

Le pancréas : fonction endocrine

I. Le pancréas ⇒ Régulation de la Glycémie

Glycémie « normale » ≈ 1g/L → **Objectif** : Maintenir la glycémie constante.
Si la glycémie est **supérieure à 1,20 g/L (à jeun)** → On considère qu'il y a un **problème**.

Régulation de la glycémie par le pancréas:

- ⇒ Hormone **hypoglycémisante** : **Insuline**
- ⇒ Hormones **hyperglycémisantes** : **Glucagon** (D'autres hormones hyperglycémisantes (non produites par le pancréas) régulent également la glycémie. Ex : Adrénaline). Importance de ces hormones, car elles permettent de lutter contre l'**hypoglycémie = DANGER**

A. Utilisation/production du glucose selon les tissus/organes :

SNC → **Consommation** du glucose

Muscle

- **Consommation** du glucose :
 - Glycolyse aérobie ⇒ H₂O + CO₂
 - Glycolyse anaérobie ⇒ Lactate (utilisation ultérieure du lactate pour former du Glucose → glycogène)
- Contribution à la production de glucose via la **gluconéogenèse** : Libération par le muscle de protéine et AA → glucose

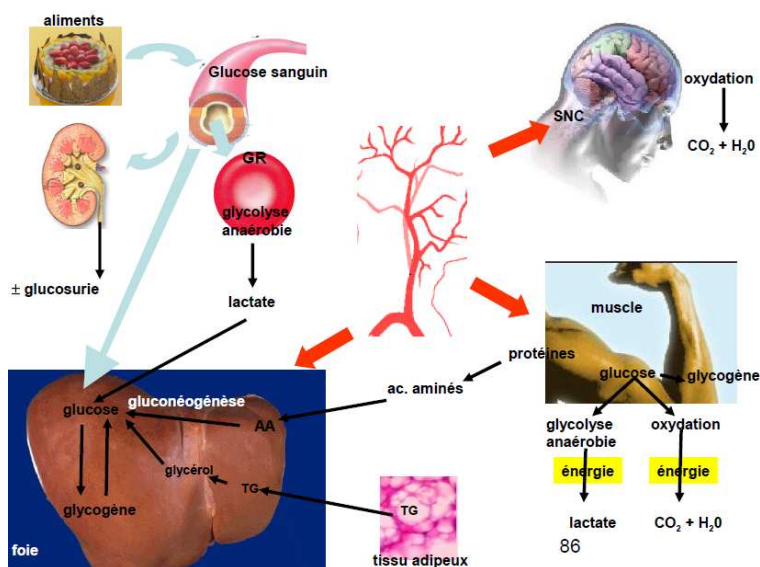
Globule Rouge → **Consommation** du glucose :

- Glycolyse anaérobie ⇒ Lactate (utilisation ultérieure du lactate pour former du Glucose → glycogène)

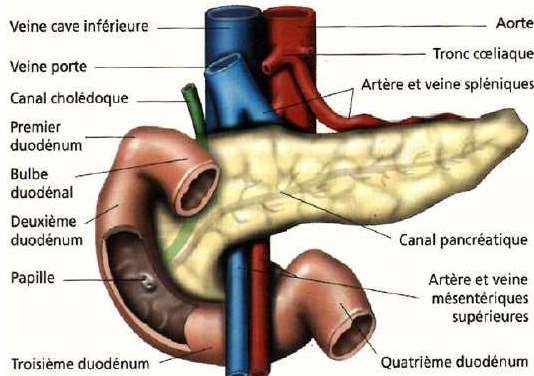
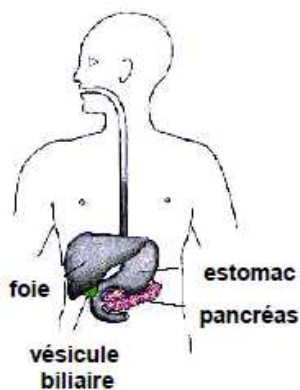
Foie → **Stockage** du glucose ⇒ réserves de Glycogène

Rein → Le glucose est **filtré, et ensuite réabsorbé** jusqu'à un certain seuil de glycémie. Au-delà de ce seuil (hyperglycémie), le glucose est éliminé dans les urines (on pisse sucré) ⇒ **Glycosurie**

