

# X. Pancréas endocrine



## *Objectifs*

L'objectif de ce chapitre est de décrire la fonction endocrine du pancréas qui est essentielle au métabolisme glucidique. Après avoir abordé rapidement les organes qui participent à ce métabolisme, l'anatomie et l'histologie du pancréas seront décrits. Nous verrons ensuite les structures, voies de biosynthèse, de sécrétion et les modes d'action de l'insuline et du glucagon, deux hormones produites par le pancréas. Nous terminerons ce cours par une étude des principales pathologies du pancréas endocrine que sont les diabètes de type 1 et de type 2.

# **X. Hormones indépendantes de l'hypophyse. – Hormones du pancréas et régulation de la glycémie.**

X-1. Organes qui participent au métabolisme du glucose

X-2. Pancréas (rappel morphologique)

X-3. Insuline

X-3-a. Structure et biosynthèse de l'insuline

X-3-b. Actions sur le métabolisme

X-3-c. Action sur la croissance

X-3-d. Mécanismes cellulaires de l'action de l'insuline

X-3-e. Contrôle de la sécrétion de l'insuline

X-4. Glucagon

X-4-a. Structure et biosynthèse

X-4-b. Foie – la cible principale du glucagon

X-4-c. Voie de signalisation intracellulaire

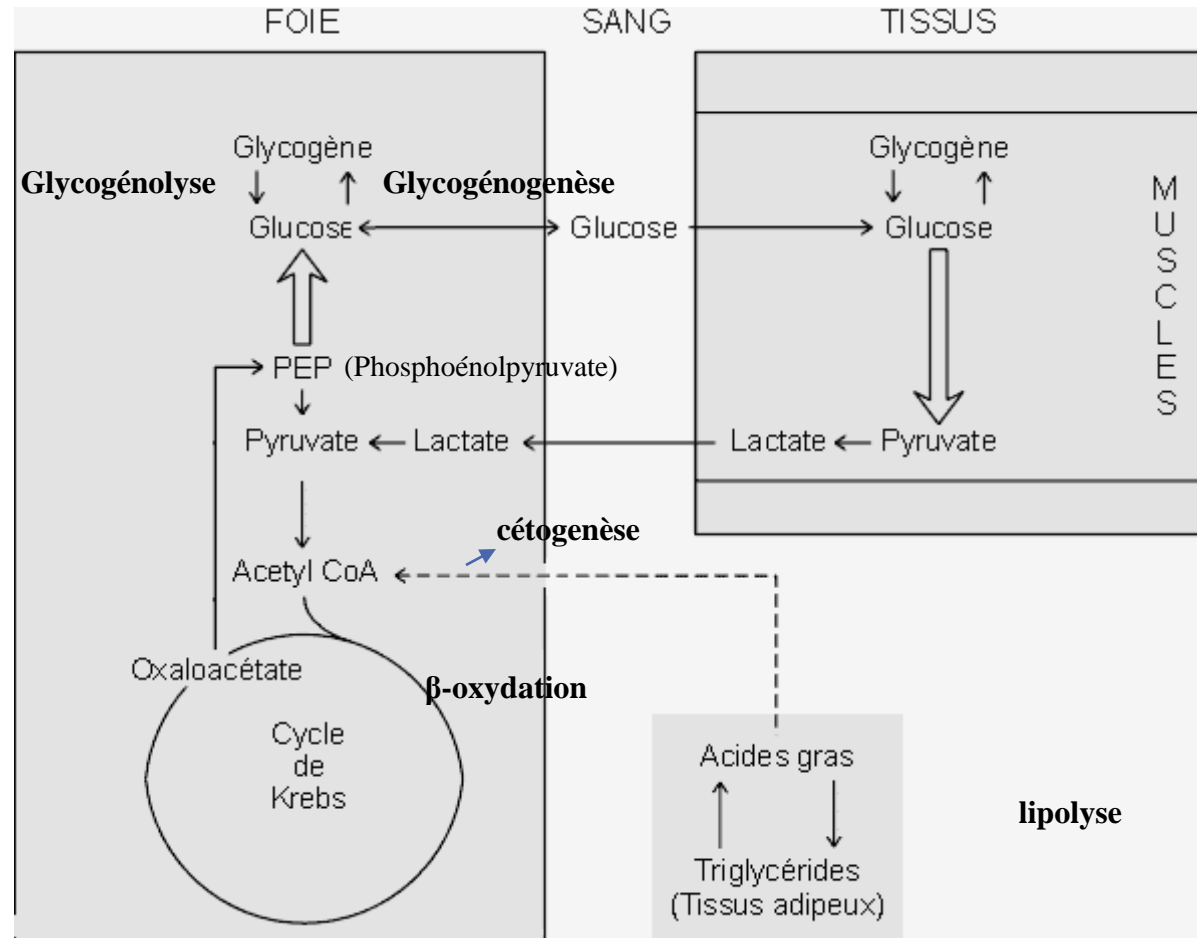
X-4-d. Comparaison des effets de l'insuline et du glucagon

X-4-e. Contrôle de la sécrétion du glucagon

X-5. Physiopathologie de l'insuline: diabète sucré

# X-1. Organes qui participent au métabolisme du glucose

- le foie reçoit le glucose et régule la glycémie en synthétisant du glycogène ou des lipides (acides gras et glycérol) après un repas. Il libère du glucose afin que la glycémie reste constante ( $\approx 1\text{g/L}$ ) (seul organe libérant Glc)
- Les muscles squelettiques permettent le stockage sous forme de glycogène
- Les tissus adipeux constituent une réserve de Glc sous forme de triglycérides

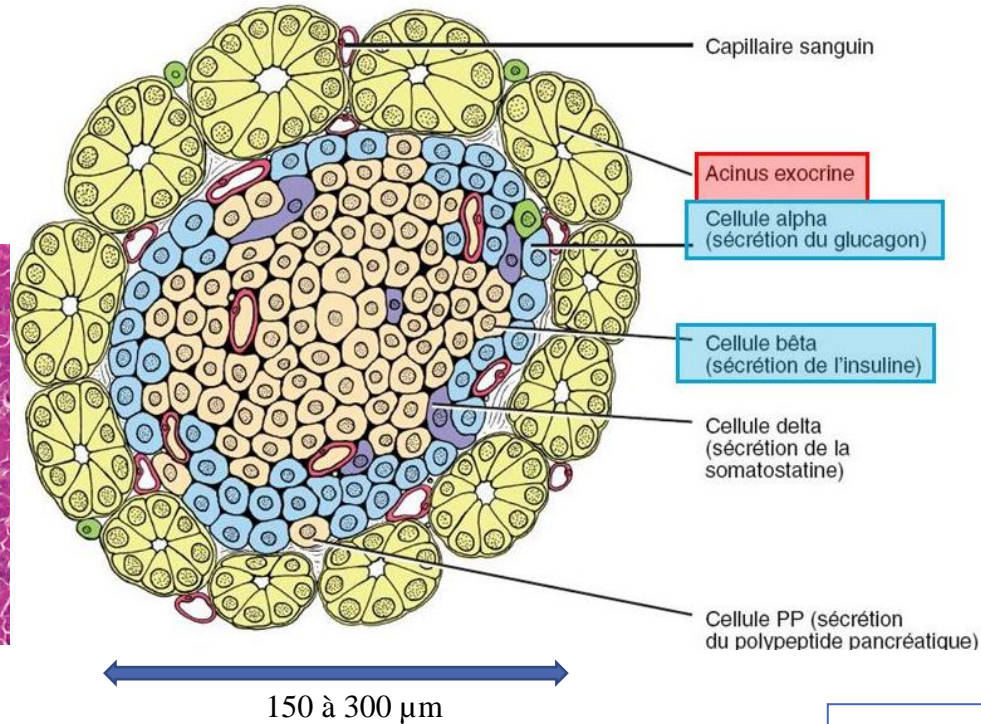
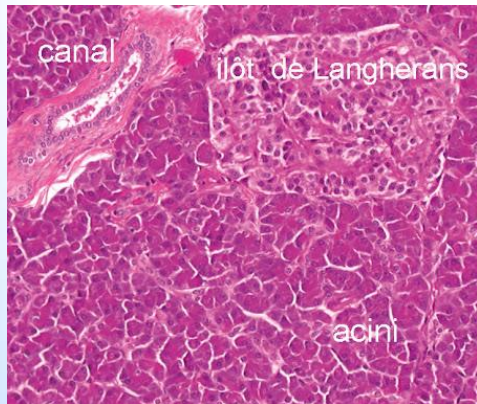
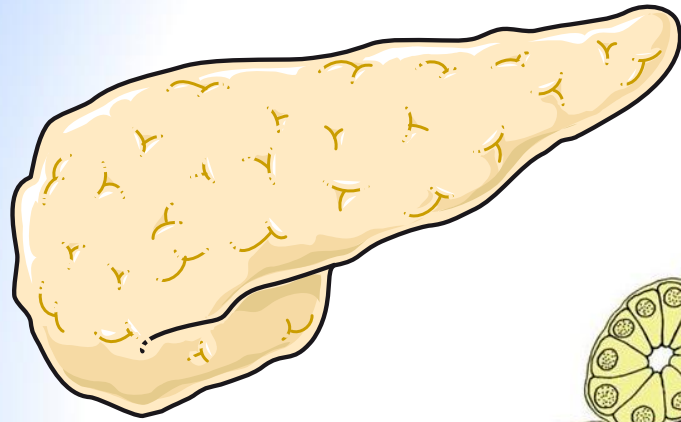


