiques* ou *îlots de Langerhans*, produisent les hormones pancréatiques. Ces îlots contiennent deux types de cellules hormonopoiétiques : les cellules α qui synthétisent le glucagon et les cellules β qui élaborent l'insuline. Certaines cellules pancréatiques synthétisent la somatostatine et le polypeptide pancréatique.

II. Diabète expérimental :

Le rôle physiologique du pancréas endocrine peut être étudié à la suite d'une pancréatectomie à condition d'administrer des substances comme la trypsine, la chymotrypsine et l'amylase afin de restaurer la fonction exocrine. L'animal d'expérience utilisé est généralement le chien.

L'ablation totale du pancréas chez l'animal provoque :

- Diabète avec une hyperglycémie.
- Glycosurie : présence de glucose dans les urines.
- Une **polyurie** qui est due à l'hyperglycémie et qui entraîne une soif intense ou **polydipsie**.
- Syndrome de dénutrition générale lié à un catabolisme protidique accentué entraînant une sensation de faim et la **polyphagie**.
- Une cétonurie (présence de corps cétoniques dans les urines) : la mauvaise combustion des sucres est compensée par une dégradation exagérée des lipides avec la formation d'acides gras libres et de corps cétoniques. Ceci entraîne une acidocétose. La réserve alcaline diminue (diminution du pH sanguin) et il se produit une compensation par hyperventilation pulmonaire. L'excès d'acidose peut conduire au coma diabétique.

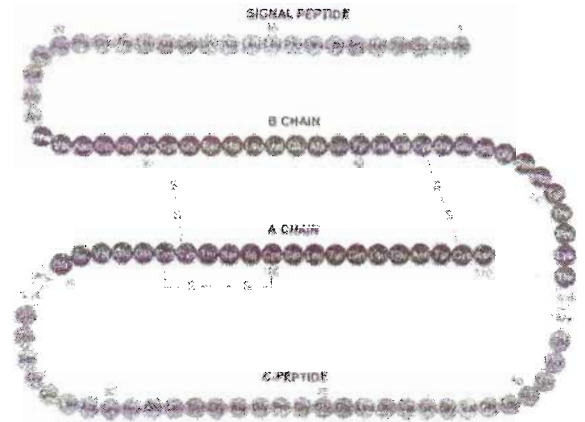
III. Hormones pancréatiques :

3.1. L'insuline :

3.1.1. Structure et synthèse :

Seule hormone hypoglycémiante, l'insuline est synthétisée dans les cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques.

La pro-insuline possède 86 acides aminés. Elle est formée de deux chaînes A et B reliées par le peptide C, qui permet la plicature de la molécule et la formation de 3 ponts disulfures.

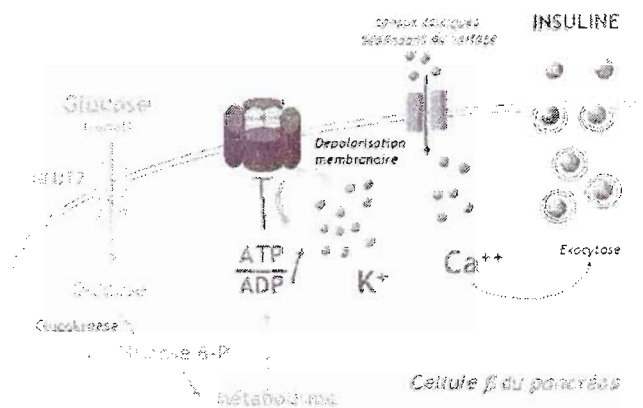


À la fin de sa synthèse, la pro-insuline est clivée par phénomène enzymatique et libère l'insuline : polypeptide de 51 acides aminés conservant les deux chaînes, A (21 acides aminés) et B (30 acides aminés), liées entre elles par deux ponts disulfures et le peptide C en quantité équimolaire.

3.1.2. Sécrétion :

L'insuline est stockée dans les cellules β des îlots de Langerhans, dans lesquelles le glucose pénètre par le transporteur GLUT2. Il y aura une production accrue d'ATP et une diminution du rapport ADP/ATP conduisant à la fermeture de canaux K^+ ATP-dépendants. Ceci entraîne une dépolarisation cellulaire qui permet l'ouverture de canaux Ca^{2+} voltage-dépendant et la libération d'insuline. Ces cellules sont donc considérées comme le détecteur de glucose.

