

# LE PANCREAS ENDOCRINE

- I- Introduction
- II- Bases morphologiques
- III- Etude physiologique
- IV- Etude physiopathologique
- V- Exploration fonctionnelle



## I- Introduction

- **Dualité du pancréas**
  - Exocrine
  - Endocrine
  
- **Importance du pancréas endocrine**
  - Physiologique
  - Pathologique

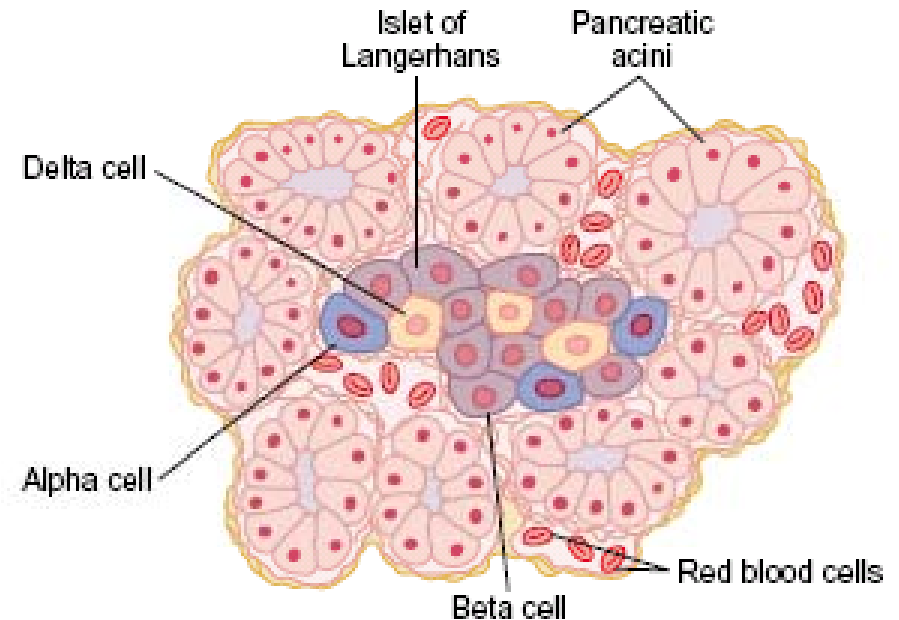
## II- Bases morphologiques

### ■ pancréas

- 70 à 80 g
- pancréas exocrine 80% :  
cellules acineuses  
→ enzymes digestives
- pancréas endocrine 1 à 2 % :  
îlots de Langerhans  
→ hormones

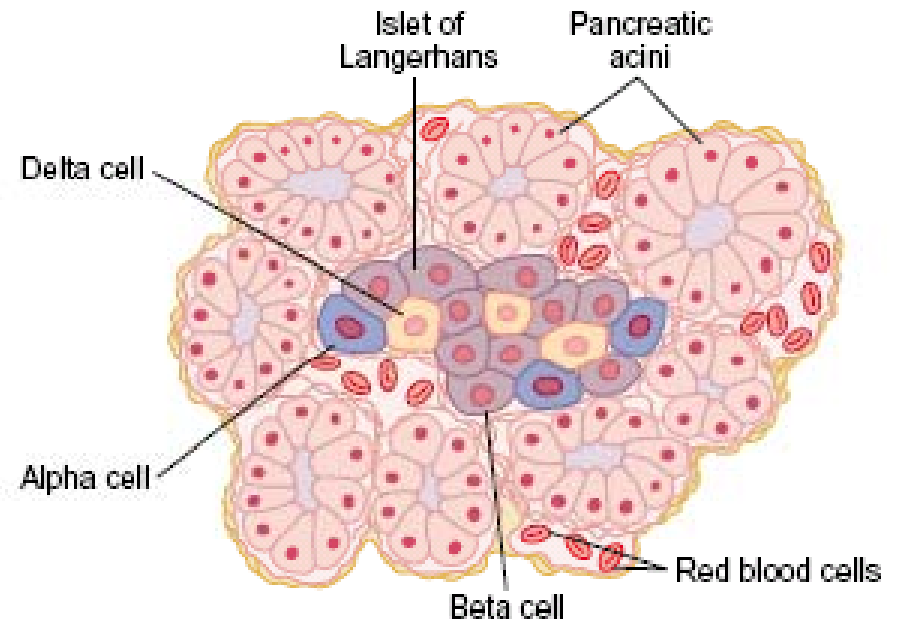
### ■ îlots de Langerhans

- 1 à 2 millions
- amas cellulaires de 200 – 300  $\mu\text{m}$
- vascularisation riche
- innervation sympathique et parasympathique



## ■ 4 types cellulaires :

- cellules  $\alpha$  : 30 % des cellules, périphérie des îlots  
→ glucagon
- cellules  $\beta$  : 60 % des cellules, centre des îlots  
→ insuline et amyline
- cellules  $\delta$  : 10 % des cellules, périphérie des îlots  
→ somatostatine
- cellules F ou PP: périphérie des îlots  
→ polypeptide pancréatique



## ■ → influences paracrines réciproques



## ■ III- Etude physiologique

### ■ I- Insuline

- 1- Structure et métabolisme
- 2- Effets de l'insuline
- 3- Régulation de la sécrétion d'insuline

### ■ II- Le glucagon

- 1- Structure et métabolisme
- 2- Effets du glucagon
- 3- Régulation de la sécrétion du glucagon

### ■ III- Mécanismes d'action intimes du glucagon et de l'insuline

### ■ IV- La somatostatine

- 1- Structure et métabolisme
- 2- Effets de la somatostatine
- 3- Régulation de la sécrétion de somatostatine

### ■ V- L'amyline

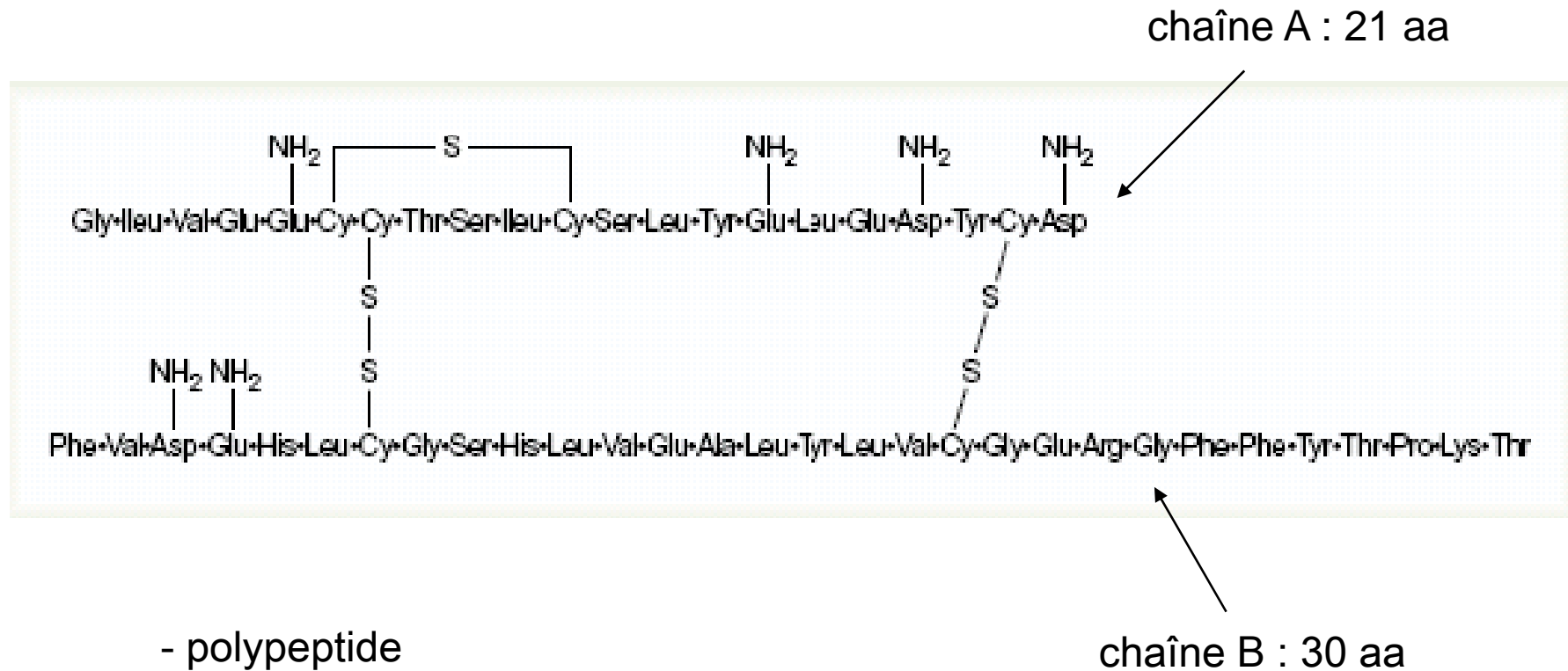
- 1- Structure et métabolisme
- 2- Effets de l'amyline
- 3- Régulation de la sécrétion d'amyline