**Glycolyse:** assimilation du glucose et de production d'énergie (permet de produire du pyruvate).

**Néoglucogenèse:** synthèse du glucose à partir de composés non-glucidiques.

# X-2. Pancréas (rappel morphologique)

- En arrière de l'estomac, encastré dans la première boucle duodénale
- 12-15 cm de long et 2-4 cm de large, 1 cm d'épaisseur pesant 70-100 g
- 1-2 millions d'îlots de Langerhans de  $\approx 3000$  cellules qui représentent  $\approx 1\%$  du poids total



## Les îlots de Langerhans

cellules  $\alpha$   
(20-25%)  
glucagon

cellules  $\beta$   
(60-70%)  
insuline

cellules  $\delta$   
(10%)  
Somatostatine  
(inhibition de la  
sécrétion d'insuline et  
glucagon)

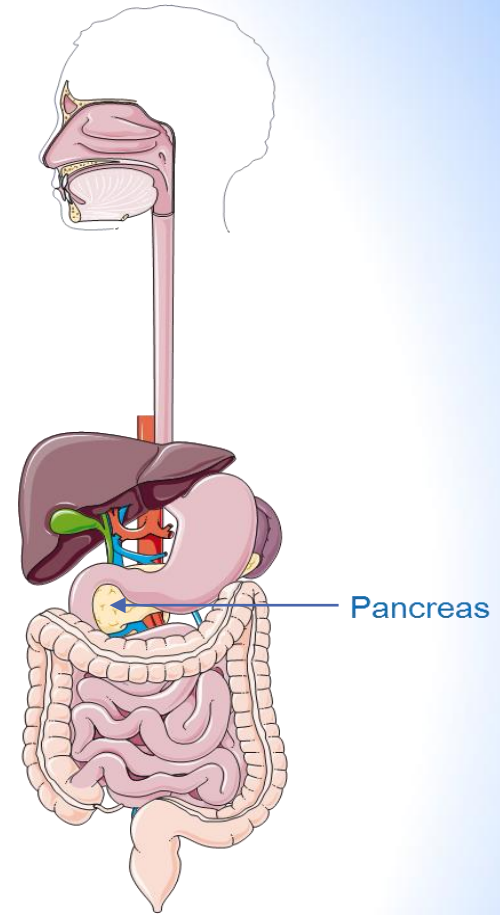
4

**Cellules exocrines** => **Sucs pancréatiques** (digestion des lipides, sucres, protéines car contiennent lipases, trypsine, amylases, chymotrypsine, l'élastase et les exopeptidases.)

cellules PP  
(10%)  
Polypeptide pancréatique  
(inhibition de sécrétions exocrines)

# L'ablation totale du pancréas est mortelle!

- Hyperglycémie (insuline)
  - Glycosurie (glycémie)
  - Polyurie (osmolarité de l'urine)
  - Polydipsie (perte d'eau)
  - Polyphagie (cellules manquent de Glc)
  - cétonémie et cétonurie (lipolyse accrue)
  - acidose (conséquence de l'hypercétonémie)
- 
- DIABETE SUCRE

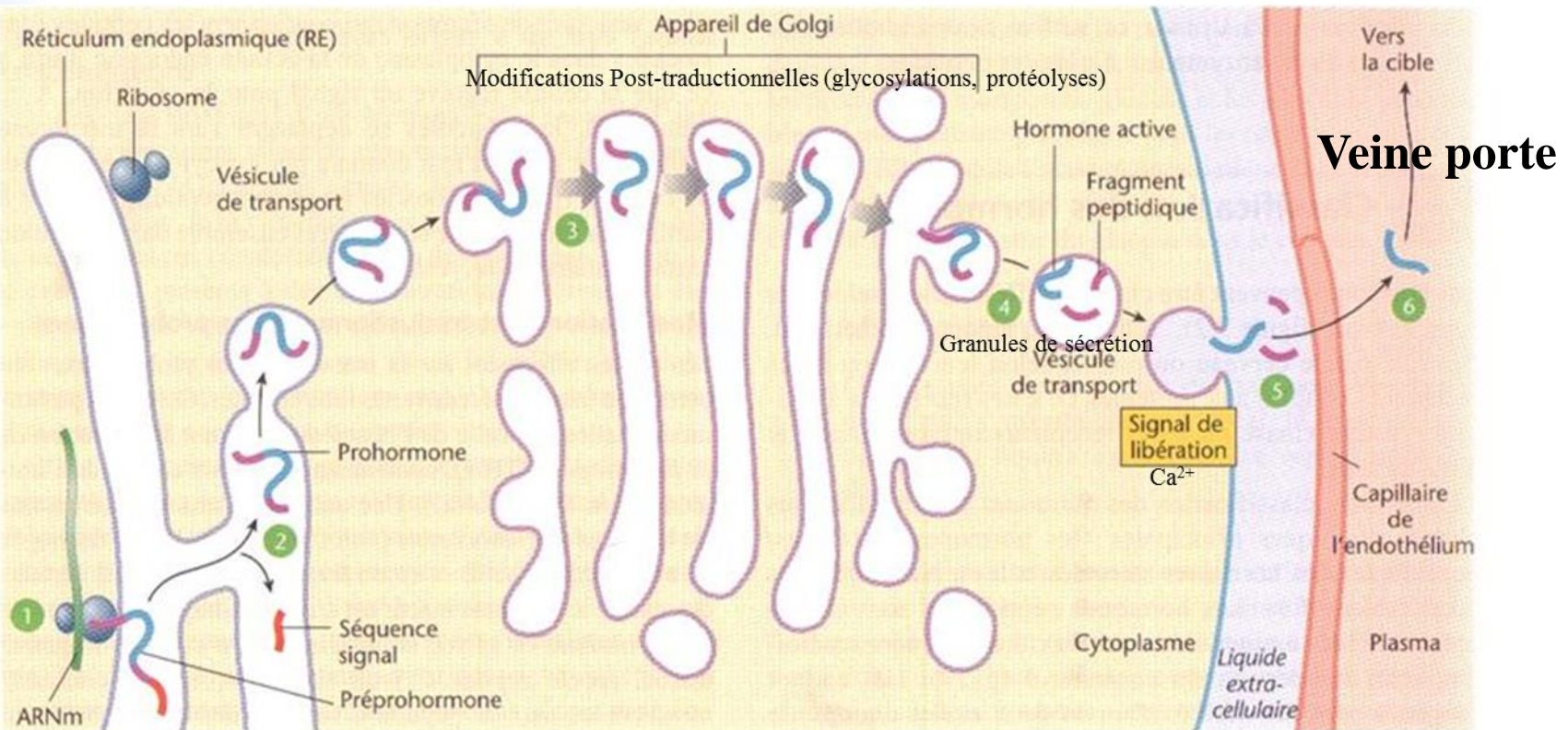


Ligature des canaux pancréatiques → pas de variation de la glycémie.