LA SECRETION D'INSULINE EST REGULEE PAR DIFFERENTS SUBSTRATS



La réponse sécrétoire est rapide (quelques secondes). Sa demi-vie est de 4 minutes. La sécrétion d'insuline s'établit selon 2 modes :

- continu pour maintenir un taux basal d'insuline circulante.
- stimulé en réponse à un signal tel que l'absorption d'aliments qui est biphasique :
 - une phase précoce liée à la libération de l'insuline stockée.
 - une phase tardive, post prandiale, correspondant à la libération de l'insuline nouvellement synthétisée.

3.1.3. Devenir :

Dès sa libération, l'insuline passe du pancréas vers les organes cibles, notamment le foie, les muscles et les tissus adipeux. Elle se fixe sur des récepteurs spécifiques de la membrane

cellulaire. Il y aura ensuite mobilisation de plusieurs seconds messagers ce qui aboutit à l'exocytose de vésicules des transporteurs du glucose.

L'ensemble ligand-récepteur est internalisé et dégradé. Un taux variable de récepteurs est recyclé. Lors d'hyperglycémie de longue durée, déclenchant une hyperinsulinémie, le recyclage des récepteurs peut être stoppé et les cellules deviennent résistantes à l'insuline.

3.1.4. Effets :

3.1.4.1. Sur les glucides :

- L'insuline favorise l'entrée du glucose dans les cellules des tissus insulinosensibles en recrutant des récepteurs GLUT4 et en inhibant leur endocytose.
- Au niveau des cellules hépatiques, l'insuline :
 - stimule la glycogénèse par le biais de la glycogène synthétase,
 - stimule l'utilisation du glucose par la glycolyse.
 - s'oppose à la néoglucogénèse.
 - inhibe la production du glucose en diminuant la glycogénolyse.
- Dans les cellules musculaires, l'insuline favorise le transport membranaire et la conversion du glucose en glycogène (maximum 400 g).

3.1.4.2. Sur les lipides :

- Dans les adipocytes : L'insuline exerce une action anti-lipolytique en diminuant la libération des acides gras libres et du glycérol du tissu adipeux. Elle favorise la captation des triglycérides en augmentant l'activité de la lipoprotéine lipase et augmente la synthèse de ces derniers à partir du glucose ou de l'acétate.
- Au niveau hépatique : Cette hormone favorise la synthèse des acides gras libres et l'estérification des triglycérides.
- Au niveau musculaire : elle augmente la consommation des corps cétoniques.

3.1.4.3. Sur les protéines :

L'insuline exerce son action anabolique au niveau musculaire et hépatique selon 2 voies :

- stimulation de la synthèse protéique à partir d'AA plasmatiques.
- inhibition du catabolisme protéique (diminution de la synthèse d'urée) et de la néoglucogénèse à partir d'AA glucoformateurs.

3.1.4.4. Autres :

- Elle active les pompes Na^+/K^+ ATPase, ce qui favorise l'entrée de K^+ dans les cellules. Par conséquent, elle entraîne une réabsorption de Na^+ au niveau tubulaire aboutissant à une hypernatrémie stimulatrice de l'ADH d'où l'augmentation de la volémie et donc l'HTA.
- Elle a aussi un effet sur la croissance.

3.1.5. Régulation de la sécrétion de l'insuline :

- Facteurs humoraux :
 - Métaboliques : glucose, AA, corps cétoniques, acides gras.
 - Pharmacologiques : sulfamides hypoglycémisants, agents β stimulants.
- Facteurs hormonaux :
 - Hormones pancréatiques :
 - le glucagon stimule la sécrétion d'insuline par effet direct sur les cellules β .
 - La somatostatine inhibe la sécrétion de l'insuline.
 - Hormones gastro-intestinales : VIP, gastrine, sécrétine, CCK semblent potentialiser sa sécrétion en anticipant son action.
 - Autres :
 - La GH stimule la sécrétion basale de l'insuline.
 - L'ACTH, les corticostéroïdes, les œstrogènes, la progestérone et la PTH ont un effet anti-insuline.
 - L'obésité entraîne une hyper-insulinémie.
- Facteurs nerveux :
 - Système nerveux sympathique :
 - Effet α adrénergique inhibe la sécrétion de l'insuline.
 - Effet β adrénergique stimule la sécrétion de l'insuline.
 - Système nerveux parasympathique : l'ACh stimule la sécrétion d'insuline.

3.2. Le glucagon :

Lorsque la glycémie est trop basse, c'est-à-dire inférieure à 0.66 g/L, il y a production d'adrénaline, en urgence, puis de glucagon.