# I- L'insuline

## ■ I- L'insuline

### □ 1- Structure et métabolisme



- polypeptide
  - PM  $\cong$  6000
- (1922, Collip, Banting, Best)







□ Antigénicité :

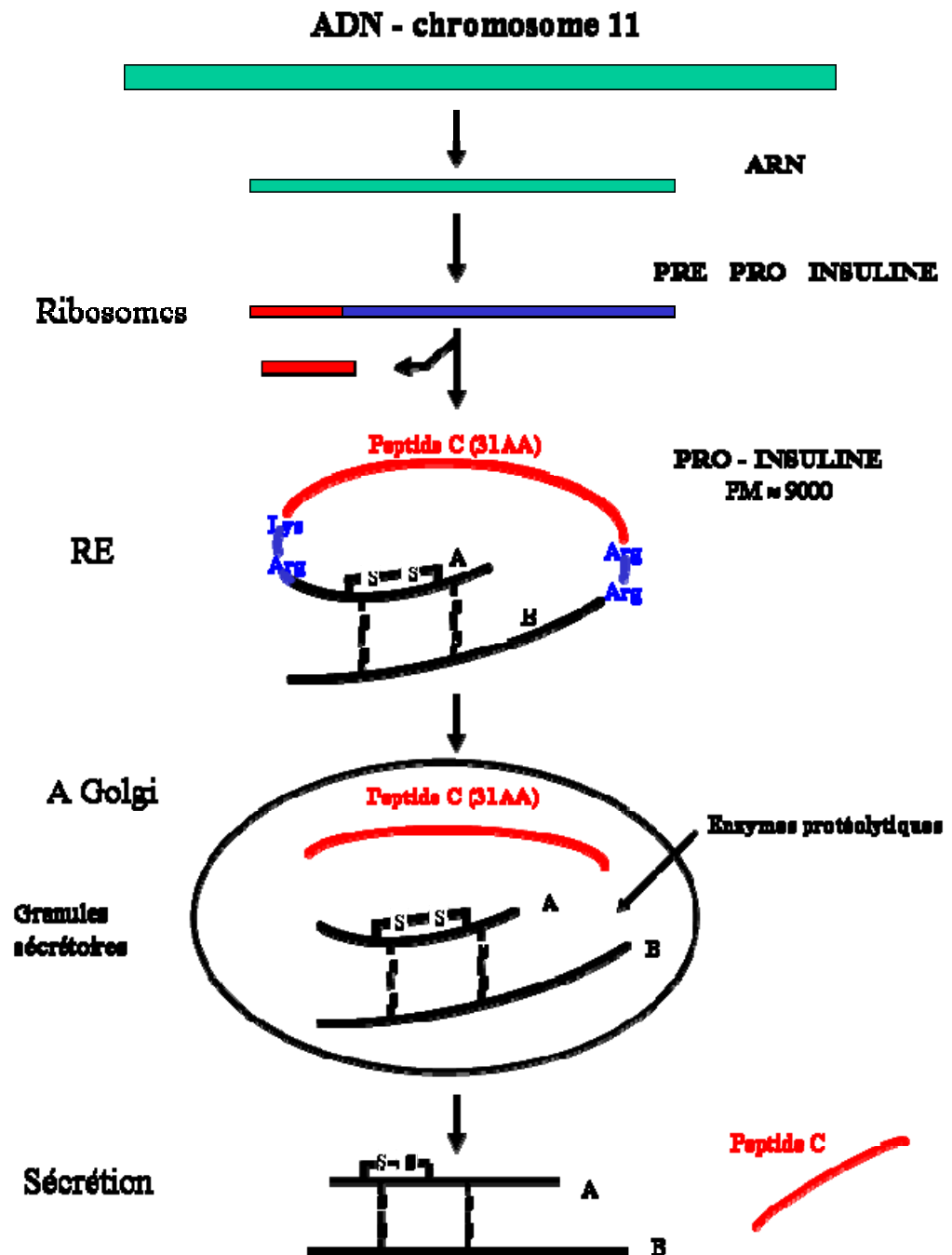
- inconvenients : accidents,  
insulino résistance
- avantages : dosage radioimmunologique,  
anticorps anti-insuline

■ **b- dosage de l'insuline**

- 1 U.I. = 0.04167 mg
- 1 mg → 24 U.I.
- Dosage radioimmunologique : Yalow et Berson (1960)
- Plasma : 10 $\mu$ U/ml

## ■ c- métabolisme de l'insuline

### α. Biosynthèse et sécrétion

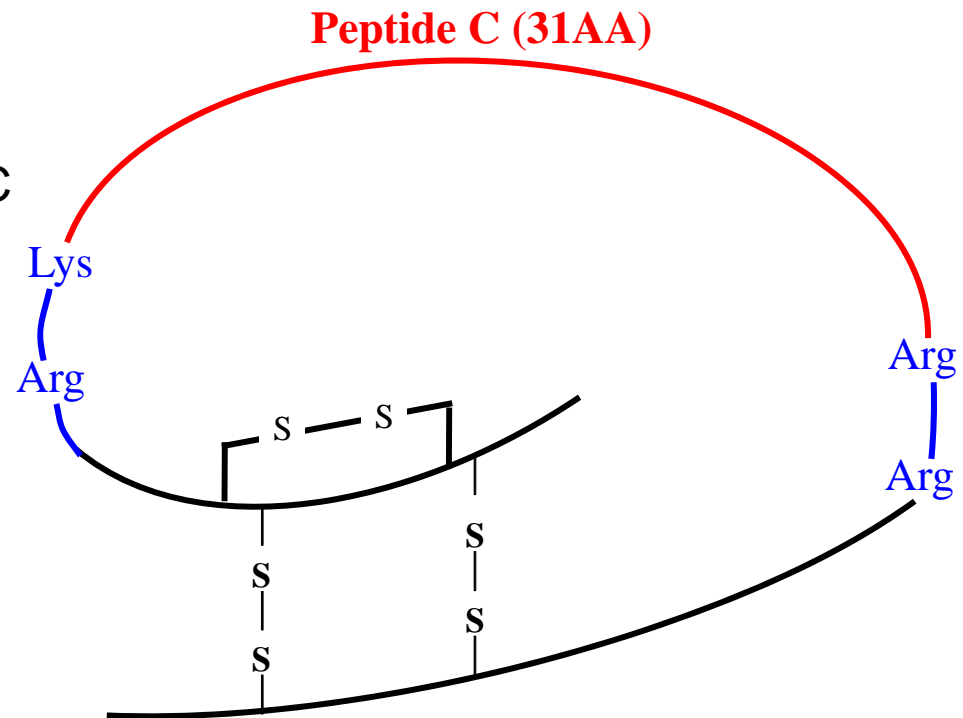


## ■ c- métabolisme de l'insuline

### α. Biosynthèse et sécrétion

proinsuline → insuline  
→ peptide C

**Proinsuline humaine PM ≈ 9000**



pancréas: 100 à 200 UI d'insuline



## ■ c- métabolisme de l'insuline

### β. Catabolisme de l'insuline, du peptide C et de la proinsuline

#### Insuline

- $\frac{1}{2}$  vie courte : 5 min
- 50 % premier passage hépatique
- dégradation rein + tissus cibles

#### peptide C

- peu dégradation hépatique

#### pro-insuline

- < 10% sécrétion insuline
- peu dégradation hépatique



## □ 2- Effets de l'insuline

Trois grands métabolismes :            glucides  
   lipides  
   protéines

### ■ a- méthodes d'étude

in vivo

- injection d'insuline
- diabète expérimental
  - pancréatectomie
  - toxique : alloxane, streptozotocine
  - immunologique : AC anti-insuline

in vitro

- foie isolé perfusé ou cellules hépatiques isolées
- muscle isolé perfusé ou myocytes isolés ou diaphragme isolé
- tissu adipeux ou adipocytes isolés



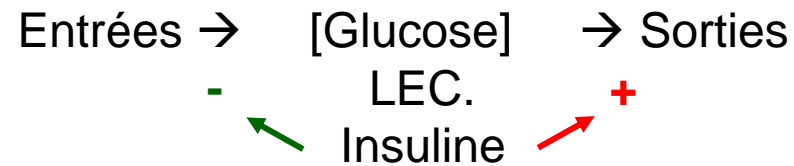
■ **b- effets sur le métabolisme des glucides; Insuline → Horm. hypoglycémiante**