Pancreatectomie chimique (alloxane) → diabète sucré.

# X-3-a. Structure et biosynthèse de l'insuline

- Polypeptide de 6 kDa composé de 2 chaînes :
  - Chaîne A de 21 aa et chaîne B de 30 aa réunies par 2 ponts S-S
- Seule hormone hypoglycémisante
- Pas de protéine de transport
- Demi-vie plasmatique courte (5 min)
- Dégradation hépatique (mais aussi par les reins et tissus cibles)

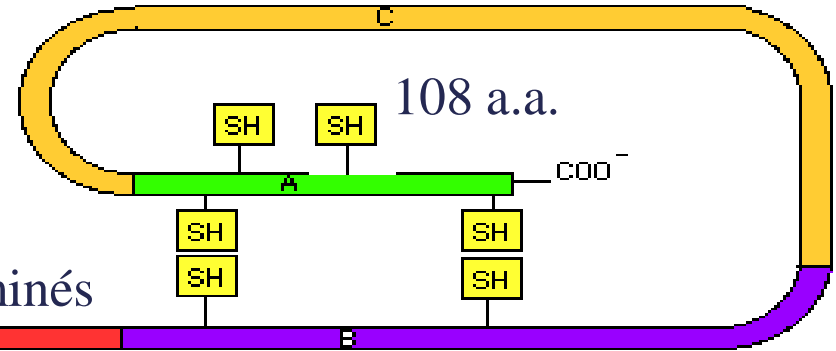


D'après **Physiologie humaine: Une approche intégrée** de Dee Unglaub Silverthorn

# X-3-a. Structure et biosynthèse de l'insuline

RE

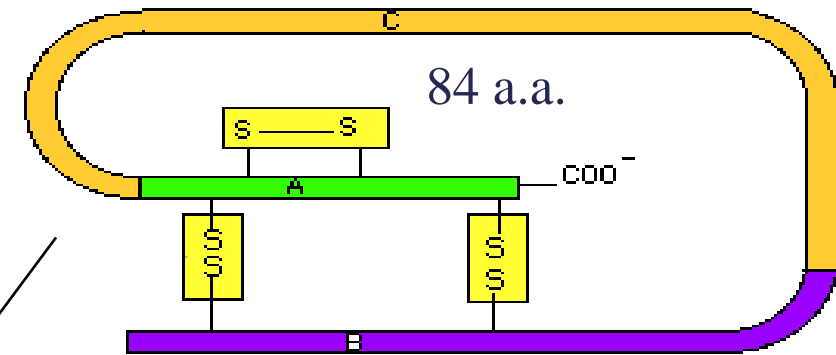
Préproinsuline (11,5 kDa)



peptidases



Proinsuline (9kDa)



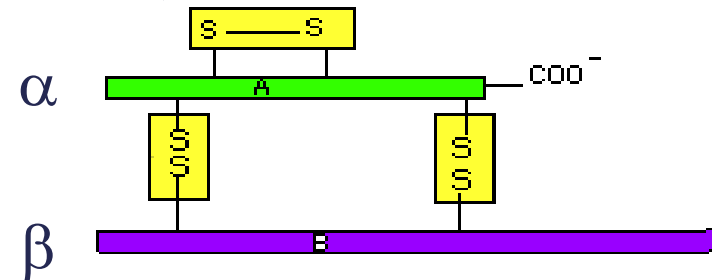
Golgi

Trypsine et  
carboxypeptidase



insuline

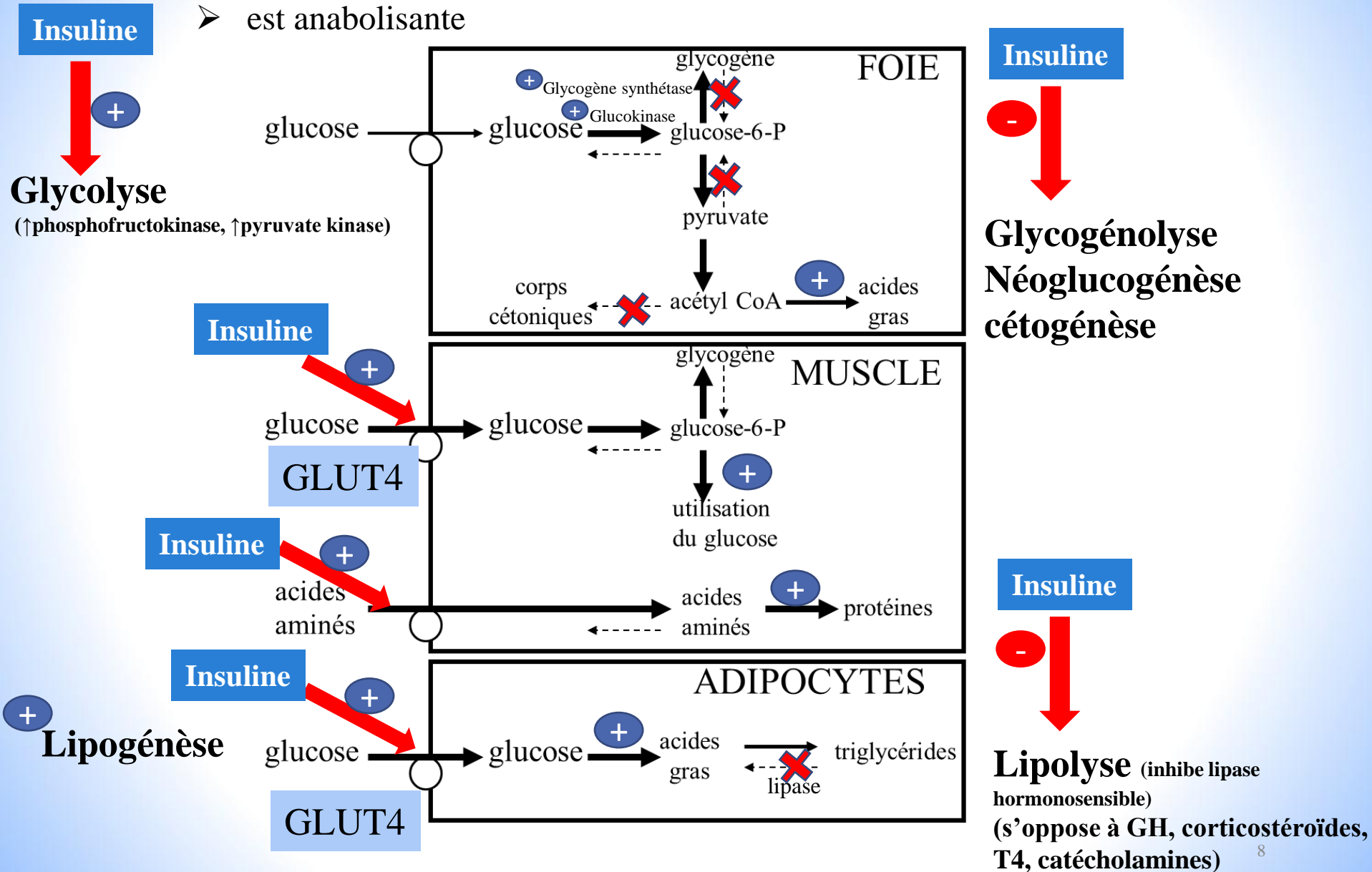
peptide C (33 a.a.)



