

L2

Date : 10/01/2012

2011-2012

Professeur : Dr. Bahadoran

Nombre de pages : 8

APPAREIL DIGESTIF

Ronéo n° : 15

Intitulé du cours : Histologie du pancréas

Chef Ronéo: Gabriel Al Khansa

Binôme: Marion Ast
Alistair Baber



Corporation des Carabins

Niçois

UFR Médecine
28, av. de Valombrese
06107 Nice Cedex 2
www.carabinsnicois.com
vproneo@gmail.com

Partenaires



Histologie du pancréas

Cours du 10/01/12 de 8 à 10H

Ndlr : On a récupéré les diapos du cours d'histologie sur le pancréas et sur le foie, on va les scanner et les mettre sur le forum ou autre part pour que tout le monde puisse les prendre. En attendant, on a mis quelques photos et coupes histologiques et bcp d'entre elles sont les mêmes que celles du prof. On a ajouté quelques légendes et explications. Vous retrouverez ces images sur le site de la fac de Jussieu qui est très très bien fait !! (tapez dans google « histologie pancréas jussieu », c'est le premier lien ;)

Cette année les diapos d'anatomie et de physiologie sont moins utiles car on a des cours traitant de ces sujets grâce à la nouvelle réforme. Le but de ces premières diapos est que nous sachions répondre aux qcms d'histologie mais y compris avec des notions d'anatomie ou de physiologie. Il ne faut donc pas négliger le début du cours !

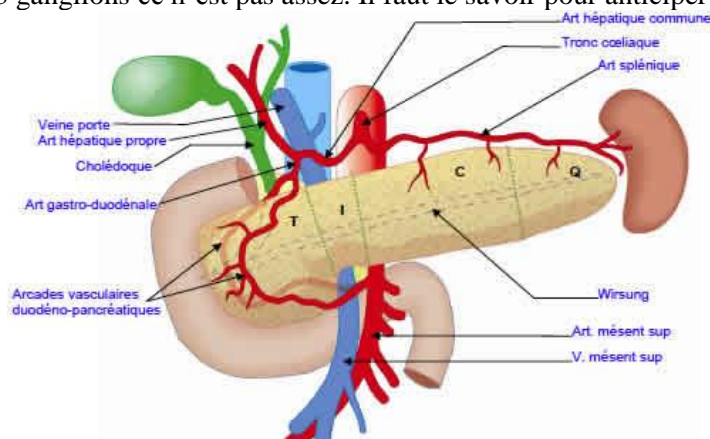
I) Introduction

1) Généralités

Le pancréas est un organe **rétro-péritonéale** en regard de **L1-L2** en forme de crochet. Il comprend plusieurs portions : **la tête, le corps et la queue** (qui est adjacente au hile splénique). Pour enlever le pancréas il faut faire une **dudéno pancréatectomie céphalique (DPC)**. En effet, on ne peut pas enlever que le pancréas.

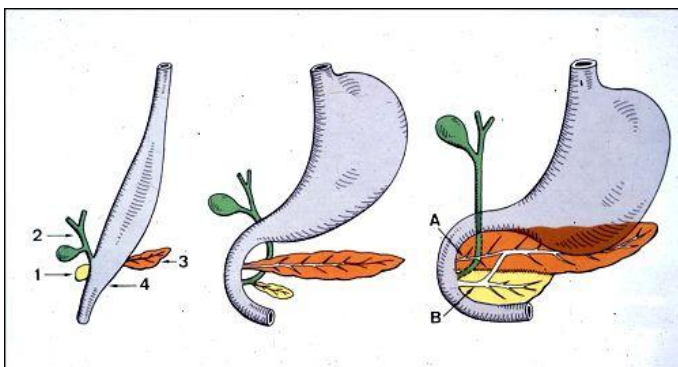
Le pancréas mesure **20 cm de long** et pèse **une centaine de grammes**.

NB : Pourquoi est-il important de savoir combien il y a de ggls au niveau inguinale ? (il y en a entre 10 et 20) Cela est important car lorsque l'on fait par exemple un curage ganglionnaire ramenant 3 ggls sains. Si l'on connaît mal son anatomie, on peut dire au patient que tout va bien et finalement le patient revient avec une grosse masse. Effectivement, un curage inguinal qui ramène 3 ganglions ce n'est pas assez. Il faut le savoir pour anticiper ce genre de cas.