α. Effet de l'injection d'insuline chez l'Homme ou l'Animal :

hypoglycémie insulinique

- glycémie  $\approx 0,7$  g/l → 1er symptômes (sensation de faim, bâillements, irritabilité, pâleur, mydriase, sudation, tachycardie, palpitations)
- glycémie  $< 0,5$  g/l → hypoglycémie sévère (troubles comportement, convulsions, coma)
- aggravation si insuffisance hypophysaire ou surrénale
- def unité internationale: basée sur les effets hypoglycémiants

## β. Mécanisme de l'hypoglycémie



## γ. Nature des entrées et des sorties de glucose sanguin.

### Effets de l'insuline

#### ■ **Entrées de glucose :**

- glucides alimentaires
- libération de glucose par le foie
  - glycoléolyse
  - gluconéogenèse (ou néoglucogenèse)

#### ■ **Sorties de glucose :** utilisation par les tissus :

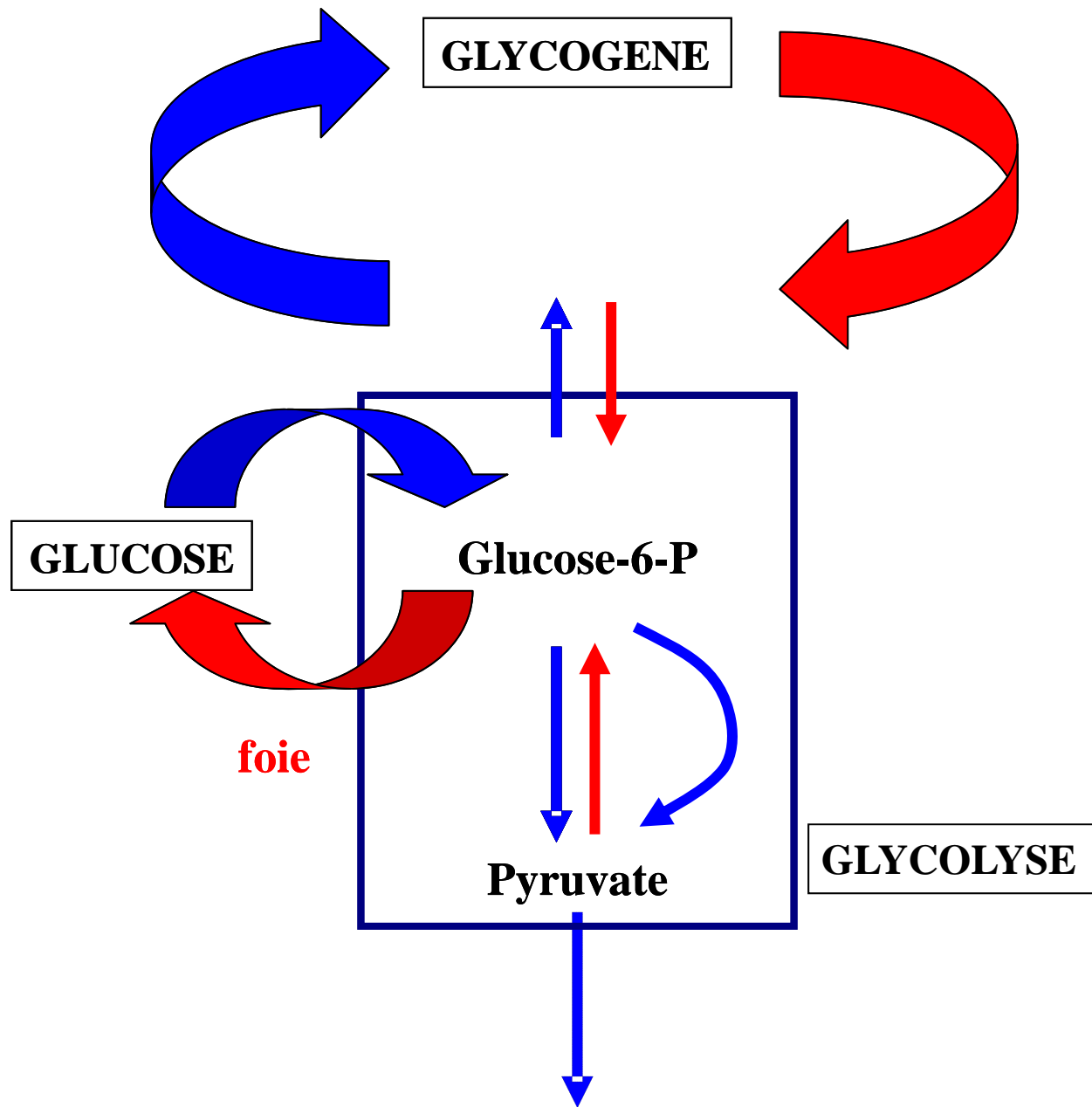
- stockage
  - glucides (glycogène) → foie, muscle
  - après transformation, stockage sous forme de lipides
- dégradation → énergie, lactate, alanine



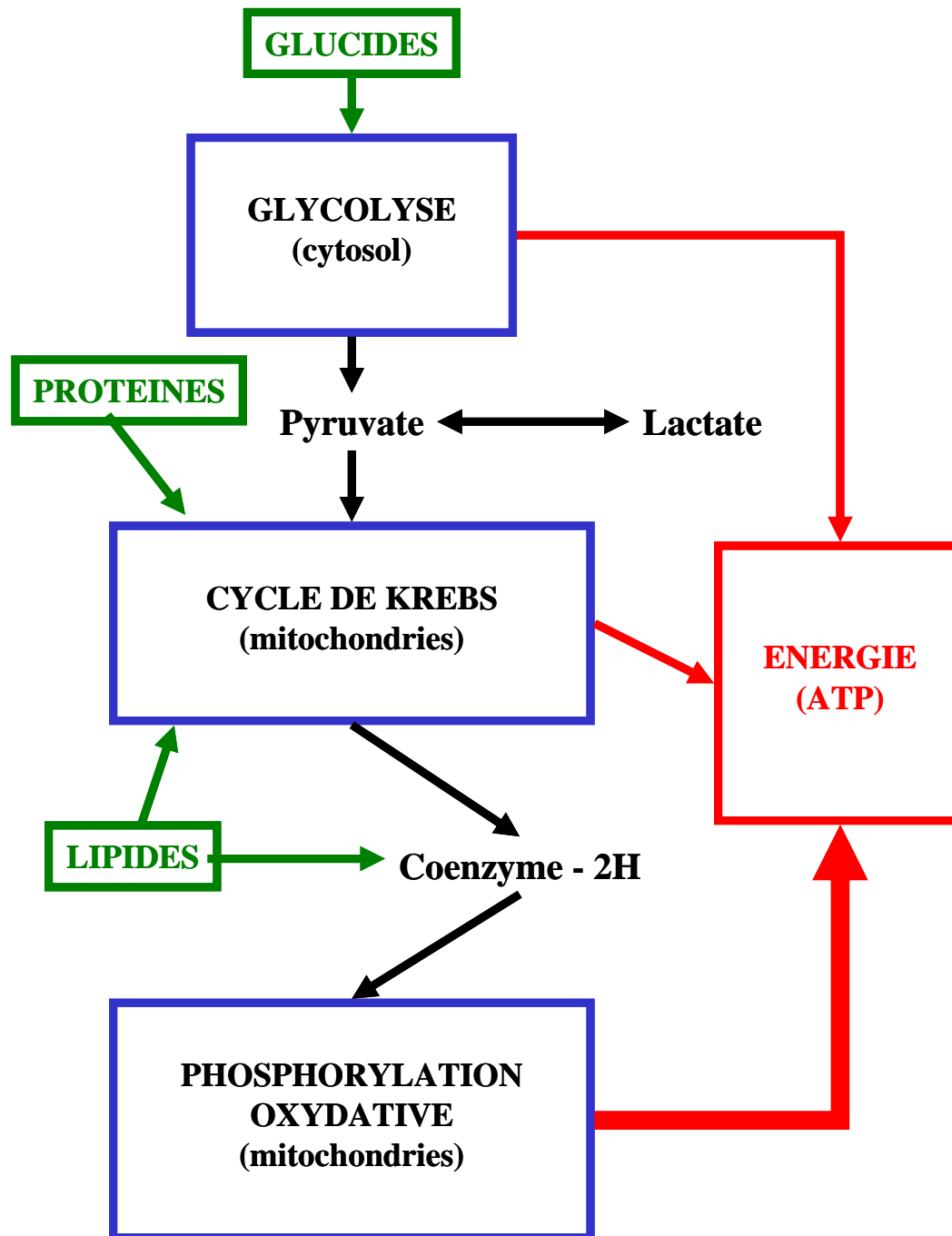
## δ. Rappel sur la biochimie des glucides dans les tissus cibles de l'insuline