3.2.1. Structure et synthèse :

Le glucagon est une molécule de 29 AA. Il ne possède pas de ponts disulfures, sa structure secondaire étant formée d'une seule hélice α . Il ne possède pas de structure tertiaire.

Le proglucagone est synthétisé par les cellules α des îlots de Langerhans pancréatiques. Au moment de la stimulation endocrine, il va être clivé en glucagon par la prohormone convertase 1.

3.2.2. Devenir :

Le glucagon n'agit que sur le tissu hépatique car le foie détient le rôle de gluco-stat. Dès sa libération dans le sang, il se fixe à un récepteur membranaire qui lui est spécifique. Ce récepteur est couplé à une protéine G qui utilise l'AMPc comme second messager. Ceci aboutit à la mise en jeu de différentes enzymes qui, d'une part, vont stimuler la glycogénolyse et la néoglucogenèse à partir des acides aminés, des pyruvates et des lactates et vont ainsi augmenter le taux de glucose dans le foie ; et d'autre part, vont inhiber la

glycolyse hépatique et la synthèse du glycogène. Le glucose n'aura qu'une seule issue : sortir du foie afin de rétablir la glycémie.

La demi-vie du glucagon est de 3 à 6 minutes. La dégradation est assurée par les hépatocytes et les cellules tubulaires rénales.

3.2.3. Effets :

- Au niveau glucidique : Sa principale action est hyperglycémiant.
 - Il augmente la glycogénolyse hépatique.
 - Il diminue la glycogénèse.
 - Il inhibe la glycolyse.
 - Il stimule la néoglucogénèse.
- Au niveau lipidique : Le glucagon augmente la cétogenèse hépatique
- Au niveau protéique : Il accroît la capture des AA par les hépatocytes, favorisant la néoglucogénèse.

Le glucagon stimule la production d'insuline et l'entrée du glucose dans les cellules.

3.2.4. Régulation :

Stimulants de la sécrétion	Inhibiteurs de la sécrétion
Gastrine, GIP, VIP, MLK	Insuline
Stimulation β -adrénergique	Somatostatine
Stimulation vagale	Sécrétine
Diminution de la glycémie	Acides gras libres
Insuline basse	Hyperglycémie
Repas protéique	État postprandial immédiat

3.3. La somatostatine :

3.3.1. Structure et origine :

Il s'agit d'un tétra-déca-peptide (14 acides aminés) qui possède un seul pont disulfures. Elle est sécrétée en grande quantité par les cellules D des îlots de Langerhans. Sa sécrétion est également assurée par certaines cellules de l'hypothalamus (noyau para-ventriculaire), de l'antéhypophyse, par les cellules épithéliales de la paroi de l'estomac et de l'intestin.

3.3.2. Rôles physiologiques :

Dans les tissus nerveux, beaucoup de cellules sécrètent la somatostatine qui sert de médiateur synaptique : On peut parler de neurone somatostatinergique c'est-à-dire dont les synapses fonctionnent par somatostatine.

Cette hormone agit peu par voie sanguine parce qu'elle y est très vite détruite. Sa demi-vie dans le sang n'est que de 2 minutes. Elle s'oppose à toutes les stimulations capables de

provoquer la sécrétion de l'hormone de croissance, de l'hormone thyroïdienne (TSH) et de prolactine.

Au niveau des îlots de Langerhans, elle inhibe la sécrétion du glucagon, de l'insuline et sa propre sécrétion (rétro-inhibition).

Au niveau du tube digestif, la somatostatine exerce de nombreux effets. Elle inhibe la sécrétion de certaines hormones comme la gastrine, la sécrétine et le VIP. Elle freine la sécrétion du suc gastrique et même du suc intestinal.

3.4. Le polypeptide pancréatique :

Le polypeptide pancréatique est un polypeptide formé d'une séquence de 36 acides aminés en chaîne rectiligne.

Le rôle le plus vraisemblable du polypeptide pancréatique semble être un mécanisme d'inhibition de la sécrétion pancréatique exocrine et de la vidange gastrique. Il aurait de plus deux rôles accessoires :

- Il augmente la motricité intestinale.
- Il diminue, notamment chez l'homme, la tension artérielle (vasodilatation).

En pathologie, le taux de polypeptide pancréatique est très augmenté en cas de cancers du pancréas endocrine.