2) Embryologie

Embryologiquement, le pancréas se forme à partir de **2 ébauches d'origine duodénale** qui sont **endodermiques**. On distingue l'ébauche dorsale et l'ébauche ventrale. *Sur un schéma représentant la formation embryologique du pancreas on observe également l'ébauche hépatique.* Tout d'abord il y a la **rotation du duodénum**. Puis, l'ébauche ventrale suit cette rotation du duodénum, ce qui lui permet de **s'accoler à l'ébauche dorsale et de fusionner**.



Chacune de ces 2 ébauches est traversée par un **canal excréteur**. Le canal excréteur de l'ébauche dorsale se nomme **canal de Santorini**. Celui de l'ébauche ventrale est le **canal de Wirsung**.

Le *pancréas divisum* est une pathologie qui se caractérise par la présence de **2 héli pancréas non fusionnés** (absence de fusion embryonnaire des 2 ébauches). Il existe également diverses évolutions possibles du canal de santorini par la suite, dans la vie adulte

3) Description du pancréas

Le pancréas est entouré par une **capsule conjonctive** qui envoie des **travées** qui cloisonnent le pancréas en **lobules**. Ces travées conjonctives ont trois éléments principaux :

- **des vaisseaux** (Ces vaisseaux seront écrits sur le support de cours qui accompagnera les diapos.) Ce sont les branches des vaisseaux pancréatiques.
- des **nerfs**. Ce sont les branches des nerfs innervant le pancréas.
- des **canaux excréteurs**.

Le pancréas est **une glande tubulo-acineuse**



Les compartiments colorés, ce sont les lobules. A l'intérieur on y trouve les acini drainés par les canaux intra-lobulaires. Ces canaux se résolvent en des canaux inter-lobulaires qui se jettent dans le canal collecteur (de Wirsung). Les petits éléments circulaires sont les îlots de Langerhans.

A l'intérieur des lobules on trouve 2 éléments qui font la dichotomie histologique et fonctionnelle du pancréas :

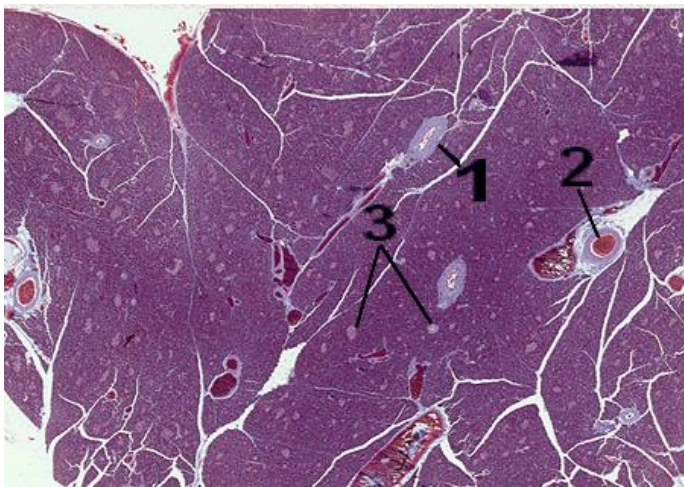
- **Éléments exocrine** : *acini séreux* (forme de petites grappes)
- **Éléments Endocrine** : *îlots de Langerhans* (éléments arrondis)

La hiérarchie des canaux excréteurs est la suivante : il y a des **canaux intra-lobulaires**, puis des **canaux inter-lobulaires** puis le **canal excréteur ou Canal de Wirsung**. Entre les deux pancréas, c'est le **pancréas exocrine** qui occupe la plus grande partie des lobules.

Observation d'une coupe :

Dans un lobule on voit les **acini** : on voit les cellules sécrétrices et la lumière de l'acinus.

On voit la hiérarchie entre canal inter-lobulaire et canal excréteur, plus grand. Dans les septas, il y a des éléments vasculaires. On observe une coexistence entre les acini et les îlots de Langerhans. Les *acini* sont en **forme de sac** et les *îlots* sont en **forme de sphère**.



Alors là, en 1 vous voyez un canal inter-lobulaire avec son épithélium. En 2, ça ressemble à un canal mais en fait c'est un vaisseau car on voit que la lumière contient des GR. En 3, les petits cercles plus clairs que le reste du parenchyme représentent les îlots de Langerhans.