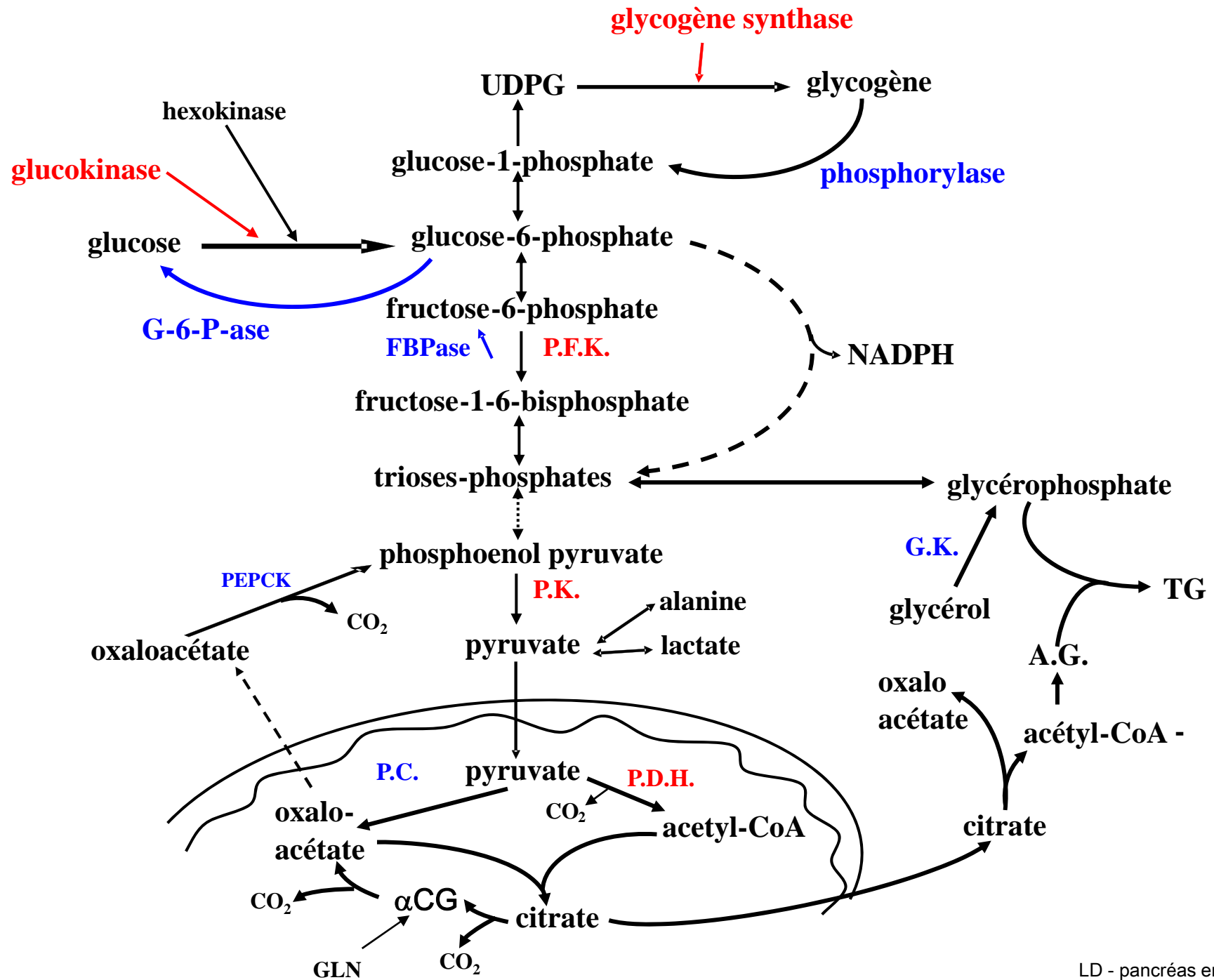
- les transporteurs du glucose
  - transporteurs → diffusion facilitée du glucose (GLUT)
    - GLUT 4 :
      - muscle, tissu adipeux, autres tissus
      - stimulé par insuline (augmentation du nombre par stimulation insertion membranaire)
    - GLUT 2 :
      - senseur du glucose dans les cellules  $\beta$  du pancréas
      - foie
- voies d'utilisation du glucose
- voies biochimiques aboutissant à la libération de glucose













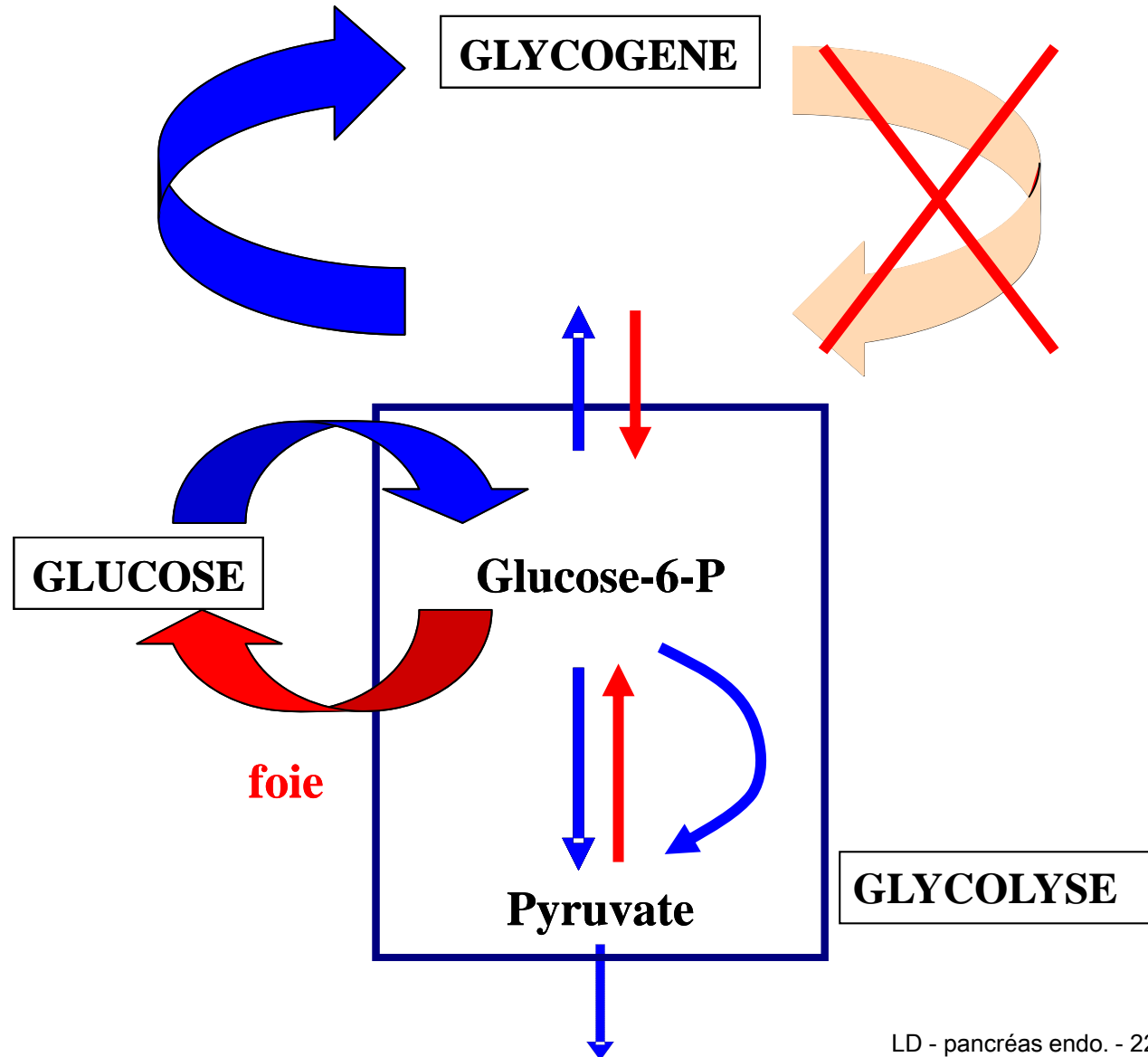
## δ. Rappel sur la biochimie des glucides dans les tissus cibles de l'insuline

- les transporteurs du glucose
- voies d'utilisation du glucose
- voies biochimiques aboutissant à la libération de glucose
  - glycogénolyse hépatique : à jeun → 75% du glucose libéré par le foie (G<sub>6</sub>PDase)
  - gluconéogenèse :
    - foie : a jeun → 25% du glucose libéré par le foie
    - rein : exceptionnel
    - substrats : lactate, pyruvate, glycérol, acides aminés glucogéniques: (alanine, glutamine)
- glycogénolyse musculaire (pas de G<sub>6</sub>PDase)  
→ CO<sub>2</sub>, lactate, alanine