Sécrétion dans la veine porte  
94% Ins +Prot C; 6% proIns  
=> vers le foie par la veine porte

# X-3-b. Actions sur le métabolisme

- Favorise la captation du glc, son stockage sous forme de glycogène en particulier dans muscles et tissus adipeux
- est anabolisante



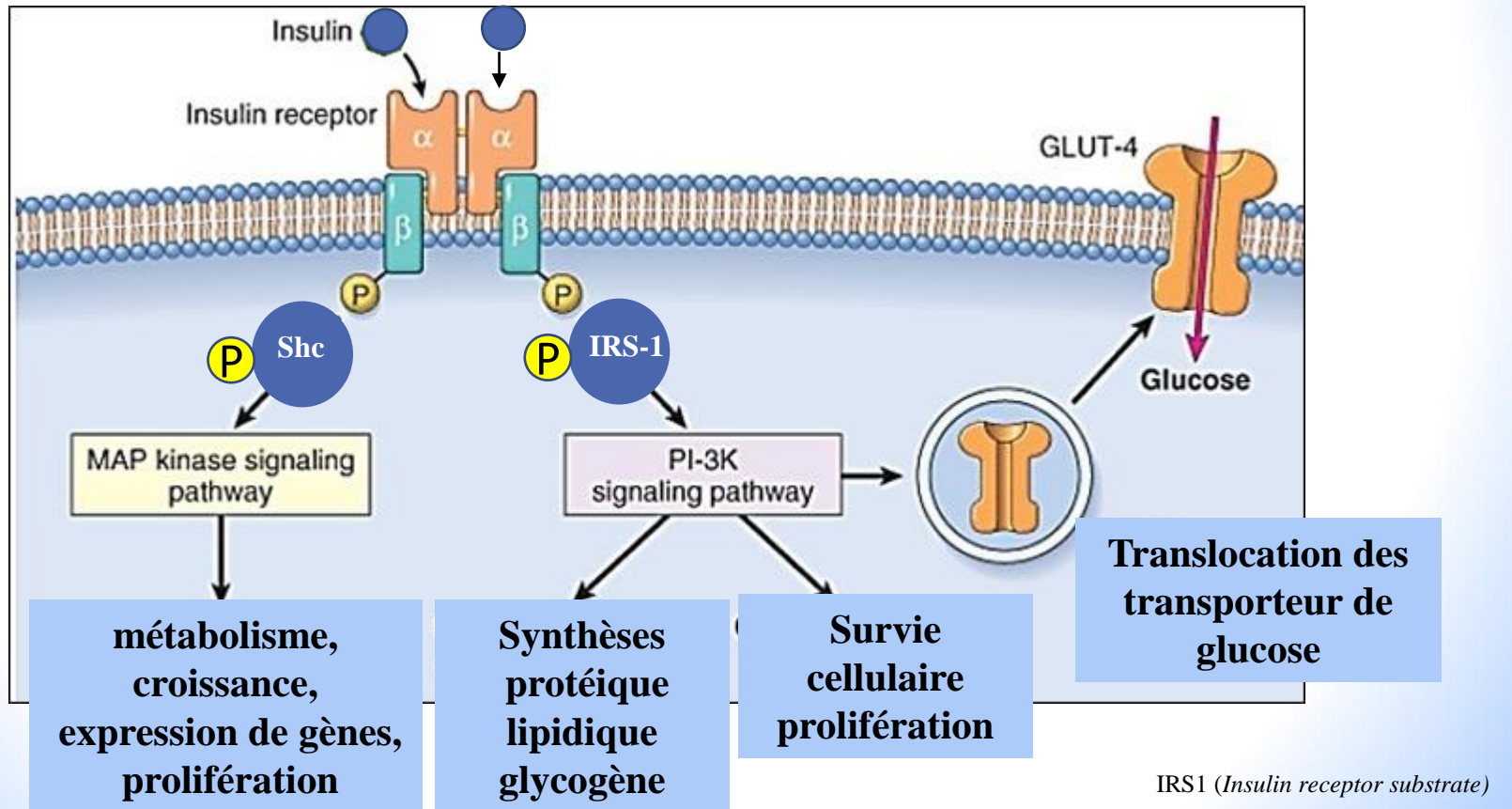


## X-3-c. Action sur la croissance

- stimulation de la croissance fœtale
- stimulation de la croissance postnatale en favorisant la sécrétion de IGF-I
- stimulation de la synthèse des protéines et inhibition de la protéolyse  
=> **hormone anabolisante**
- diminution de la kaliémie (car co-transport avec le Glc vers les cellules)

# X.3-d. Mécanismes cellulaires de l'action de l'insuline

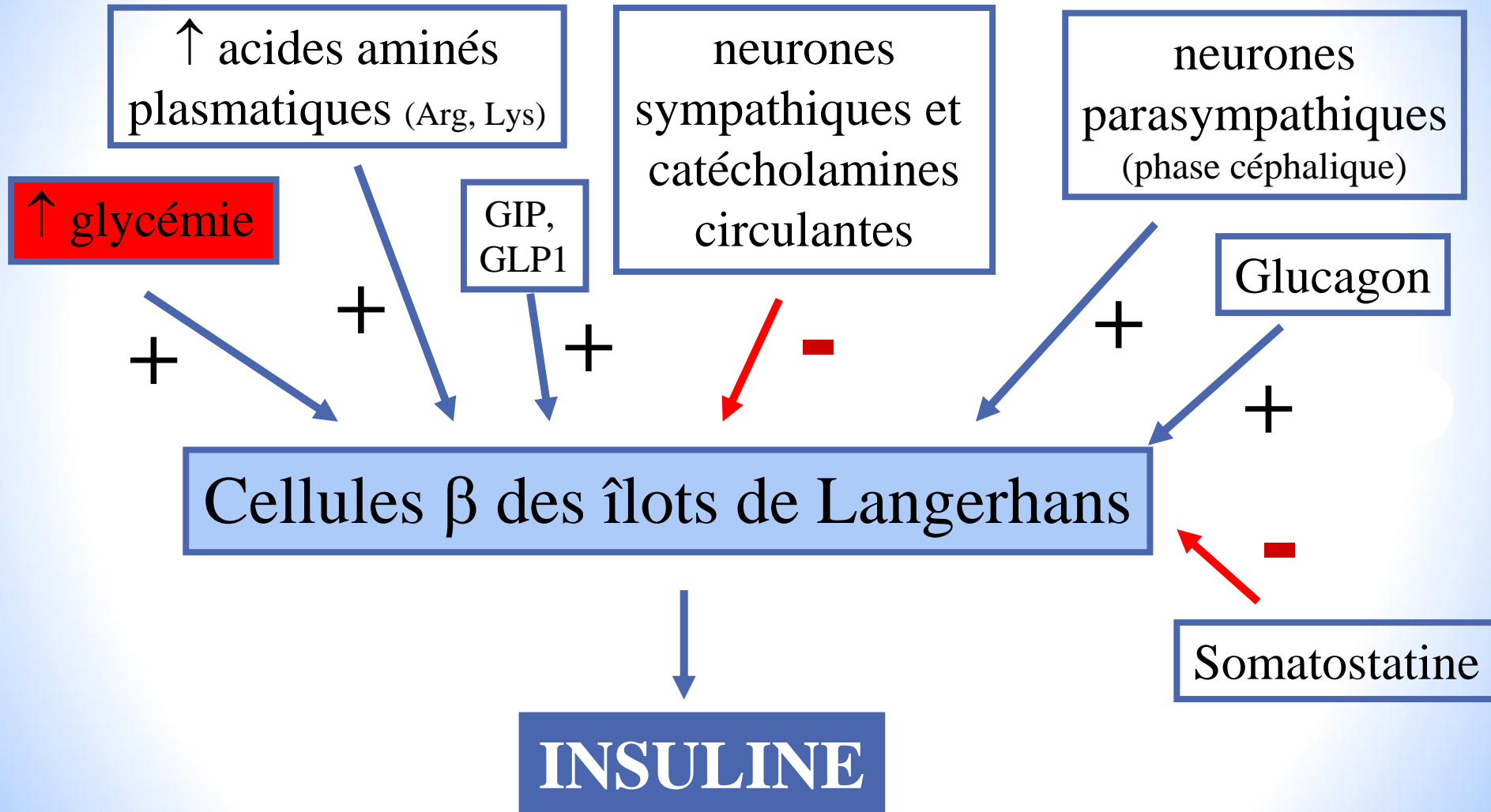
- Nombreux récepteurs au niveau du foie, des muscles et du tissu adipeux
- Glycoprotéine membranaire tétramérique (2 ss u  $\alpha$  de 130 kDa et 2 ss u  $\beta$  de 95 kDa)
- Les sous-unités  $\beta$  portent une activité tyrosine kinase
- Liaison de l'insuline sur chaque  $\alpha$  conduit à l'autophosphorylation du récepteur
- Internalisation=>lysosomes=>dégradation de l'insuline et recyclage des récepteurs