Les travées fibreuses sont les espèces de lames blanches que l'on voit bien ici, elles délimitent les lobules ^^

Il y a trois sortes d'*acini* :

Muqueux

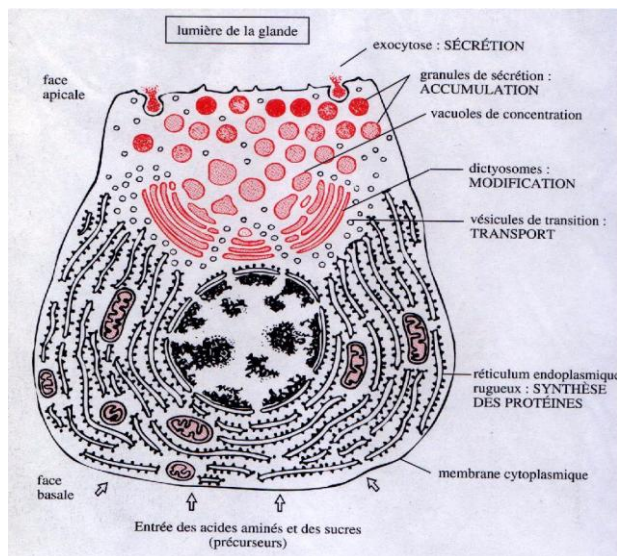
Séreux

Séro muqueux

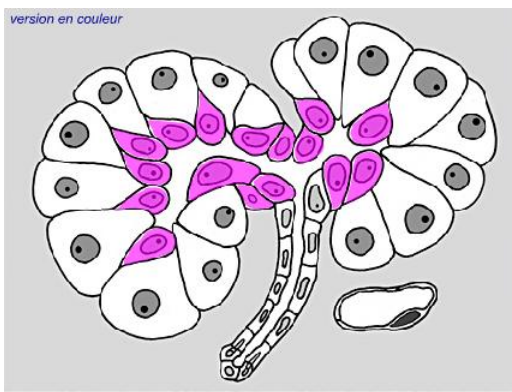
Comparaison entre acini muqueux et séreux :

	Acini muqueux	Acini séreux
Lumière	Dilatée	Etroite
nombre	Plus de 10	Moins de 10
forme	cubique	Pyramidale ou conique
Position du noyau	Noyau basal	Noyau central
Sécrétion	Grains de mucigène répartis de façon homogène	Grains de zymogène au pôle apical
Coloration	Peu coloré PAS positif	Très coloré (basophiles) PAS négatif

L'acinus pancréatique est un **acinus séreux**. Ce sont donc des cellules coniques, avec un noyau sphérique basal avec nucléole bien visible. Il y a des grains de zymogène au pôle apical.
On observe une cellule particulière : **la cellule centro-acineuse**. C'est une cellule de l'épithélium du canal excréteur qui fait protrusion dans l'acinus pancréatique. Le pôle basal est riche en REG (réticulum endoplasmique granulaire) et mitochondries. Il y a des jonctions entre cellules avoisinantes.



Une cellule sécrétrice des acini pancréatiques avec ses grains de sécrétions au pôle apical et son REG très représenté (en effet le pancréas synthétise de nombreuses enzymes, d'où la nécessité de trouver bcp de REG)



Là, les cellules colorées sont les cellules centro-acineuses et on voit bien qu'elles font protrusion dans la lumière de l'acinus !

Description d'une coupe observée avec un microscope électronique à transmission :

On voit des grains de zymogène, la lumière de l'acinus. Les grains de zymogène **fusionnent au pôle apical** de la cellule avec la membrane plasmique pour **déverser leur contenu dans la lumière** de l'acinus. C'est une **sécrétion mérocrine**.