IV. L'effet incrétine :

L'ingestion de la même quantité de glucose par différentes voies entraîne différentes réponses. Chez un sujet normal, l'administration orale de glucose entraîne une réponse insulinaire 2 à 3 fois supérieure à l'administration IV. C'est ce que l'on appelle l'« Effet incrétine », c'est -à-dire l'amplification de sécrétion d'insuline induite par les hormones sécrétées par le tractus gastro-intestinal.

La prohormone convertase 2 est synthétisée dans l'intestin et le cerveau. Elle va cliver le proglucagon de manière différente produisant du Glucagon like protein-1 (GLP1). Dans les cellules de l'iléon, le GLP1 va participer à estomper le pic de glucose post-prandial en stimulant la sécrétion d'insuline et en bloquant la sécrétion de glucagon en quelques minutes.

Le cerveau possède également des récepteurs du GLP1 et va être à l'origine du sentiment de satiété.

V. Métabolisme du glucose en situation physiologique :

La glycémie normale se situe aux environs de (0,8 g/L) (sauf en postprandial immédiat). Toute modification de glycémie découle d'un déséquilibre entre l'entrée de glucose dans la circulation systémique et son utilisation tissulaire.

L'utilisation du glucose dans les tissus varie selon les conditions physiologiques (jeûne court ou long, exercice musculaire) et selon l'apport nutritionnel. Elle fait intervenir des transporteurs spécifiques du glucose (GLUT). Les GLUT4 représentent les transporteurs du glucose qui sont régulés par translocation vers la membrane cellulaire sous l'influence de l'insuline au niveau des muscles et des tissus adipeux. Les autres transporteurs GLUT jouent un rôle majeur dans l'utilisation du glucose par les tissus non insulino-dépendants.

La régulation de la glycémie fait intervenir l'insuline et les hormones de stress ou contre-régulation (glucagon, adrénaline, hormones de croissance et cortisol). Des hormones du tractus digestif (GLP-1 et GIP) et le système nerveux central participent aussi à la régulation de la glycémie.

Après un jeûne court de 12–24 heures, le rapport insuline/hormones de stress s'abaisse : la sécrétion d'insuline baisse et les hormones de stress règlent la production hépatique de glucose pour couvrir les besoins de l'ensemble des tissus. La prise alimentaire augmente le rapport insuline/ hormones de contre-régulation et stimule l'utilisation et le stockage du glucose. L'alimentation par voie entérale active la sécrétion d'hormones gastro-intestinales (GLP-1) et induit des réflexes neurovégétatifs qui potentialisent la sécrétion d'insuline induite par l'hyperglycémie (axe entéro-insulaire).

Au cours de l'exercice physique, l'utilisation du glucose par le muscle augmente via une translocation des transporteurs GLUT4. Parallèlement, l'abaissement du rapport insuline/hormones de stress permet une augmentation adaptée de la production de glucose.

Lors d'une hypoglycémie, la stimulation des hormones de stress entraîne une augmentation de la production de glucose et une diminution de la sensibilité à l'insuline qui permettent de restaurer une glycémie normale. Cette réponse hormonale est hiérarchisée en fonction de la sévérité de l'hypoglycémie : arrêt de la sécrétion d'insuline pour une glycémie inférieure à 0.8 g/L ; sécrétion de glucagon, adrénaline et hormones de croissance à partir d'une glycémie inférieure à 0.66g/L et sécrétion de cortisol à partir d'une glycémie inférieure à 0.55g/L.

VI. Explorations fonctionnelles :

6.1. Glycémie :

- Le prélèvement se fait chez un sujet à jeun depuis au moins 12 heures.
- Il se fait à partir de sang veineux sur tube contenant un anticoagulant.
- Valeurs normales : 0.80 – 1.1 g/L.
- Bandelettes urinaires : néant (pas de glycosurie).

6.2. Hémoglobine glyquée HbA1c :

- Valeurs normales 4 – 6 %

6.3. Test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) :

- Dose : 75 g de glucose dans 250ml d'eau en moins de 5 minutes.
- Prélèvements : à t0 puis toutes les 30 min jusqu'à 3 heures
- Sujet normal :
 - Glycémie à jeun < 1.10g/l
 - $G_{max} = G_0 + 50\%$ = flèche glycémique à 60 min
 - G à 120 min < 1,40 g/l
- diabète si :
 - Glycémie au hasard > 2g/l
 - Glycémie à jeun > 1.26 g/l
 - HGPO > 2g/l