IRS1 (*Insulin receptor substrate*)

SHC (*Src homology 2 domain-containing*)

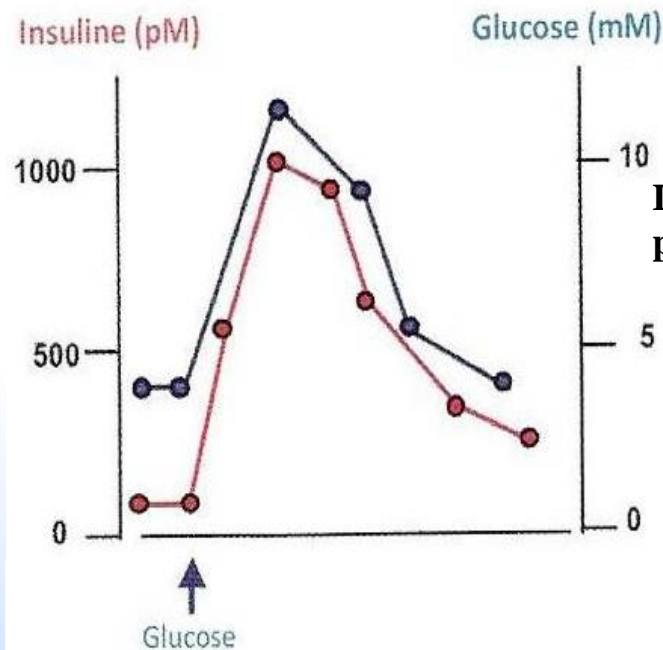
# X-3-e. Contrôle de la sécrétion de l'insuline



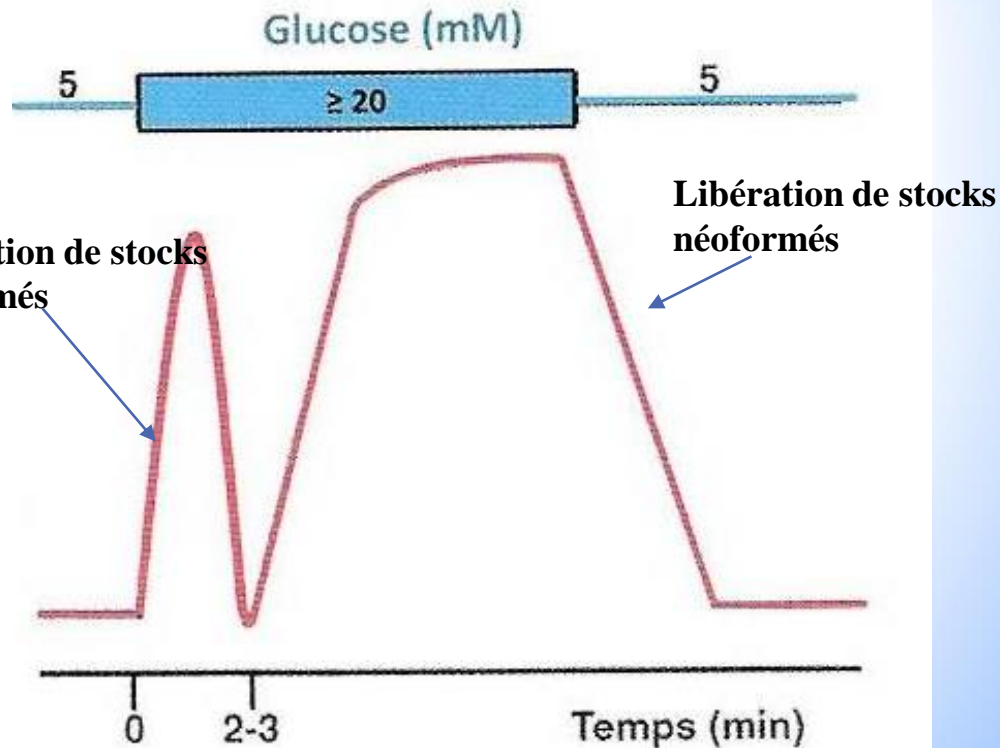
# X-Mécanismes impliqués dans la libération d'insuline