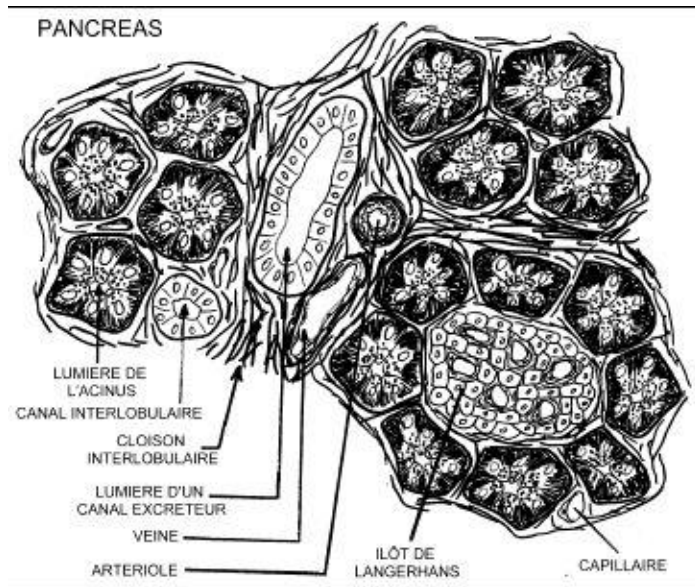
Il y a *trois différents types de sécrétions* pour les glandes exocrines :

- **Le mode mérocrine** : avec exocytose et fusion des vésicules à la mb plasmique et déversement dans le canal excréteur
- **Le mode apocrine** : lors de l'excrétion de la vésicule, le pole apical de la cellule est détruit et cette destruction accompagne la sécrétion.
- **Le mode holocrine** : toute la cellule est détruite au moment de la sécrétion, c'est le mode de sécrétion des *glandes sébacées*.

Description des canaux excréteurs :

Le canal intra-lobulaire fait suite à l'acinus et a un **épithélium cubique simple**. Le canal inter-lobulaire, dont la lumière est plus large, a un **l'épithélium prismatique**.

Ces canaux se drainent dans le **canal de Wirsung** qui parcourt toute la longueur du pancréas. Ces canaux ont un aspect en arête de poisson. Les canaux inter-lobulaires s'abouchent dans le canal de Wirsung. Celui-ci s'abouche ensuite dans l'ampoule de Water au niveau du duodénum. On observe la présence d'un vestige de l'ébauche dorsale du pancréas : le **canal de Santorini**. Elle persiste chez 10 à 25% des sujets. Le canal de Santorini rejoint le canal de Wirsung.



Nostalgie de notre bon vieux professeur d'histo/embryo ?? ☺

On voit les différents types de canaux avec leurs épithéliums respectifs, les acini et leurs cellules remplies de grains de zymogène, un îlot de Langerhans et des vaisseaux avec leur endothélium (bcp plus bas que l'épithélium des canaux et des acini)

I) Le pancréas exocrine

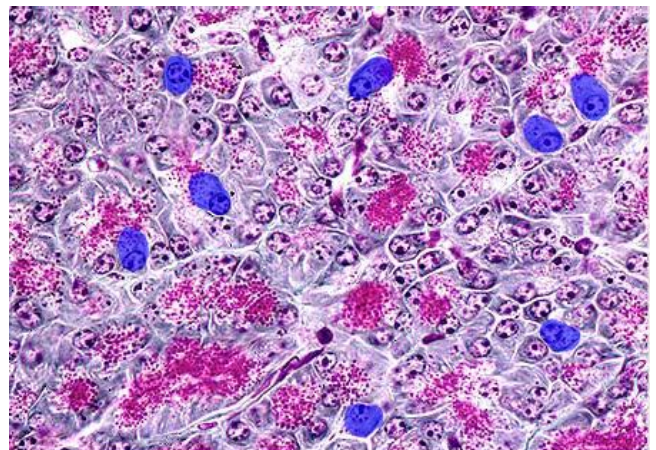
NB : une coloration dans les tons bleu/violet/rose est une coloration à hématoxyline et éosine (HE).

Il y a **4 types de structures** à identifier sur une coupe du pancréas:

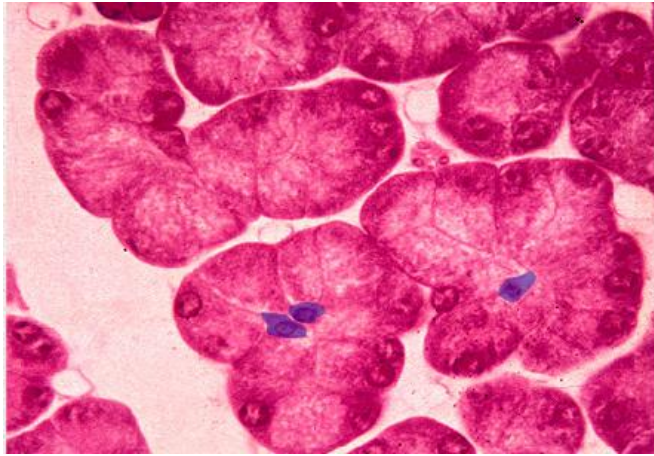
- Les **canaux excréteurs**,
- Les **lobules**,
- Les **îlots de Langerhans** disséminés au sein des lobules (faible coloration par rapport aux acini séreux + caractère disséminé (= pleins de petites structures arrondies claires))
- les **vaisseaux sanguins**