Tissu adipeux → **Contribution à la production de glucose**: TG ⇒ Glycérol ⇒ Glucose



B. Le pancréas

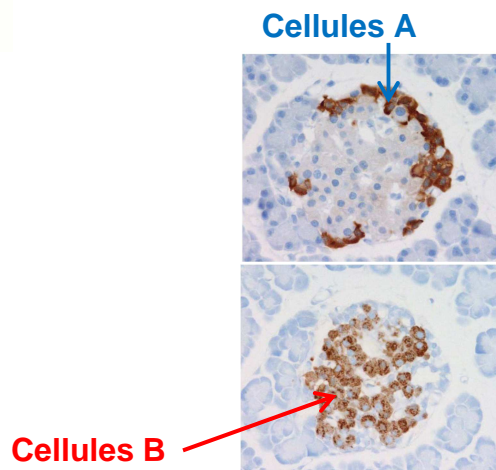


- ⇒ Glande de 70 à 80 g
- ⇒ Derrière l'estomac
- ⇒ Non palpable
- ⇒ Pancréatite aiguë = Douleur au niveau du creux épigastrique

C. Les îlots de Langerhans

1 à 2 million d'îlots, 2000 à 3000 cellules par îlot.

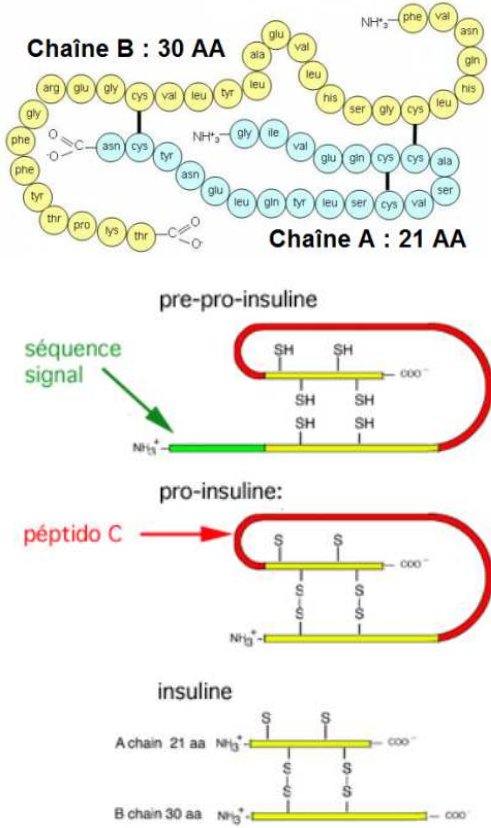
- ⇒ Les **cellules A** ou **Alpha** (20-25%) produisent et sécrètent le **GLUCAGON** (en périphérie des îlots)
- ⇒ Les **cellules B** ou **Bêta** (les plus importantes) (60-70%) produisent et sécrètent l'**INSULINE** (au centre des îlots)
- ⇒ Les **cellules D** (10%) produisent et sécrètent la **SOMATOSTATINE**
- ⇒ Les **cellules PP** (peu nombreuses) fabriquent le **Polypeptide Pancréatique**



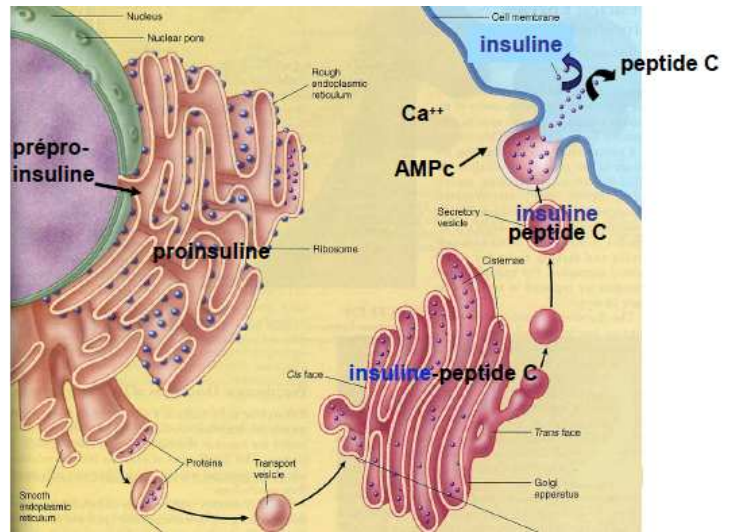
II. L'insuline : Hormone hypoglycémisante