- Glycémie à jeun: 0,75 - 1,1 g/l (4-6 mM)
- Principal déterminant: le glucose

## ELEVATION AIGUE

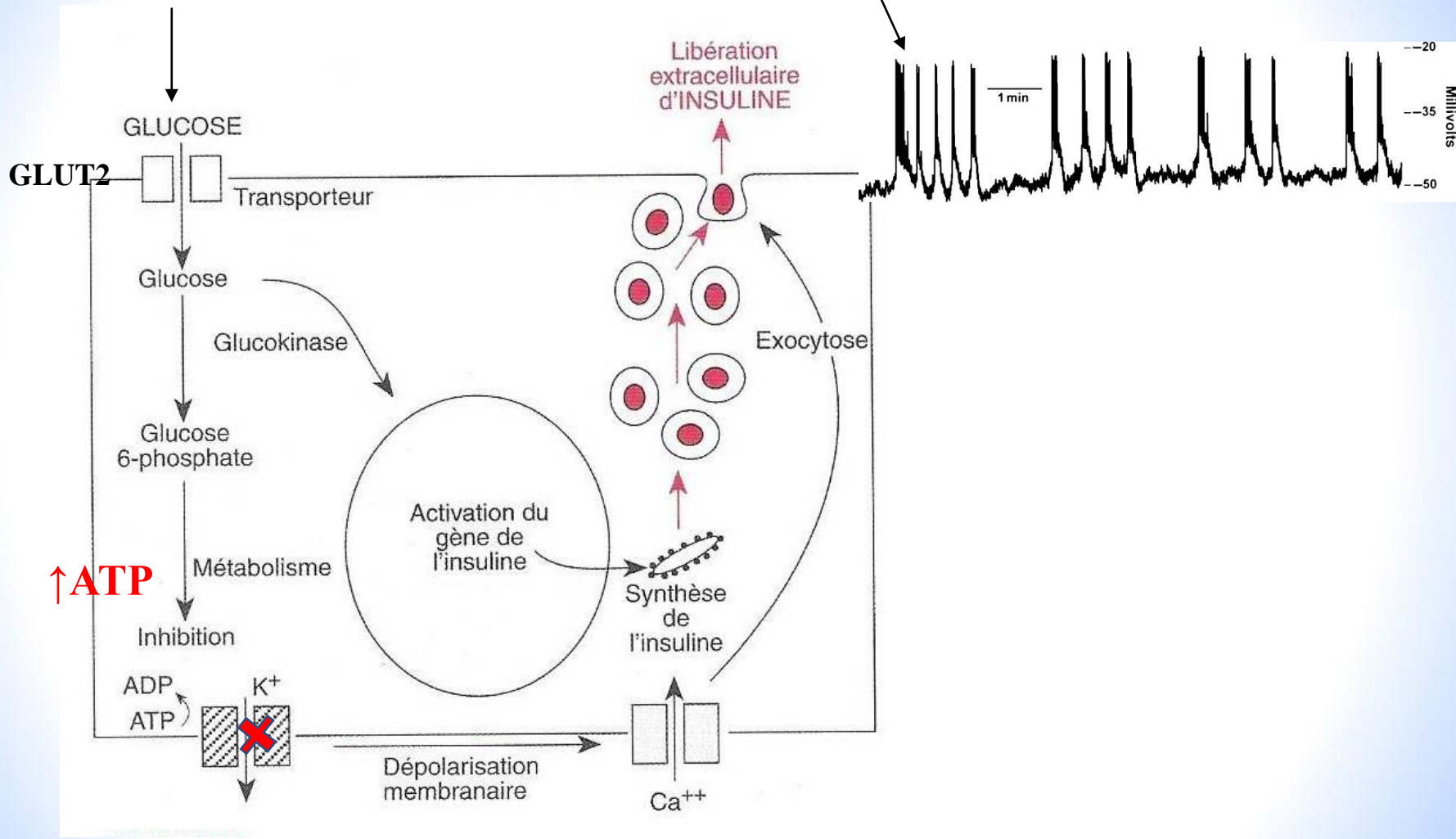


## ELEVATION MAINTENUE



# X-Mécanismes impliqués dans la libération d'insuline

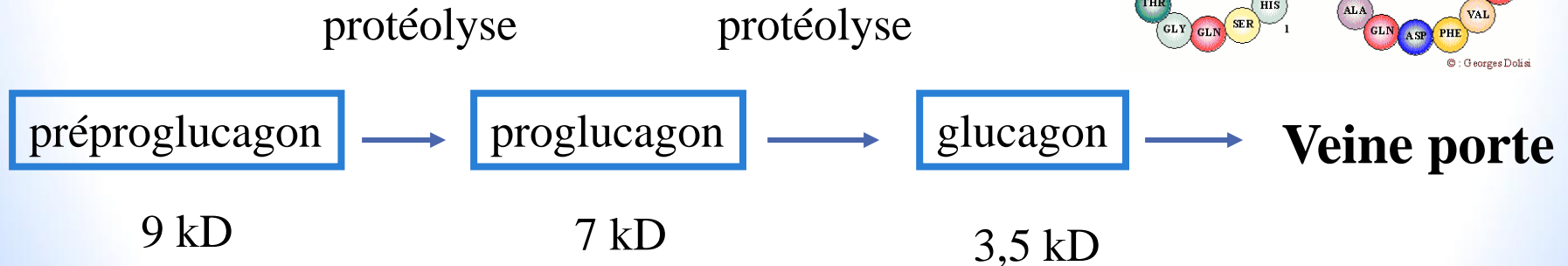
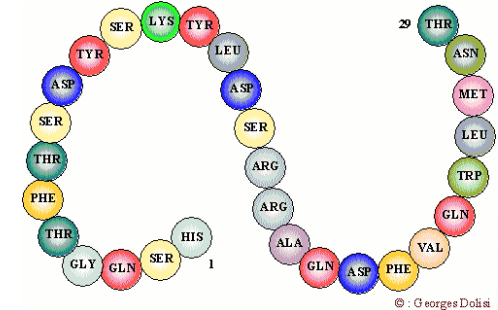
↑[glucose] plasmatique dans les capillaires pancréatiques



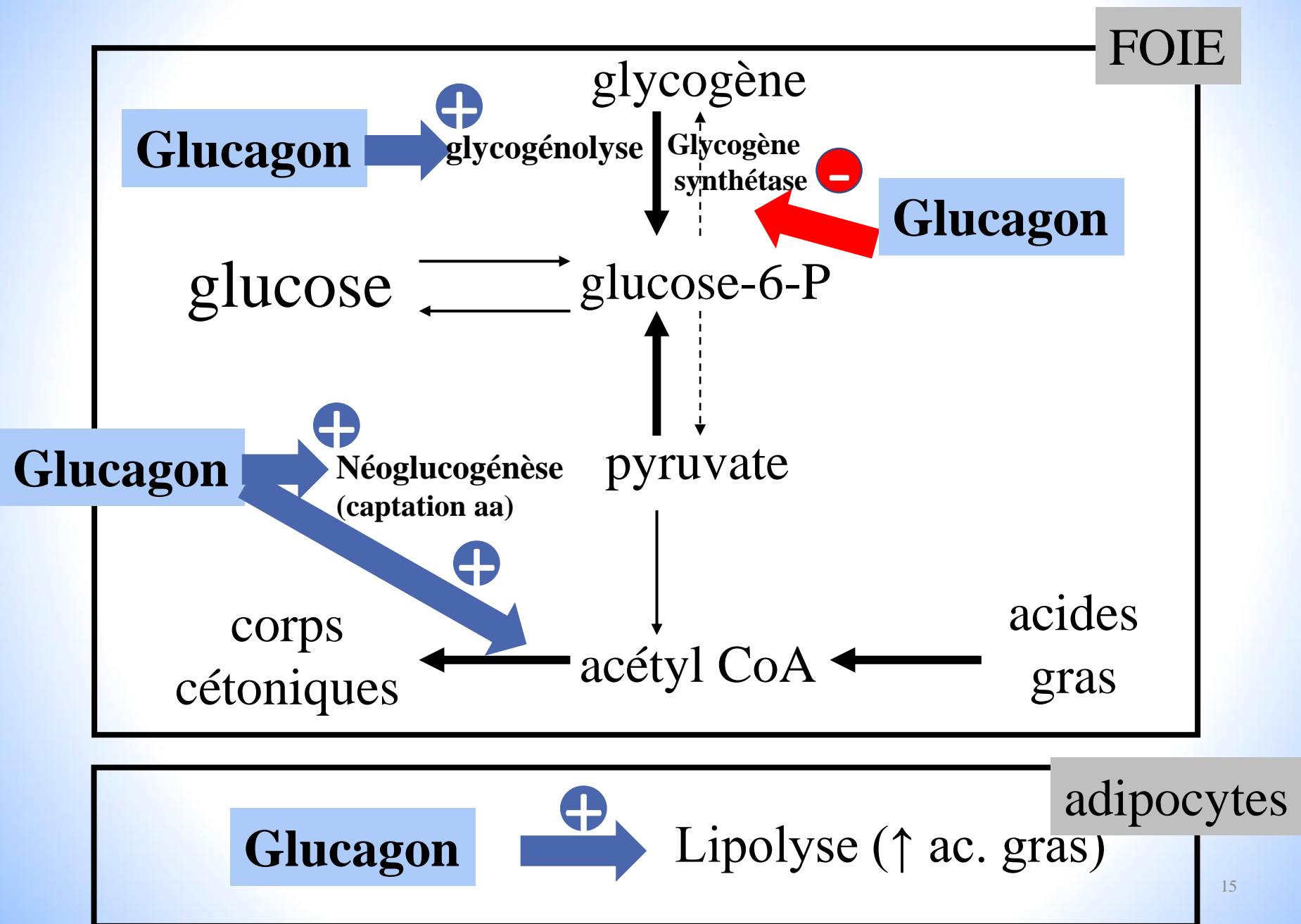
# X-4. Glucagon

## X-4-a. Structure et biosynthèse

- Hormone hyperglycémisante d'urgence (s'oppose à l'insuline)
- Polypeptide linéaire de 3,5 kDa de 29 aa
- Similitude avec les peptides-hormones du tractus gastrointestinal (GLP1, GIP, sécrétine...)
- Proglucagon 37 AA
- Sécrétion - les cellules  $\alpha$
- Demi-vie plasmatique courte (qq min), pas de protéine de transport
- Dégradation hépatique et rein