A un plus fort grossissement, on voit très bien les cellules et pratiquement plus les structures. Les acini sont identifiables. Les cellules sécrétrices ont la forme de **cônes**. Le noyau n'est pas au milieu car il y a un artefact de coupe. Les **cellules centro acineuses** sont au centre de l'acinus. Notons qu'une cellule sécrétrice est plus grande qu'une cellule centro acineuse. Il y a des capillaires sanguins et des canaux excréteurs (structures arrondies qui bordent les acini).

Sur la coupe ci-contre, on voit les acini séreux et quelques-unes des cellules sécrétrices ont été colorisées. On distingue aussi bien les grains de zymogène.



On différencie les canaux excréteurs des capillaires par la **hauteur de l'épithélium**. En effet, on ne voit pas l'épithélium d'un capillaire car il est bas (c'est un endothélium). « *Les coupes de foie et pancréas sont merveilleuses à poser en examen ! Il y aura un poly de publié.* »



Coloration en HES classique.

On voit les acini avec leurs cellules sécrétrices, on distingue aussi un peu la lumière (petite, comme dans tout acinus séreux).

Les cellules plus foncées au centre ont cette couleur pq la photo a été colorés pour les mettre en évidence (donc rien à voir avec la coloration HES^^). Bref, ce sont les cellules centro-acineuses.

Entre ces lobules, 2 structures :

- les canaux excréteurs
- les vs

On les différencie en observant leur épithélium (vers le centre de la photo, un peu à droite et vers le haut, vous avez un capillaire et sous ce capillaire se trouve un canal excréteur avec un épith bcp plus haut donc on peut même voir le noyau !)

1) La sécrétion pancréatique

Le suc pancréatique est une **solution aqueuse** qui contient des **bicarbonates** (c'est donc une solution alcaline, contrairement au suc gastrique qui est acide.) Le but est de **tamponner l'acidité du bol alimentaire**. Le suc a un contenu protéique **essentiellement enzymatique** constitué :

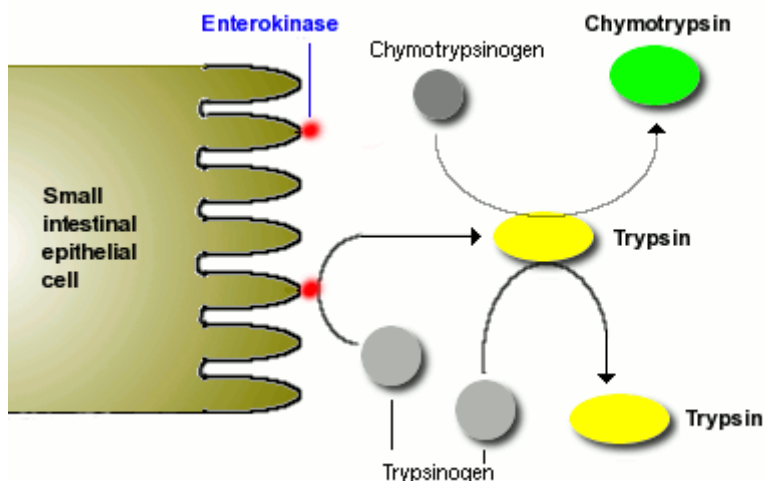
- de protéases (par exemple de tripsinogène)
- enzymes lipolytiques (lipase)
- enzymes glycolytiques (amylase).

=> Dans un bilan sanguin, si on veut rechercher la présence d'un problème pancréatique, on dose l'activité enzymatique de **la lipase** et de **l'amylase**.

On observe une homologie de structure entre le pancréas et les glandes salivaires ; illustré par la maladie des oreillons. En effet, le virus a un tropisme pour les glandes salivaires et le pancréas exocrine.