## Syndrome de Mc Ardle: glycogénose par déficit en myophosphorylase

-accumulation de glycogène dans les muscles

-intolérance à effort





## ε. Effets de l'insuline sur les différentes voies du métabolisme des glucides

### **au niveau du foie**

- transporteur : pas d'action, diffusion selon gradient concentration
  
- actions stimulantes :
  - glycolyse
  - glycogénogenèse
  
- actions inhibitrices :
  - gluconéogenèse
  - glycogénolyse



## □ au niveau du muscle et tissu adipeux

### ■ actions stimulantes

- transport du glucose (GLUT 4) : insertion de GLUT 4  
→ ↗  $V_{max}$  : x 10 ou 20 fois)
- stimulation de la glycolyse
  - muscle : ↗ production  $CO_2$  – ↗ lactate
  - tissu adipeux : ↗  $CO_2$  -lipides
- stimulation glycogénogenèse : muscle

### ■ actions inhibitrices

- glycogénolyse : muscle



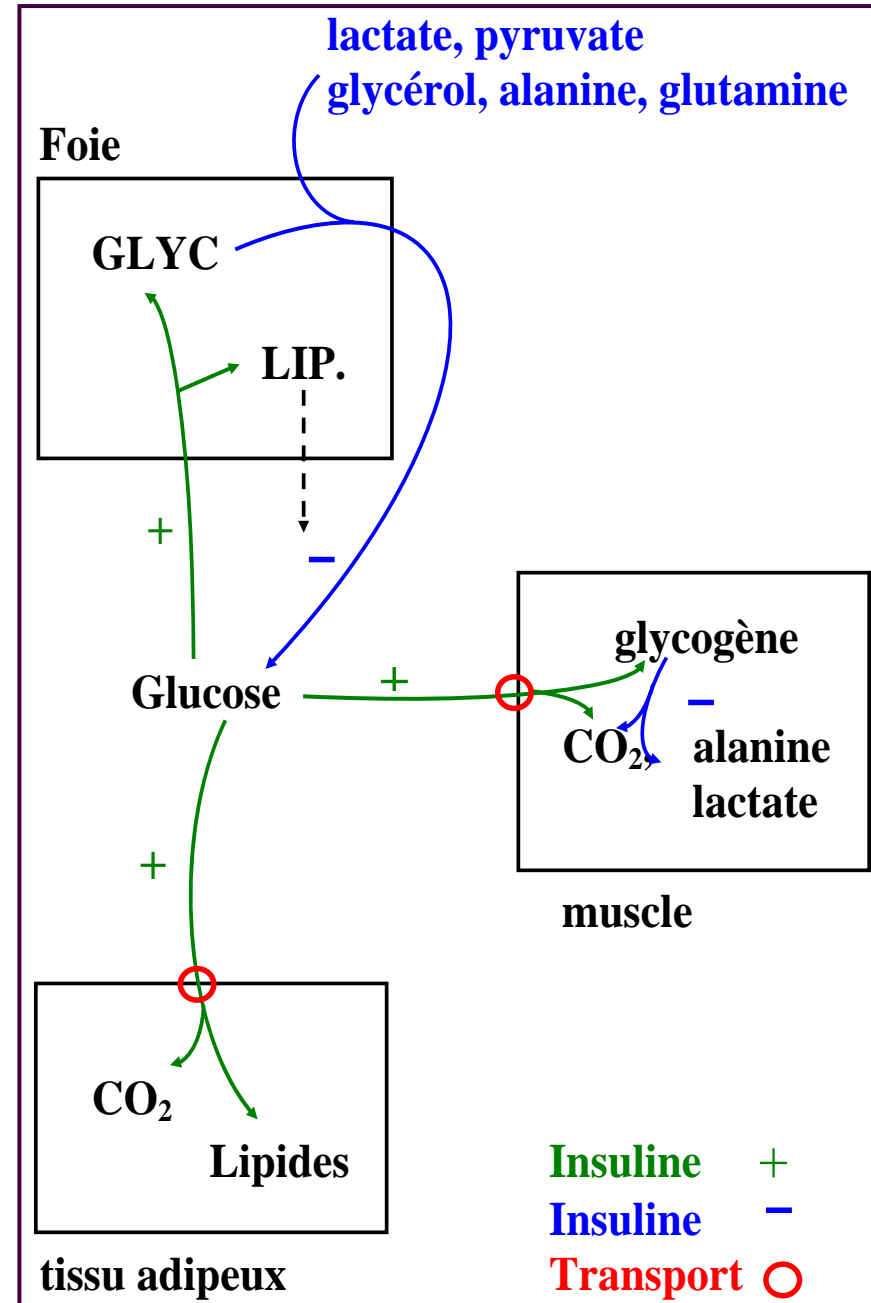
□ Résumé :

effets sur les 3 tissus

de l'insuline

Rôle anabolisant →

mise en réserve des glucides





## Rôle « tampon » du foie

- Période de Jeûne : libération de glucose par le foie
  - libération de glucose : 25 g en 3 heures
    - 75% glycogénolyse
    - 25% néoglucogenèse
  - utilisation de glucose : 25 g en 3 heures
    - cerveau 18g
    - GR 7 g



## Rôle « tampon » du foie

- Repas : 100 g de glucose

- 55 g captés par le foie

- glycogène
    - TG

- 45 g passent dans la circulation

- 5 g secteur extra-cellulaire
    - 40 g tissus
      - 25 g : cerveau et GR
      - 15 g : tissu adipeux et muscles

# Les réserves en glucides

## GLUCIDES

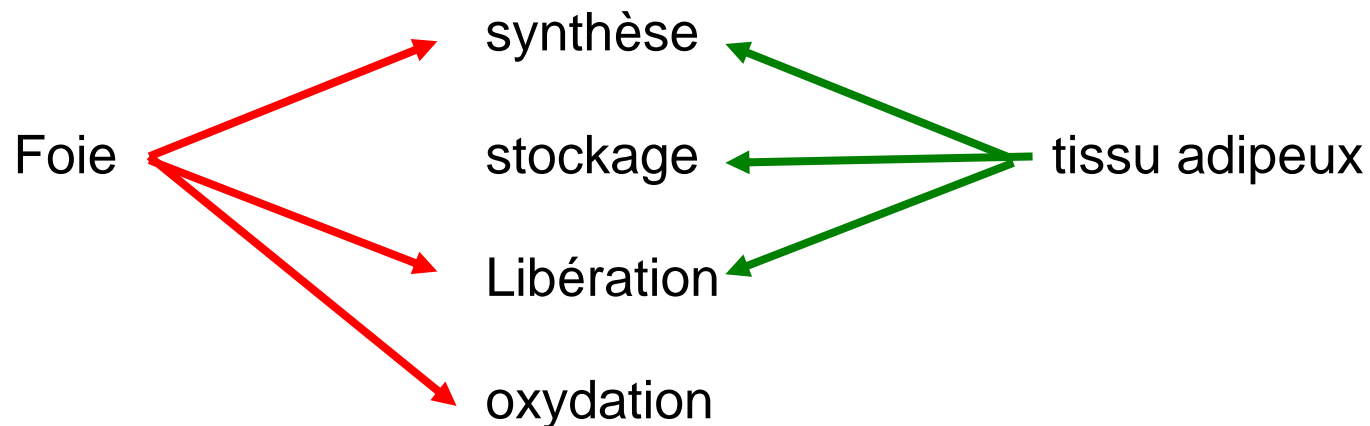
<b>Foie</b> (1,8 kg) : glycogène (4-5%)	90 – 100 g
<b>Muscle</b> (28 kg) : glycogène (1%)	280 g
<b>LEC</b> : glucose (1 g/l x 10 litres)	10 g
	<hr/>
	≈ 400 g

$$400 \text{ g} \times 4 \text{ kCal/g} = 1600 \text{ kCal}$$

→ soit réserves énergétiques < 1 jour

## ■ c- effets de l'insuline sur le métabolisme des lipides

### ■ α. Rappels physiologiques et biochimiques sur le métabolisme des lipides



#### □ tissu adipeux

- synthèse, stockage, libération des lipides (pas d'oxydation)

#### □ foie

- synthèse, libération, oxydation des lipides  
(pas stockage dans conditions normales)



# Les réserves en lipides

- ***Tissu adipeux : 10 à 30 % du poids corporel***

Soit pour un homme de 70 kg entre 7 et 21 kg

Pour 10 kg :  $10\,000\text{g} \times 9\text{ kCal/g} = 90\,000\text{ kCal}$

Consommation moyenne de 2000 kCal/j

→ réserves pour 45 jours

- tissu adipeux = principale réserve d'énergie
  - masse importante
  - forte concentration en lipides
  - haute valeur énergétique des lipides



- **1. métabolisme des lipides au niveau du tissu adipeux**

Entrées → [TG tissu adipeux] → Sorties

↳ perpétuel renouvellement

- nature des entrées de TG au niveau du tissu adipeux :

- 3 processus :