A. Structure de l'Insuline

2 chaînes polypeptidiques :



B. Synthèse de l'insuline



⇒ **Sécrétion :**
2mg/j

⇒ **Stockage :**
6 à 10 mg

⇒ **Demi-vie :**
5 minutes →
dégradation rapide

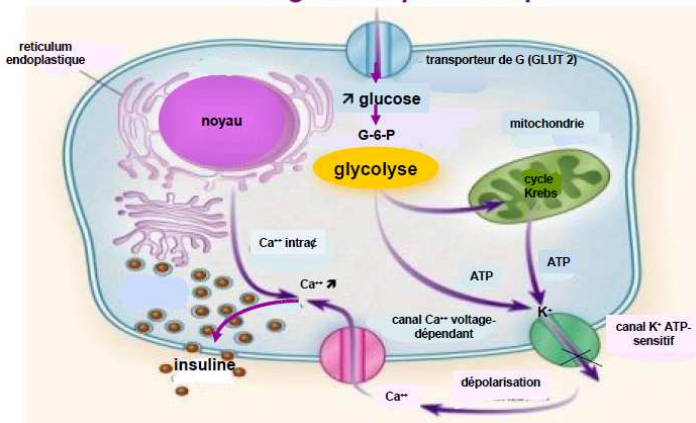
Les **gènes MODY** contrôlent la sécrétion d'insuline dans la **cellule B** pancréatique, en réponse au glucose.

Préproinsuline ⇒ **REG** Granule : transformation en **Pro-insuline** ⇒ **Golgi** : Stockée sous forme de vésicule et modifiée en 2 molécules : une partie **insuline** et une partie **peptide C** ⇒ Accolement des vésicules à la Mb cellulaire ⇒ **Exocytose de l'insuline et du peptide C** en même quantité (en présence de Ca^{2+} et d'AMPc).

*Nota : On mesure la quantité de **peptide C** pour contrôler la sécrétion d'insuline restante chez un sujet diabétique.*

C. Etape de la sécrétion d'insuline

↑ **glucose plasmatique**



⇒ **Glucose plasmatique** ↑

⇒ Entrée dans la cellule par transporteur **GLUT 2**

⇒ ↑ **Glucose** dans la **cellule B**

⇒ ↑ **Oxydation** du glucose (glycolyse)

⇒ ↑ **ATP** cellulaire

⇒ **Perméabilité des canaux potassiques ATP-dépendants.**

⇒ **Fermeture des canaux K+-ATP dépendants**

⇒ **Dépolarisation** membranaire

⇒ **Activation des canaux Ca++-voltage dépendants** →
Entrée massive de **Ca++**

⇒ ↑ **Ca++** dans la cellule :

→ **Exocytose de l'insuline**

→ Réouverture des **canaux K+** par rétroaction négative

D. Contrôle de la sécrétion d'insuline

1. Stimulation de la sécrétion d'insuline :

⇒ **Concentration de Glucose plasmatique +++** (après repas: concentration x 10)

Nota : à quantité de sucre égale, l'action du glucose au niveau digestif est beaucoup plus importante que l'action du glucose au niveau sanguin donc la voie digestive sera mieux que celle par IV.

⇒ **Gastrine, Sécrétine** sécrétées par les cellules duodénales et gastriques

⇒ **GIP** (gastric inhibitory peptide) synthétisé au niveau de l'IG

⇒ **GLP-1** (glucagon like related peptide)

⇒ **Arginine, Leucine** : AA dans le chyme

⇒ **Parasympathique** : rôle peu important

⇒ **Noyau latéral de l'Hypothalamus** (centre de la faim) : action sur le pancréas.

Nota : C'est une boucle qui va démarrer par la diminution de la quantité utilisable de glucose au niveau rachidien → Stimule l'hypothalamus → donne la sensation de faim.

C'est donc la quantité qui rentre dans ces cellules hypothalamique qui est importante, celle-ci est parfois indépendante du taux de glucose sanguin.