Les zymogènes sont des **précurseurs inactifs**. Le processus le plus important qui conduit à l'activation des enzymes pancréatiques est le suivant : au niveau de la *bordure en brosse des entérocytes* il y a l'**entérokinase** qui active le **trypsinogène en trypsine**. La trypsine entraîne ensuite l'activation des enzymes pancréatiques.

Il y a un autre mécanisme qui explique la raison pour laquelle le pancréas ne s'autodigère pas. C'est l'existence dans les vésicules pancréatiques d'un **inhibiteur de protéase : le spink**. Il agit pour *empêcher l'activation des granules* dans le pancréas. Il a été découvert avec une maladie génétique dans laquelle les enfants faisaient des pancréatites. Il était étrange de retrouver des pancréatites chez ces enfants car cette maladie est souvent une pathologie de l'adulte et est due à des facteurs extérieurs. Ces patients avaient en fait des mutations dans le gène de spink.



Petit schéma d'illustration qui ne provient pas du prof, la séquence est :

Entérokinase de la BB des entérocytes active le trypsinogène en trypsine.

La trypsine qui est une enzyme très agressive va activer de nombreux précurseurs d'enzymes fonctionnelles (ici, c'est le chymotrypsinogène qui est activé en chymotrypsine. Autre ex : Proélastase → Elastase,...)

2) Régulation de la sécrétion pancréatique :

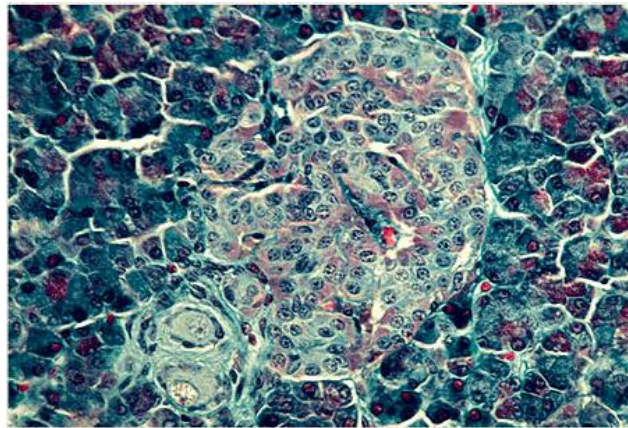
La régulation de la sécrétion pancréatique est double. Elle est réalisée par :

- **Le système nerveux** avec les fibres du nerf vague (cholinergiques) qui stimulent la sécrétion d'un suc pancréatique *riche en enzymes*
- **Des Eléments hormonaux**: double contrôle par des hormones sécrétés par la muqueuse duodénale :
 - o la **sécrétine** qui conduit à suc riche en eau et en bicarbonates
 - o la **cholécystokinine (CCK)** qui conduit à un suc riche en enzymes digestives

II) Le pancréas endocrine

1) Généralités

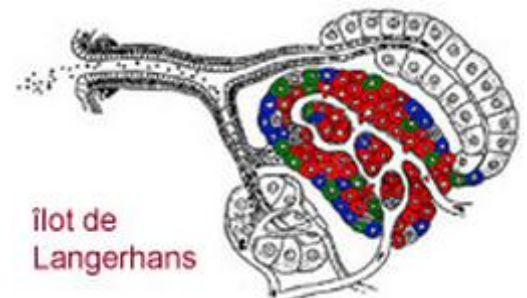
Il est constitué des **ilots de Langerhans**. Ces ilots sont des amas cellulaires qui sont vaguement *sphériques*. Il y en a environ *100* et sont *plus nombreux dans la queue* du pancréas. Ils sont entourés par **une enveloppe de réticuline** qui les sépare des acini. Ils ont une **structure trabéculaire** (travées) et ces travées sont interrompues par un très important **réseau de capillaires**.



2) Les différents types de cellules

Avec la *microscopie optique* avec coloration hématoxine/éosine on ne voit que 2 types cellulaires : **les cellules A** (car granulation **acidophiles**) et **les cellules B** (car granulation **basophiles**). En microscopie électronique et avec l'immunohistochimie on a pu montrer qu'il y avait en fait **3 voire 4 types cellulaires** dans les ilots de Langerhans. (A, B, D et F).