- a. lipogenèse

- b. estérification des AG libérés par la lipoprotéine lipase

- c. réestérification des AG libérés dans le tissu adipeux par lipolyse



□ **a. lipogenèse**

dépend de la présence de glucose:

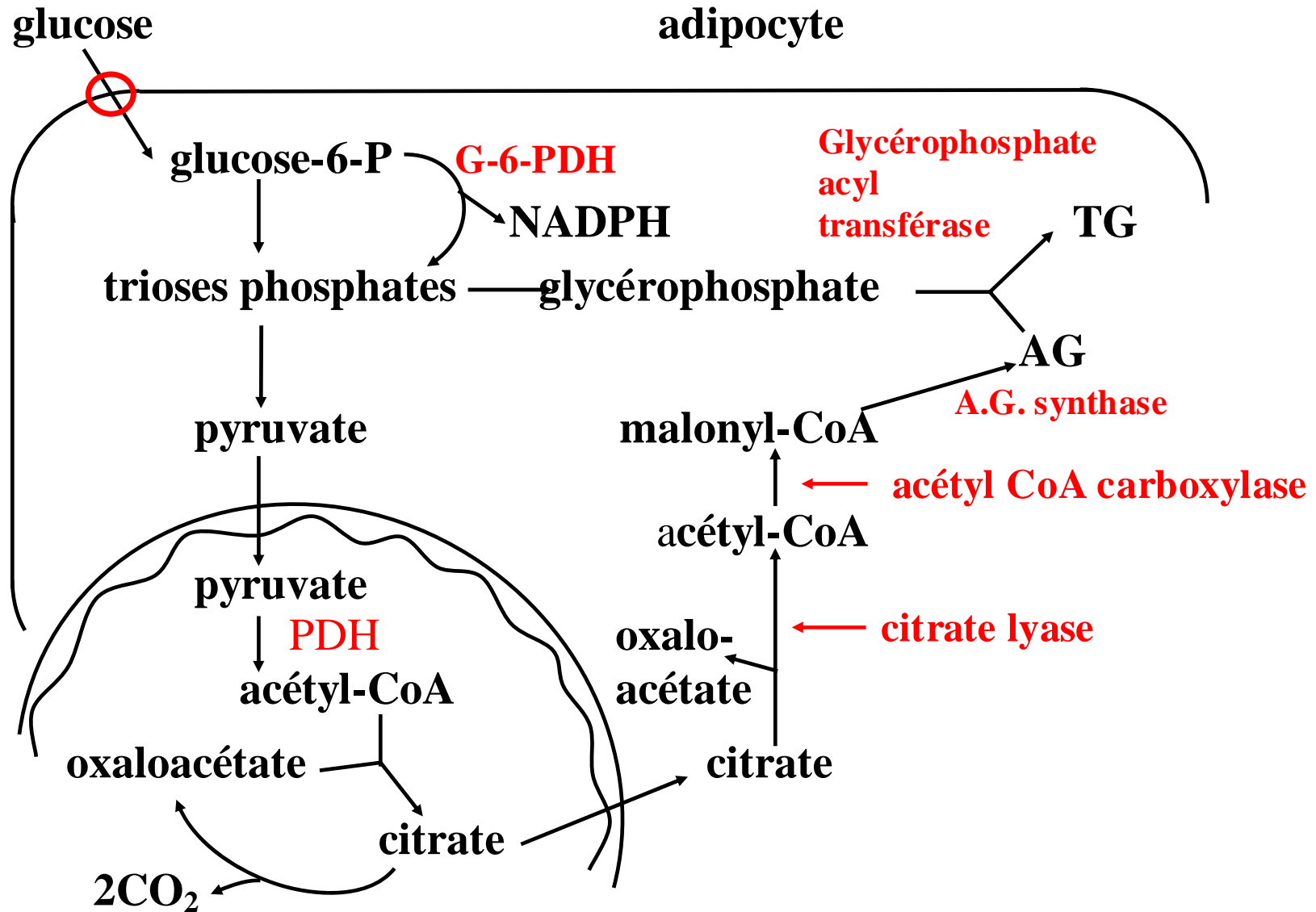
→ synthèse de glycérophosphate

→ synthèse des acides gras

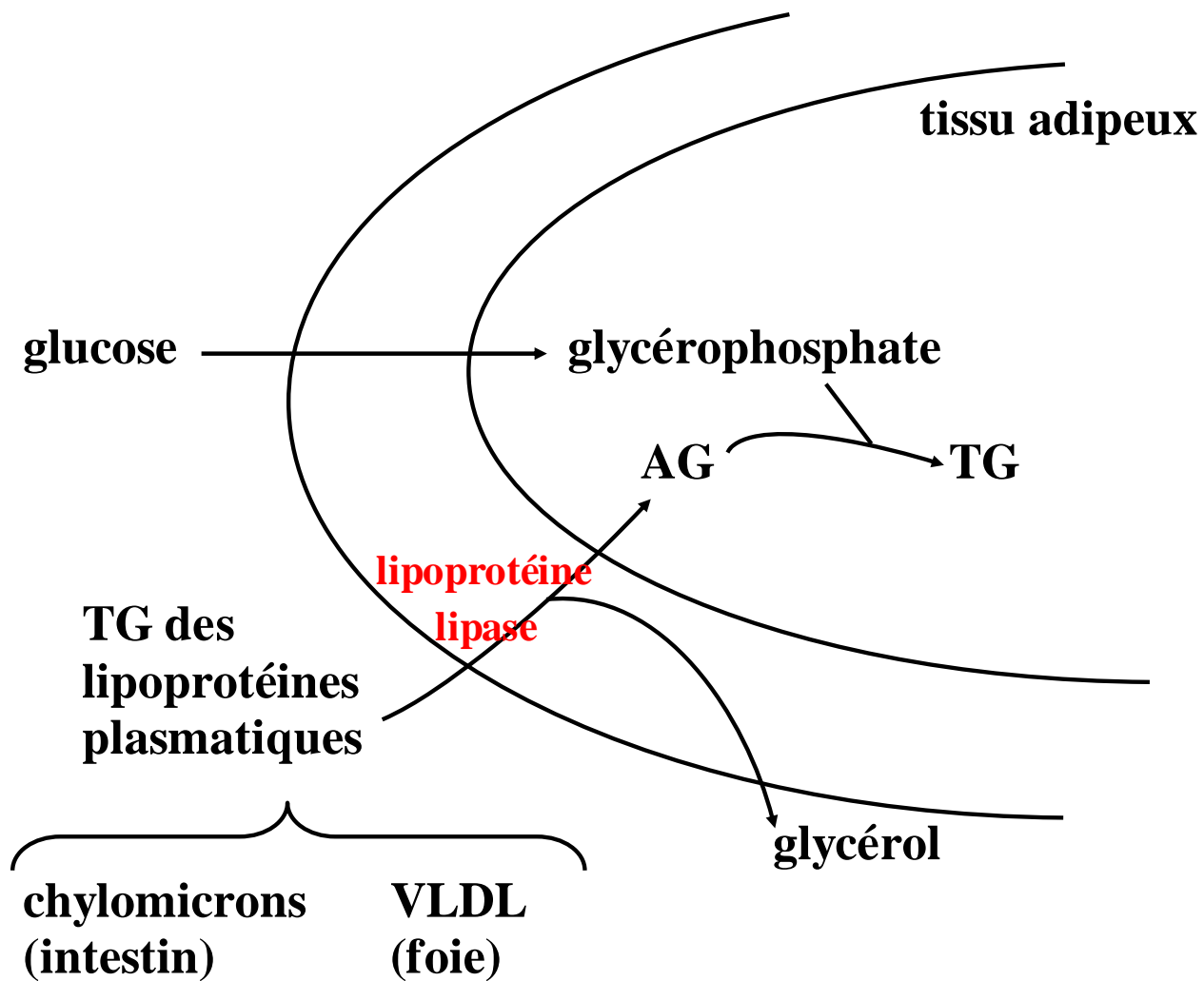
} → estérification → TG



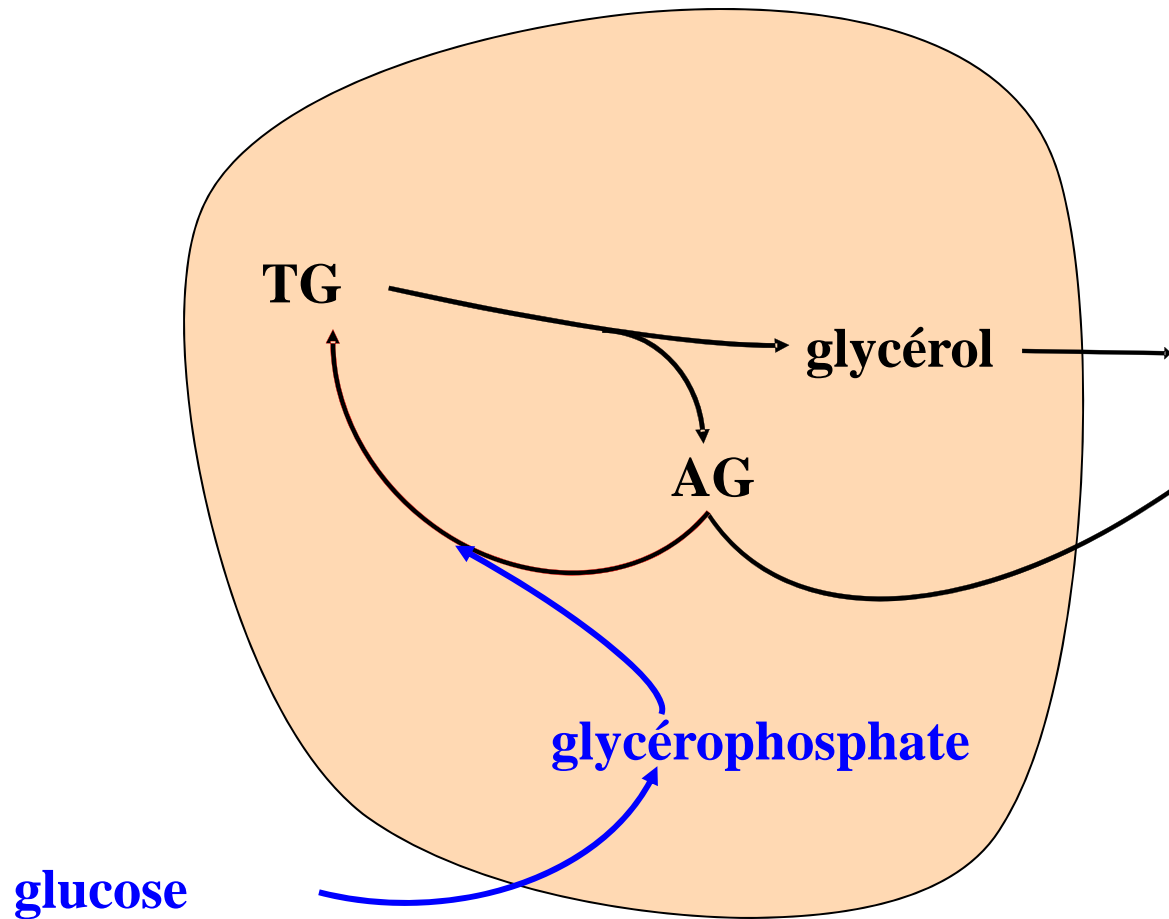
□ a. lipogenèse