2. Inhibition de la sécrétion d'insuline :

⇒ **Sympathique** (adrénaline, noradrénaline):

- L'**adrénaline** qui se fixe sur les α2-récepteurs → ↓ d'**AMPc** (nécessaire à l'exocytose de l'insuline)
- Sécrétion d'**adrénaline** en cas d'agression, de stress :

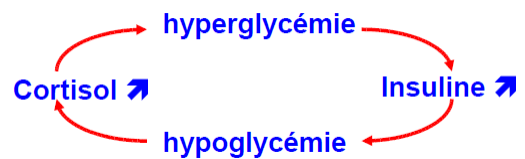
- ⇒ ↑ **Glycémie**
- ⇒ ↑ **Glycogénolyse hépatique** → libération de glucose dans le sang
- ⇒ **Lipolyse** → AG dans le sang qui vont être utilisés par les cellules musculaires
- ⇒ **Utilisation des lipides** dans les états de stress (exercice, anxiété, ...)

Nota : Un sujet non diabétique peut voir sa glycémie augmenter lors d'un état de choc.

⇒ **Noyau ventromédian de l'Hypothalamus** (centre de la satiété) : régulation supérieur

D'autres hormones stimulent directement ou renforcent l'action du glucose sur la sécrétion d'insuline :

- ⇒ **Glucagon** : sécrété par le pancréas
- ⇒ **Somathormone** : Hormone de croissance sécrétée par l'antéhypophyse (glande située à la base du cerveau)
- ⇒ **Cortisol** : sécrétée par la cortico surrénale à partir du cholestérol → Gluconéogénèse
- ⇒ **Progestérone, œstrogènes**. *Nota* : Intolérance de certaine femme a la pilule qui leur provoque du diabète



Nota : En cas de sécrétion ou d'utilisation thérapeutique prolongées → risque d'épuisement progressif des β → apparition d'un diabète sucré. Sujets généralement génétiquement prédisposés.

E. Stimulation des cellules par l'insuline

⇒ **Dès les premières secondes**, perméabilisation au glucose des membranes plasmatiques par ouverture d'une protéine de transport membranaire.

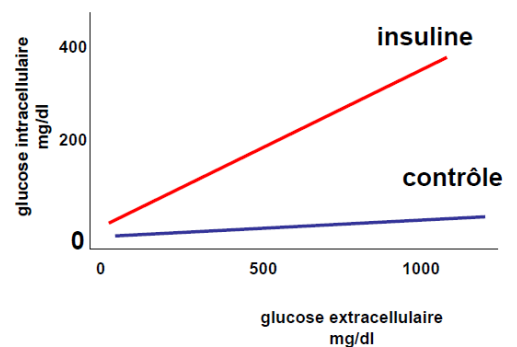
⇒ **Phosphorylation du glucose**

⇒ Dans le même temps, perméabilisation de la membrane à de nombreux acides aminés, au K⁺, Mg⁺⁺, et phosphates

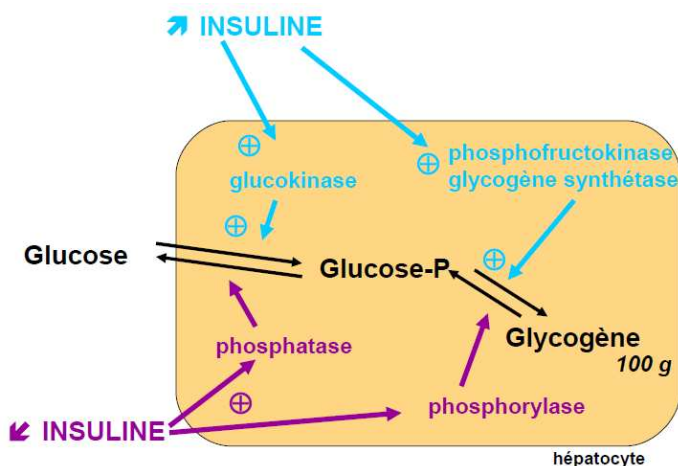
⇒ **Dans les 10 à 15 min suivantes**, phosphorylation de nombreux enzymes

⇒ **Dans les heures et les jours suivants**, modification des vitesses de traduction des ARNm et de transcription de l'ADN → production de nouvelles protéines. *Nota* : L'insuline est indispensable à la croissance du sujet, pour faire du tissu.