6.4. Dosage de l'insuline :

- Le prélèvement se fait sur sang veineux. Plusieurs prélèvements peuvent être réalisés : à jeun, après un repas (postprandial), après une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO).
- Intérêts :
 - Explorer une hypo- ou hyper-sécrétion.
 - Permet d'évaluer l'équilibre glycémique et d'évaluer la capacité sécrétrice du pancréas.
- Valeurs normales :
 - A jeun : 36 – 110 pmol/l soit 5 – 15 mU/l
 - Lors d'HGPO : variations au cours du temps ; globalement : < 800 pmol / l
- Variation pathologiques :
 - Diabète de type I : Taux de base bas, avec glycémie élevée ; n'augmente pas au cours de l'HGPO.
 - Diabète de type II : Taux de base normal ou élevé ; augmente peu au cours de l'HGPO.
 - Insulinome : Taux normal ou peu élevé malgré une glycémie basse.

6.5. Dosage du peptide C :

- Intérêt : étant un précurseur de l'insuline, le dosage du peptide C reflète le potentiel du pancréas à sécréter l'insuline et permet d'avoir une estimation du taux d'insuline endogène
- Prélèvement sanguin (sang veineux), urinaire
- Valeurs normales :
 - À jeun : 2 à 2,5 µg/l de plasma.
 - Période post-prandiale : jusqu'à 7 µg/l de plasma.
 - Élimination urinaire : 60 à 100 µg/24 h.
 - Ces dosages sont confrontés aux résultats de la glycémie.
- Variations pathologiques :

- Diabète insulino-dépendant (type I) : taux de base diminué ; n'augmente pas après stimulation.
- Diabète non insulino-dépendant (type II) : Si le taux de base est bas et que la stimulation (par glucagon) est inefficace, il faut envisager le passage à l'insulinothérapie. Si le taux est élevé et hyperstimulable, cela évoque une résistance périphérique à l'insuline.
- Insulinomes : Taux de base élevé et non régulé après injection d'insuline

6.6. Dosage du glucagon

- Radio immunologique
- Valeurs normales :
 - 136 +/- 10,1 pg/ml
 - HGPO : la valeur diminue à la 30eme minute et reste inférieure à sa valeur de départ jusqu'à 180 min

A retenir :

Malgré des causes de variations importantes, la glycémie est une constante physiologique de l'organisme :

- La glycémie est la concentration plasmatique de glucose. Sa valeur physiologique varie entre 0,8 et 1 g/L chez l'individu à jeun et en bonne santé.
- Les activités de l'organisme tendent à faire varier la glycémie.
 - L'apport sanguin de glucose dépend de l'alternance de prises alimentaires et de jeûnes.
 - La consommation de glucose liée aux dépenses énergétiques est variable.
- L'organisme assure une gestion des réserves de glucose en fonction de ses besoins.
 - Les cellules du foie, des muscles squelettiques et du tissu adipeux peuvent stocker le glucose sous formes diverses.
 - Les cellules hépatiques mettent en réserve du glucose sous forme de glycogène et de triglycérides.
 - Les cellules du muscle squelettique mettent en réserve du glucose sous forme de glycogène.
 - Les cellules adipeuses mettent en réserve du glucose sous forme de triglycérides.
 - Seules les cellules du foie peuvent libérer du glucose dans le sang.

La glycémie fait l'objet d'une régulation hormonale :

- l'homéostasie glycémique met en jeu un système réglant :
 - le système réglant comprend des capteurs, des hormones et des effecteurs.
 - Il contribue à la constance du milieu intérieur, système réglé, dans la glycémie est un paramètre.
- Les variations de la glycémie sont détectées par des capteurs localisés dans le pancréas. Ces capteurs sont les cellules α et β des îlots de Langerhans.
- Les cellules des îlots de Langerhans réagissent aux variations de la glycémie en produisant des hormones : ce sont des cellules endocrines.
 - Les cellules α produisent le glucagon. Elles libèrent plus de glucagon quand la glycémie baisse.
 - Les cellules β produisent de l'insuline. Elles libèrent plus d'insuline quand la glycémie augmente.
- Comme toutes les hormones, l'insuline et le glucagon sont des messagers chimiques libérés dans le sang.
- Sous l'action des hormones, les cellules effectrices modifient leur activité métabolique.
 - Les cellules effectrices expriment des récepteurs spécifiques de l'hormone dont elles sont les cellules cibles.
 - L'insuline est une hormone hypoglycémisante. Elle permet le stockage du glucose dans les cellules effectrices du foie, des muscles squelettiques et du tissu adipeux.
 - Le glucagon est une hormone hyperglycémisante. Il permet la libération du glucose par les cellules effectrices du foie.