- a- Les cellules A : **20%** des cellules (2^e population en quantité)
 - localisation **en périphérie** de l'îlot de Langerhans
 - taille plus **grande** que les autres cellules
 - **granulations α** qui contiennent dans la granulation en ME un **granule dense** (cette caractéristique a permis de les identifier en ME)
 - elles sécrètent le **glucagon** (en immunohistochimie on peut voir la présence de glucagon)
- b- Les cellules B : **70%** des cellules
 - cellules plus **petites, au centre** de l'îlot
 - **cristaux** dans les granulations
 - sécrétion d'**insuline**
- c- les cellules D : **5%** des cellules
 - **granulation homogène**
 - sécrétion de **somatostatine**
- d- Les cellules F (= cellules PP)
 - sécrètent le **polypeptide pancréatique**



Il existe *trois techniques* de base pour aborder une coupe histologique :

- **coloration** (PAS...)
- **ME** (microscopie électronique)
- **Anticorps** dirigés vers une cellule
 - Soit on le visualise par des colorants chimiques. Ex : on prend un anticorps anti glucagon et on lui attache un substrat enzymatique inerte. Ensuite, un 2^e anticorps anti chromogène qui va activer le substrat : on aura alors une coloration.
 - *Immunofluorescence* : au bout de l'anticorps on attache une **substance fluorescente** qui fluoresce si elle est activée par un rayon lumineux à la bonne longueur d'onde. Les inconvénients de cette méthode sont qu'il est nécessaire d'avoir un microscope à fluorescence et que la fluorescence ne tient pas longtemps. « *Mais c'est très beau !* »

III) Pathologies

1) Pancréatites aiguë

On observe une densification de la graisse péri pancréatique se traduisant par une densification de celle-ci. A titre de comparaison, on peut noter la densité normale de la graisse autour du rein gauche. On observe la nécrose du pancréas. C'est une pathologie qui touche **avant tout l'adulte** et qui a *deux étiologies principales* : **l'alcool** et la **lithiase biliaire**. Une des **plus grandes urgences** en pathologie digestive. Cela se traduit par des **douleurs** qui sont terribles. Cela nécessite une **hospitalisation en réanimation** avec **mise en jeu du pronostic vital**.

2) Pancréatite chronique, calcifiante

Elle atteint **la tête du pancréas**. Il y a des structures blanches au scanner : ce sont des **calcifications**. C'est une pathologie de l'adulte **assez fréquente**, quasi exclusivement **due à l'alcoolisme**.

3) Adénocarcinome

La plupart du temps les cancers du pancréas surviennent à partir de la **portion excrétrice** et surtout de **la cellule centro acineuse**. Il y a souvent une **délétion d'un antioncogène** majeur : **PTEN**.

Les pancréatites sont souvent bruyantes mais les **cancers du pancréas sont souvent silencieux** (pas d'autodigestion) La plupart du temps, il faudra attendre le **stade compression des voies biliaires** (ictère) pour découvrir tardivement le cancer du pancréas (celui-ci a un très mauvais pronostic).

NB : Parmi toutes les enzymes sécrétées par le pancréas, deux sont utilisées de manière quotidienne pour les dosages. Ce sont **l'amylase et lipase**. Elles constituent des *marqueurs de maladies pancréatiques*.

4) Insuffisance pancréatique

Symptomatologie se caractérise par *déficit de lipase et enzymes apparentées*. Il peut également y avoir une **stéatorrhée** (qté excessive de graisse dans les selles). En cas de stéatorrhée il faut donc envisager une **insuffisance pancréatique externe**. Cela peut renvoyer à **des calculs, la pancréatite chronique calcifiante** ou encore la **mucoviscidose**. Il y aura une mal absorption des vitamines liposolubles (cad les vitamines A, D, E et K).

IV) Recherche

En 2011, on découvre la **première lignée de cellules pancréatiques humaines productrices et sécrétrices d'insuline**. Des cellules pancréatiques fœtales humaines sont transplantées chez une souris immunodéficiente. Après plusieurs mois une tumeur se forme (insulinome). La tumeur contenant des cellules β est retirée. On effectue ensuite une *culture in vitro* puis *une amplification et une purification*. On obtient alors des **cellules β pancréatiques humaines sécrétrices d'insuline**. C'est espoir pour les patients diabétiques (type 1++).

Good luck ☺

Alistair & Marion