Augmentation de la concentration de glucose dans les cellules musculaires sous l'effet de l'insuline



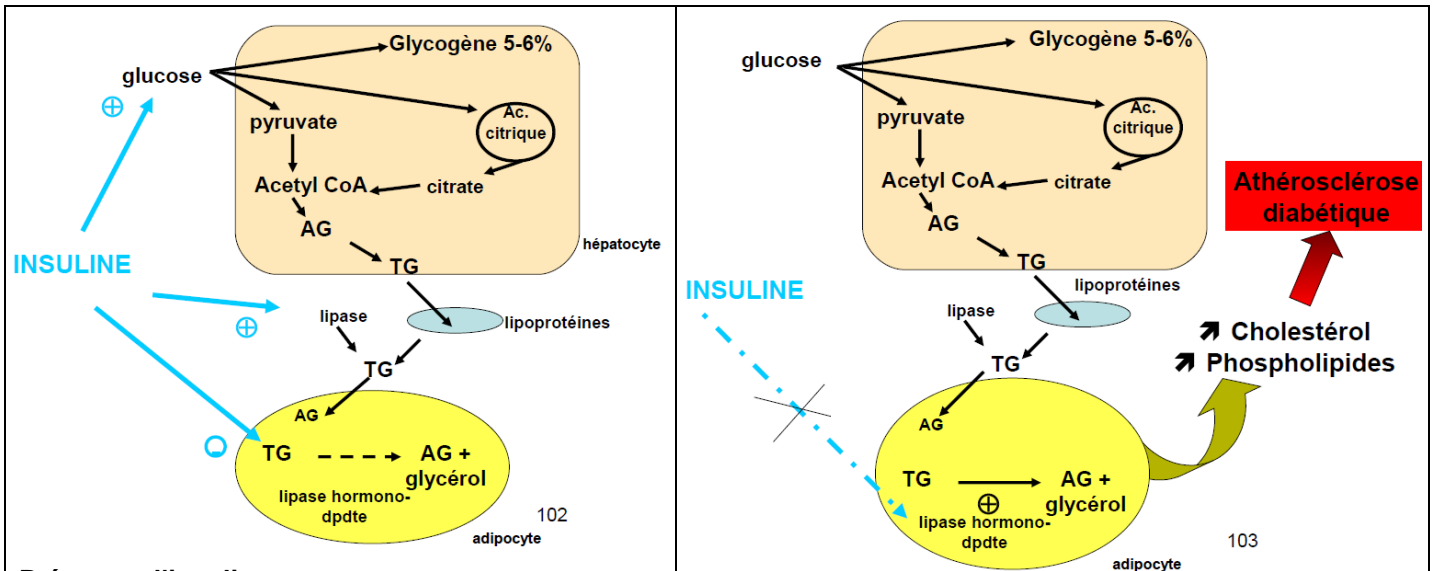
F. Insuline et métabolisme Glucidique



⇒ L'insuline agit sur le glucose et les systèmes enzymatiques.

⇒ Si le **taux d'insuline** ↓ (diabète) → **Libération du glucose à partir du glycogène** et du glucose phosphate donc une quantité de glucose circulant beaucoup plus importante → **Glycémie** ↑

G. Insuline et métabolisme Lipidique

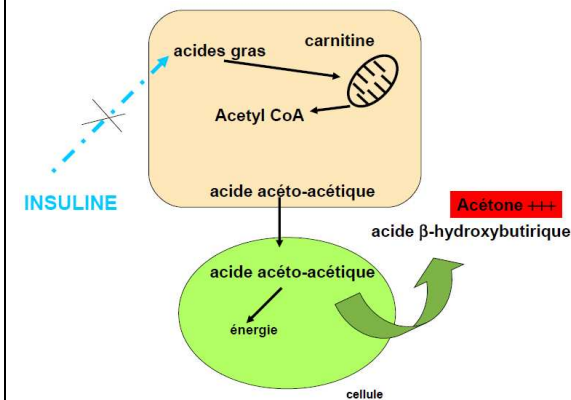


Présence d'insuline :

- ⇒ Le glucose non utilisé pour faire du **glycogène** va rentrer dans la **synthèse des acides gras et des triglycérides**.
- ⇒ En présence d'**insuline** au niveau de l'adipocyte, les TG sont stockés en **inhibant la lipase hormono-dépendante**.