## X-4-b. Foie – la cible principale du glucagon



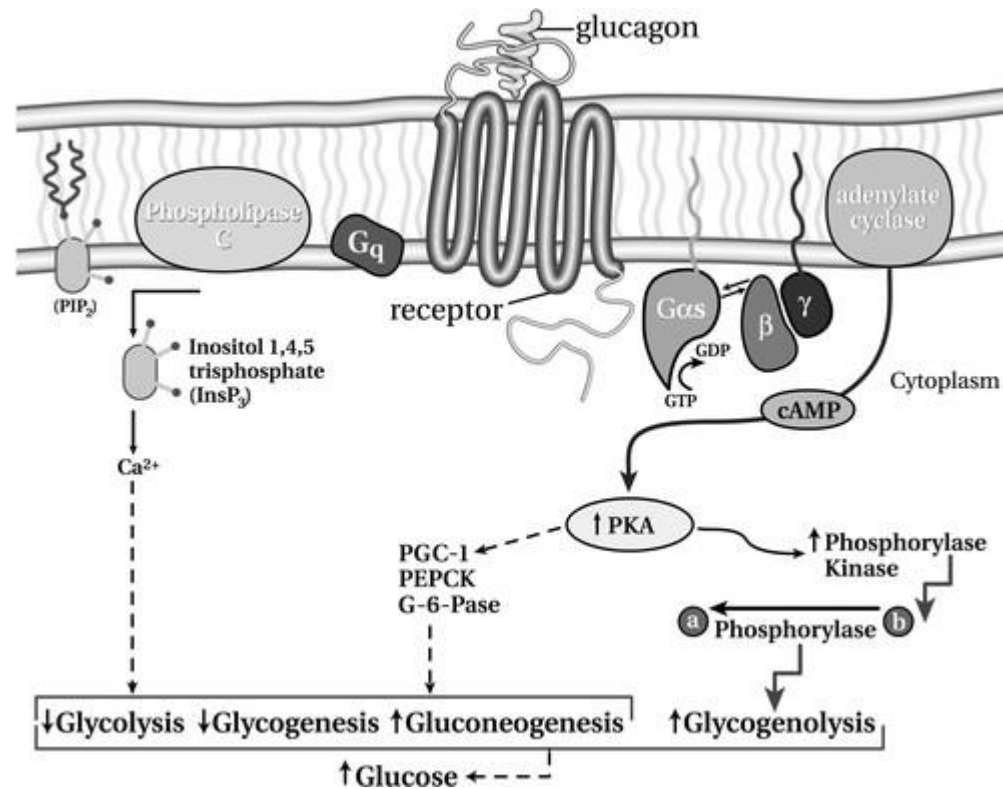
## D'autres effets du glucagon

- Insulinosécréteur
- Natriurétique
- Inotrope positif (coeur)

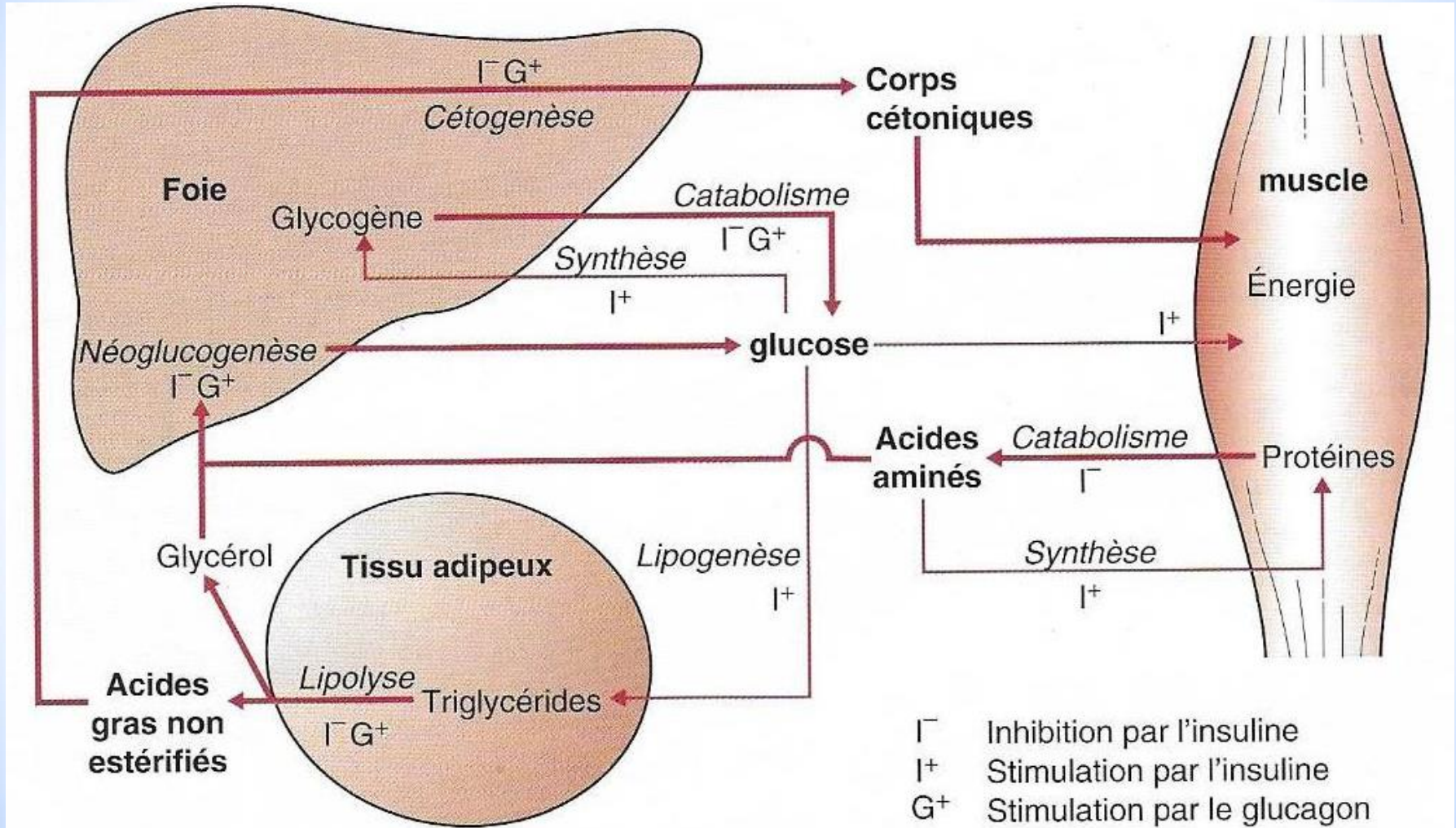


## 4-c. Voie de signalisation intracellulaire

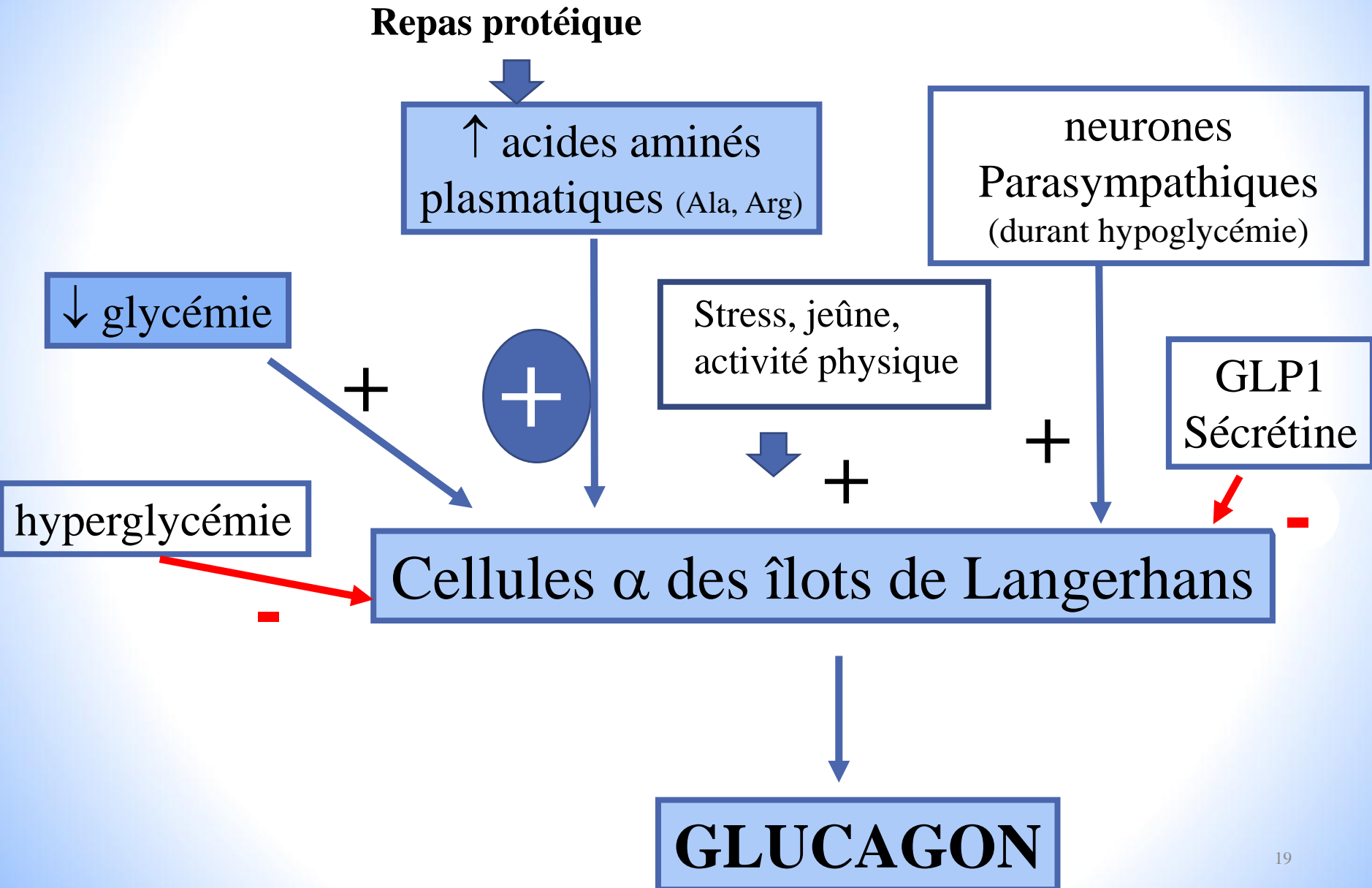
- Récepteur couplé a une protéine Gs et Gq
- Stimulation de l'AC=>AMPc
- PKA=>phosphorylation des enzymes clés du métabolisme
- PLC=>↑ Ca<sup>2+</sup> cytosolique