□ b. estérification des AG libérés par la lipoprotéine lipase



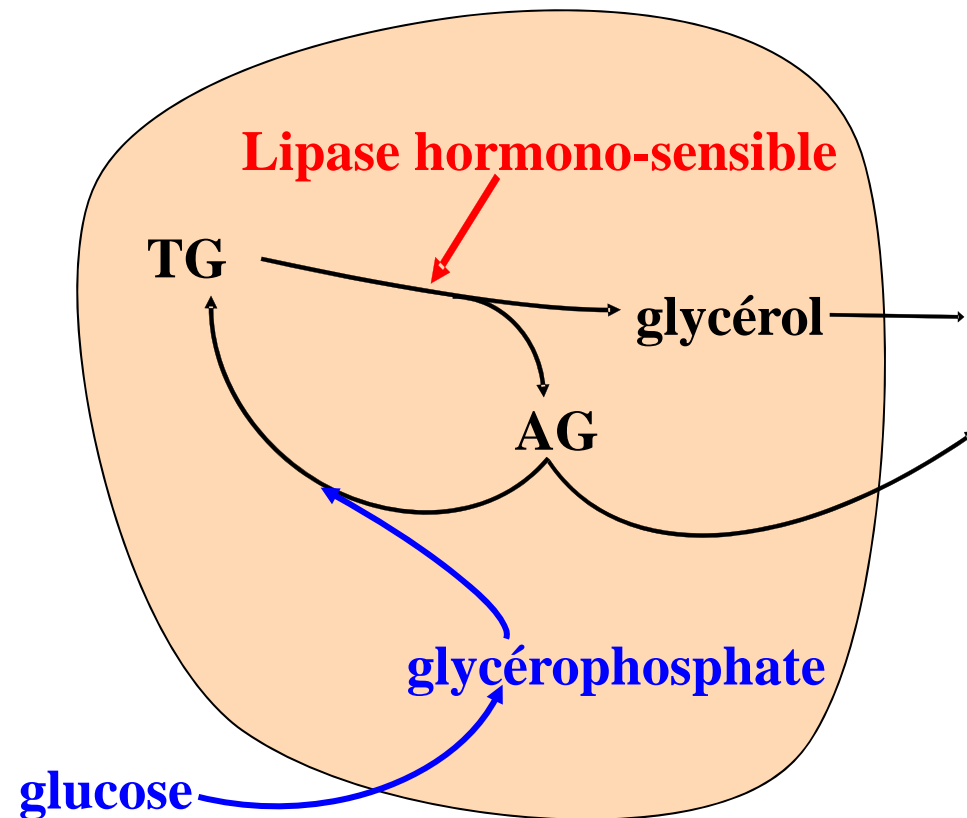
- c. réestérification des AG libérés dans le tissu adipeux par lipolyse



## ■ 1. métabolisme des lipides au niveau du tissu adipeux

- nature des sorties de TG au niveau du tissu adipeux :

**lipolyse** = hydrolyse des TG  
(lipase hormono-sensible)



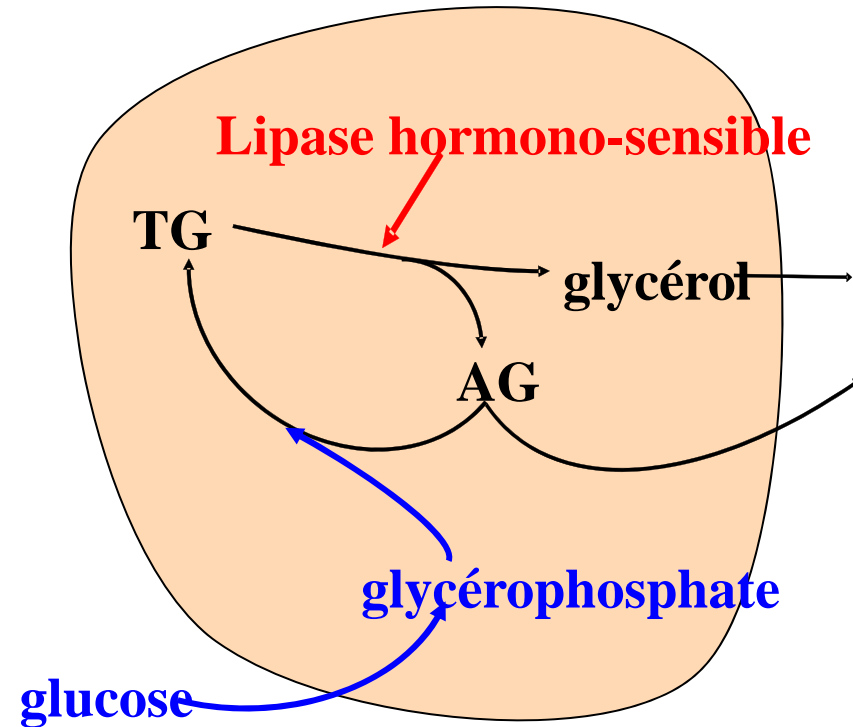
□ devenir des produits de la lipolyse :