Absence d'insuline (au niveau du tissu adipeux):

- ⇒ **Sans insuline**, la lipase hormono-dépendante n'est pas inhibée → **libération d'AG et de glycérol**.
- ⇒ **↑ cholestérol** et **↑ phospholipides** qui vont participer à la formation des **plaques d'athérome**.
- ⇒ Une des **complications du diabète** → l'**athérosclérose**



Absence d'insuline (au niveau des hépatocytes):

- ⇒ **Sans insuline** au niveau des hépatocytes, **production d'acide acéto-acétique** à partir d'acides gras et de carnitine, qui va donner de l'**acétone** → le **sujet diabétique en hyperglycémie va sécréter de l'acétone**.
- Signe clinique** : Le patient sent une odeur particulière entre dissolvant et la pomme verte.

H. Insuline et métabolisme Protéique

L'insuline → Favorise la synthèse protéique:

- ⇒ Agit en synergie avec hormones de croissance.
- ⇒ **Participe au stockage des protéines** dans les premières heures qui suivent le repas.
- ⇒ Favorise l'entrée dans les cellules de certains AA: Valine, Leucine, Isoleucine, Phénylalanine.
- ⇒ **Augmente la traduction des ARNm**.
- ⇒ Augmente la vitesse de transduction dans le noyau de certains gènes (→ production de plus d'ARNm, → plus de protéines, surtout des enzymes)

L'insuline → s'oppose au catabolisme protéique:

- ⇒ **Déficit en insuline** → **↑ Catabolisme protéique**, **↑ [protéines plasmatiques]** (= fonte musculaire importante avec libération AA).
- ⇒ Les **AA libérés sont utilisés comme source d'énergie** ou pour la gluconéogenèse (→ moins de sucre est utilisé → **↑ glycémie**).
- ⇒ La **perte protéique est une des conséquences graves du diabète sucré**. Elle entraîne :
 - Fatigue,
 - Perturbations de nombreuses fonctions
 - Amaigrissement (fonte musculaire)

I. Contrôle de la sécrétion d'insuline

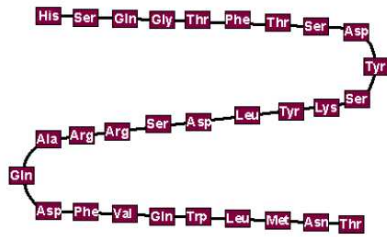
L'insuline est sécrétée en 2 fois :

- **1^{ère} sécrétion** : Dans les **premières minutes** → **Pic de sécrétion d'insuline = vidange des stocks** qui sont dans les vésicules de Golgi.
- **2^{ème} sécrétion** : **1heure après** la 1^{ère} sécrétion → **↑ Insuline** (Celle tout juste synthétisée)

L'insuline va agir au niveau du foie (formation de réserves de glycogène), du tissu adipeux (stockage des TG) et du tissu musculaire (glycolyse ou constitution des réserves de glycogène + synthèse protéique).

III. Le Glucagon : Hormone Hyperglycémiant

A. Structure et caractéristiques du Glucagon



⇒ Une chaîne unique : 29 AA

⇒ Demi-vie → 6 min

Nota : La demi-vie du glucagon est aussi courte que celle de l'insuline → logique vu qu'elles fonctionnent en collaboration.

29 AA ⇒ Synthèse : Pré-proglucagon → Proglucagon → Glucagon:

Nota : **Le glucagon est très actif**: 0,5 mg/Kg → Glycémie x 2. (il faut

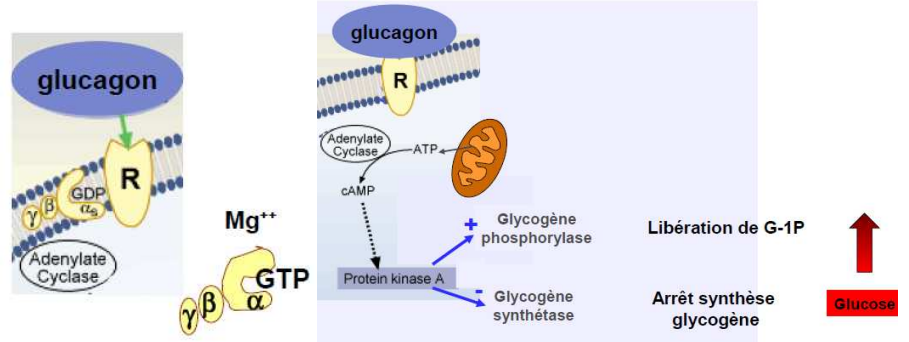
25 fois plus d'insuline pour obtenir une baisse équivalente de la glycémie)