# X-4-d. Comparaison des effets de l'insuline et du glucagon



# X-4-e. Contrôle de la sécrétion du glucagon



# X-5. Physiopathologie de l'insuline; diabète sucré

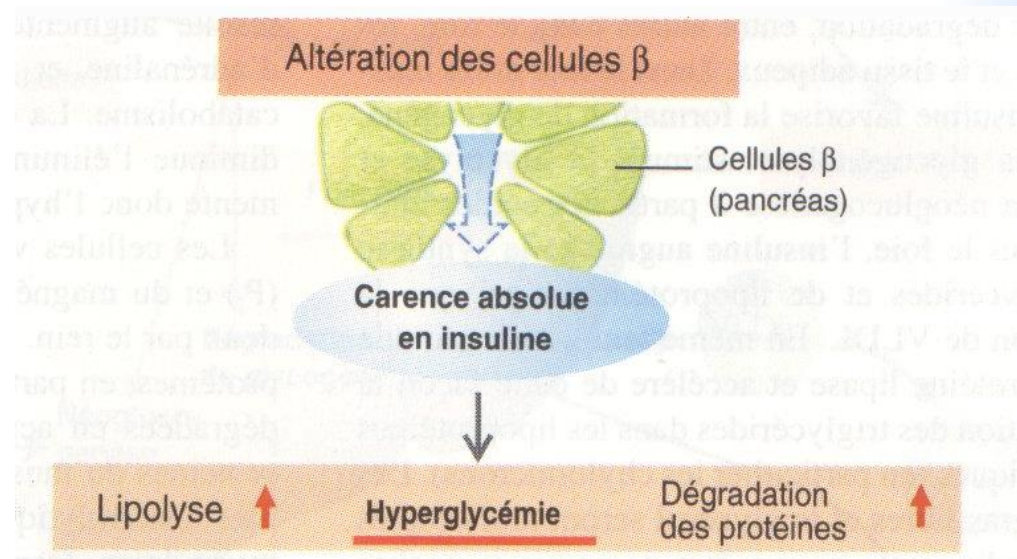
- Critère: glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L ou glycémie >2g/L

## diabète de type 1 (20 % des cas, chez jeunes 4 à 10 ans)

Incidence (8/100 000/an)

### Symptômes:

- hyperglycémie
- glycosurie
- polyurie
- polydipsie
- polyphagie
- cétonémie et cétonurie
- acidose



### Causes:

- Destruction des cellules β
- Maladie multifactorielle, auto-immune (autoanticorps)
- Augmentation ces dernières décennies (facteurs environnementaux)<sup>20</sup>

# X-5. Physiopathologie de l'insuline; diabète sucré

## diabète de type 2 (80 % des cas, apparait vers la cinquantaine)

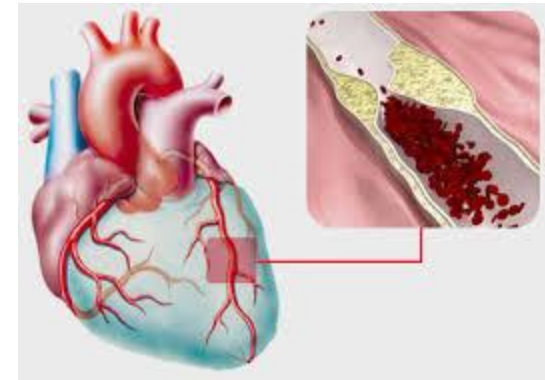
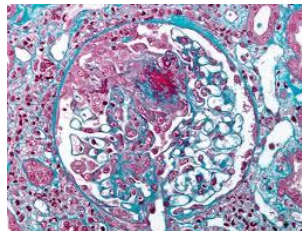
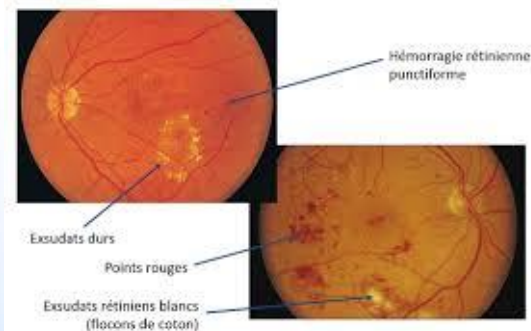
Incidence élevée (5%)

### ➤ Résistance à l'insuline

#### Symptômes:

débuté par une résistance à l'insuline (génétique ou acquise) qui s'accompagne par une hyper-insulinémie compensatrice jusqu'à diminution de la fonction des cellules  $\beta$

- Perturbation des métabolismes lipidiques (obésité) et glucidiques
- Augmentation des LDL=> athérosclérose
- Glycosylation de nombreuses protéines
  - Glomérulopathies, rétinopathies, atteintes vasculaires



#### Causes:

- Augmentation avec le vieillissement et la sédentarisation, urbanisation et le développement de l'obésité (antécédents familiaux fréquents)

# Ce qu'il faut retenir

- Le pancréas endocrine correspond aux îlots de Langerhans (1% de la glande) qui sécrètent les deux principales hormones du métabolisme, l'insuline et le glucagon, dans la veine porte
- L'insuline est une hormone polypeptidique de 6 kDa de deux chaînes reliées par des ponts disulfures. Elle est synthétisée par les cellules  $\beta$  sous forme de pré-prohormone.
- L'insuline circule sous forme libre dans le sang et possède une demi-vie courte
- Elle contrôle l'utilisation de tous les substrats énergétiques de l'alimentation. Son action principale est d'augmenter l'anabolisme et le stockage sous forme de glycogène et de graisses. C'est la seule hormone hypoglycémiante. C'est un facteur de croissance important.
- Sa sécrétion est déclenchée par une élévation de la glycémie et la réponse insulinaire dure tout au long d'une hyperglycémie. Elle est également stimulée par certains acides aminés et les stimulations parasympathiques. Elle se fixe, pour avoir ses effets, à des récepteurs à activité tyrosine kinase.
- Le glucagon est une hormone hyperglycémiante opposée à l'insuline. C'est un polypeptide linéaire de 29 aa synthétisé par les cellules  $\alpha$  des îlots de Langerhans.
- Il circule dans le sang sous forme libre et a donc une demi-vie plasmatique courte
- Le glucagon stimule la glycogénolyse et la néoglucogenèse dans le foie, la lipolyse dans les tissus adipeux. Pour cela il se fixe à un récepteur couplé à des protéines G.
- La sécrétion de glucagon est stimulée par toute hypoglycémie.
- Il existe deux types de diabète: le diabète de type 1 (20%), maladie auto-immune qui est diagnostiquée chez l'enfant et l'adulte jeune et le diabète de type 2 (80%) qui apparaît surtout à la cinquantaine.