⇒ Le Glucagon sert à réanimer les malades (molécule extrêmement active)

B. Stimulation des cellules par le Glucagon

Interaction Glucagon/Récepteur:

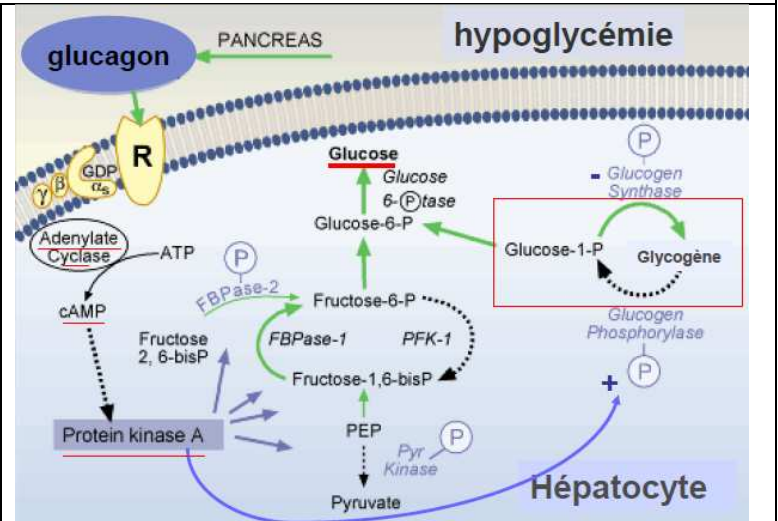
⇒ Le glucagon se fixe sur son récepteur membranaire et induit l'activation de l'adénylate cyclase (par une protéine G qui va se détacher de la membrane en présence de Mg⁺⁺), qui induit la production d'AMPc, qui active une protéine kinase.



Chaîne réactionnelle générée par l'hypoglycémie:

Hypoglycémie ⇒

- ⇒ Activation des cellules A
- ⇒ sécrétion de glucagon
- ⇒ Fixation sur le récepteur à glucagon
- ⇒ Activation de la transformation de l'ATP en AMPc
- ⇒ Stimulation de la protéine kinase A
- ⇒ Libération du glucose (réaction très rapide).

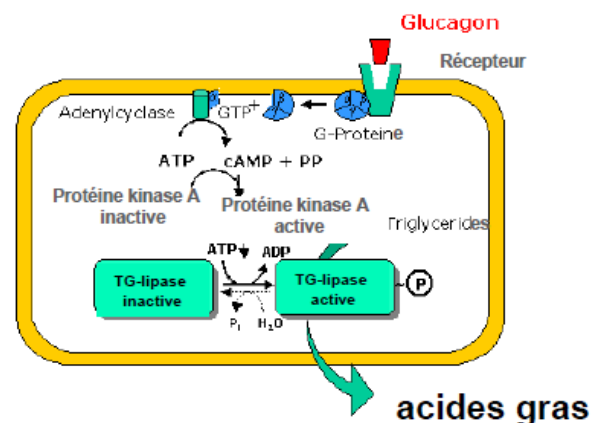


C. Actions du Glucagon

- ⇒ ↗ Glycogénolyse hépatique → on libère du glucose à partir du glycogène
- ⇒ ↗ Néoglucogenèse → capture AA dans le foie
- ⇒ Activation de la lipase des adipocytes → libération d'AG circulants (pour faire du glucose ou de la contraction Musculaire).
- ⇒ ↘ Accumulation de TG dans le foie → ↗ d'AG circulants
- ⇒ Effet cétogène
- ⇒ Effet natriurétique et ↗ fréquence cardiaque (à doses pharmacologiques)

D. Glucagon et métabolisme Lipidique

- ↗ Lipolyse
- ↗ Utilisation du glycérol
- ↘ Synthèse triglycérides



E. Contrôle de la sécrétion de Glucagon

Le glucagon stimule la sécrétion d'insuline !!

(⇒ Autorégulation permanente des deux hormones Glucagon / Insuline)

Il y a continuellement un équilibre :

Situation d'**Hypoglycémie** ⇒ Stimulation des **cellules A** ⇒

Libération du glucagon ⇒ ↑ Glycogénolyse /

Gluconogénèse ⇒ ↑ **Glycémie** ⇒ ↑ Stimulation des

cellules B à insuline ⇒ Libération d'**insuline**

1. Inhibition de la sécrétion de Glucagon :

⇒ Para-sympathique

⇒ Insuline

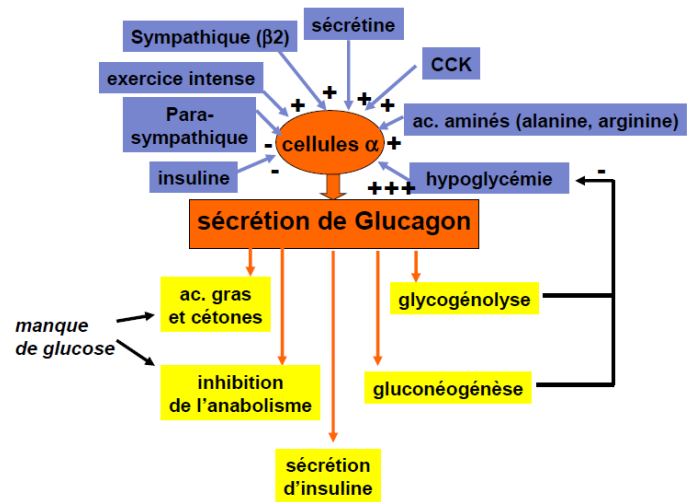
2. Stimulation de la sécrétion de Glucagon

⇒ **Hypoglycémie**

⇒ Certains AA circulants

⇒ Cholécystokinine (CCK), sécrétine

⇒ Sympathique via les récepteurs Bêta 2



F. Effets de la sécrétion de Glucagon

⇒ Stimulation de la **sécrétion d'AG et de cétone**

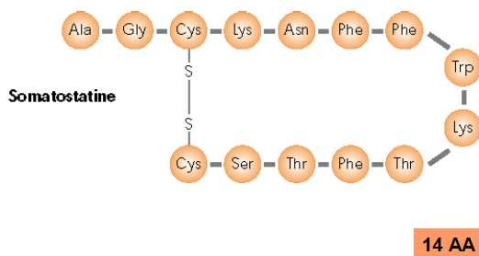
⇒ **Inhibition de l'anabolisme**

⇒ **Stimulation de la glycogénolyse et la gluconogénèse** (Pour palier à l'hypoglycémie)

⇒ **Stimulation de la sécrétion d'insuline** (autorégulation permanente)

IV. La Somatostatine : Hormone

A. Structure et caractéristiques de la Somatostatine :



⇒ Une chaîne unique : **14 AA**

⇒ Demi-vie : **3 min**

B. Stimulation de la sécrétion de Somatostatine

La sécrétion de **Somatostatine** est stimulée par :

⇒ ↑ **Glycémie**

⇒ ↑ **AG**

⇒ ↑ **AA** (Arginine)

⇒ **Hormones sécrétées par : estomac, intestin proximal**

C. Effets de la sécrétion de Somatostatine

⇒ ↓ **Sécrétion d'Insuline**

⇒ ↓ **Sécrétion de Glucagon**

⇒ ↓ **Mobilité de l'estomac / Duodénum / vésicule biliaire**

⇒ ↓ **Sécrétion de l'estomac / Intestin**

⇒ ↓ **Absorption intestinale**

La Somatostatine a un effet régulateur !

D. Peptides dérivés du Glucagon

⇒ **GPL 1 et GIP = médiateurs intestinaux de la fonction endocrine du pancréas.**

Nota : Il a un rôle modérateur qui va plutôt inhiber le glucagon et stimuler l'insuline.

⇒ L'action du GPL 1 est complétée par le GIP (gastrointestinal peptide) sécrété dans le duodénum et le jéjunum supérieur.

⇒ **A glycémie égale, une charge orale en glucose augmente 2 fois plus l'insulinémie qu'une même charge intraveineuse**