- Glycérol

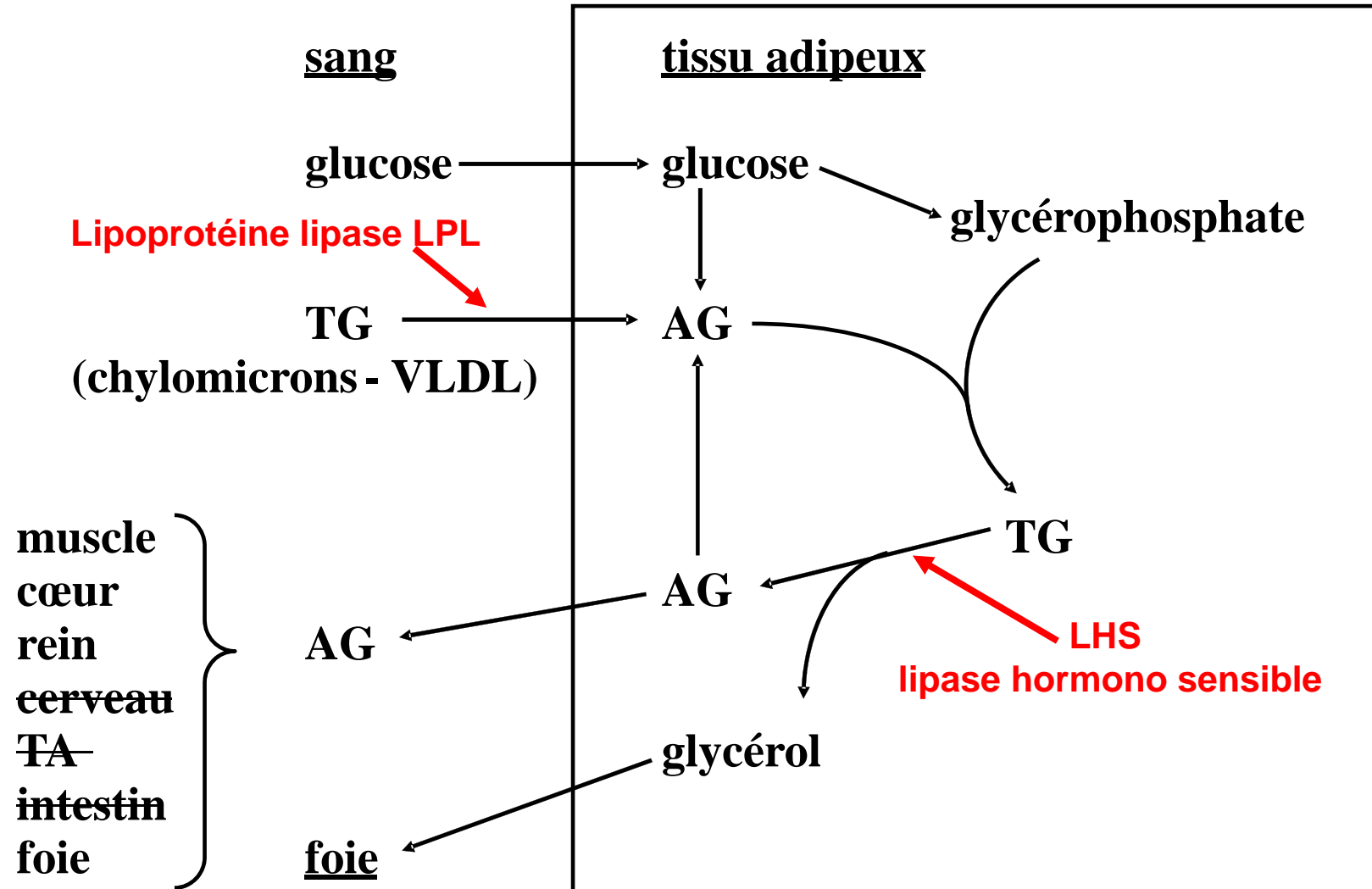
- foie

- AG

- réestérification,
- passage dans le sang et utilisation par d'autres tissus :
  - muscle, cœur, rein ( $\beta$  oxydation  $\rightarrow$   $\text{CO}_2$ )
  - foie surtout
  - **mais pas** par cerveau, intestin, tissu adipeux



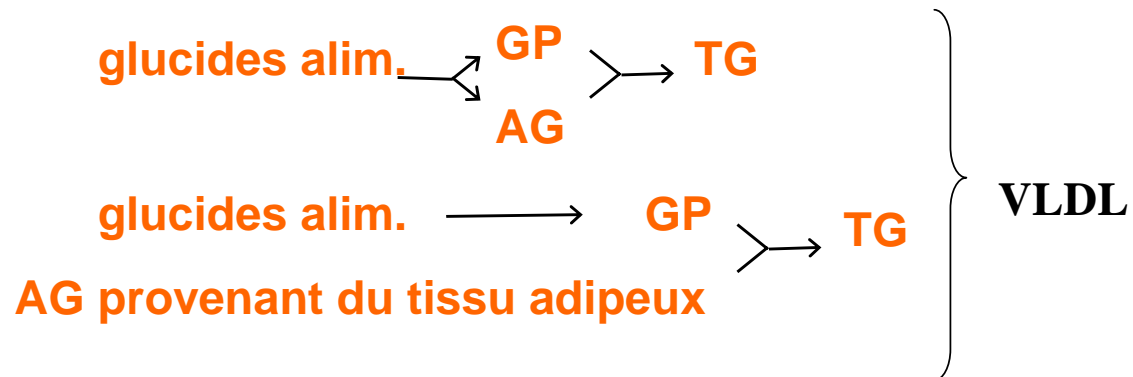
■ *Schéma* général du métabolisme des TG au niveau du tissu adipeux



## □ 2. métabolisme des lipides au niveau du foie

synthèse , dégradation (oxydation), libération

### ■ synthèse des TG par le foie :



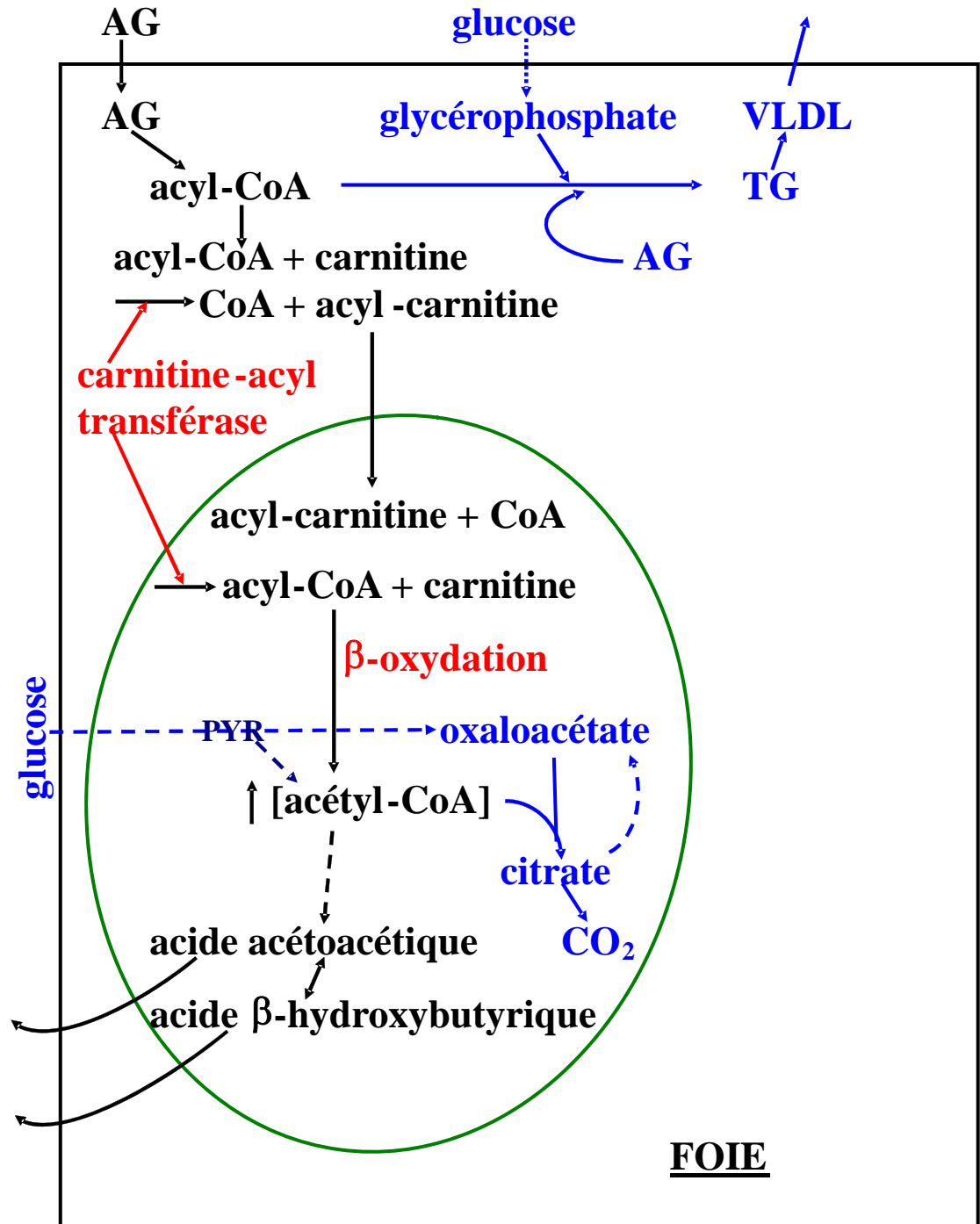
synthèse de TG fonction de la quantité de glucose disponible (GP)

### ■ utilisation par le foie des acides gras libérés par le tissu adipeux

captage fonction de la concentration en AG

**devenir des AG captés :**

- estérification → TG (si GP)
- oxydation :
  - totale → CO<sub>2</sub>
  - partielle → libération de corps cétoniques = cétogénèse

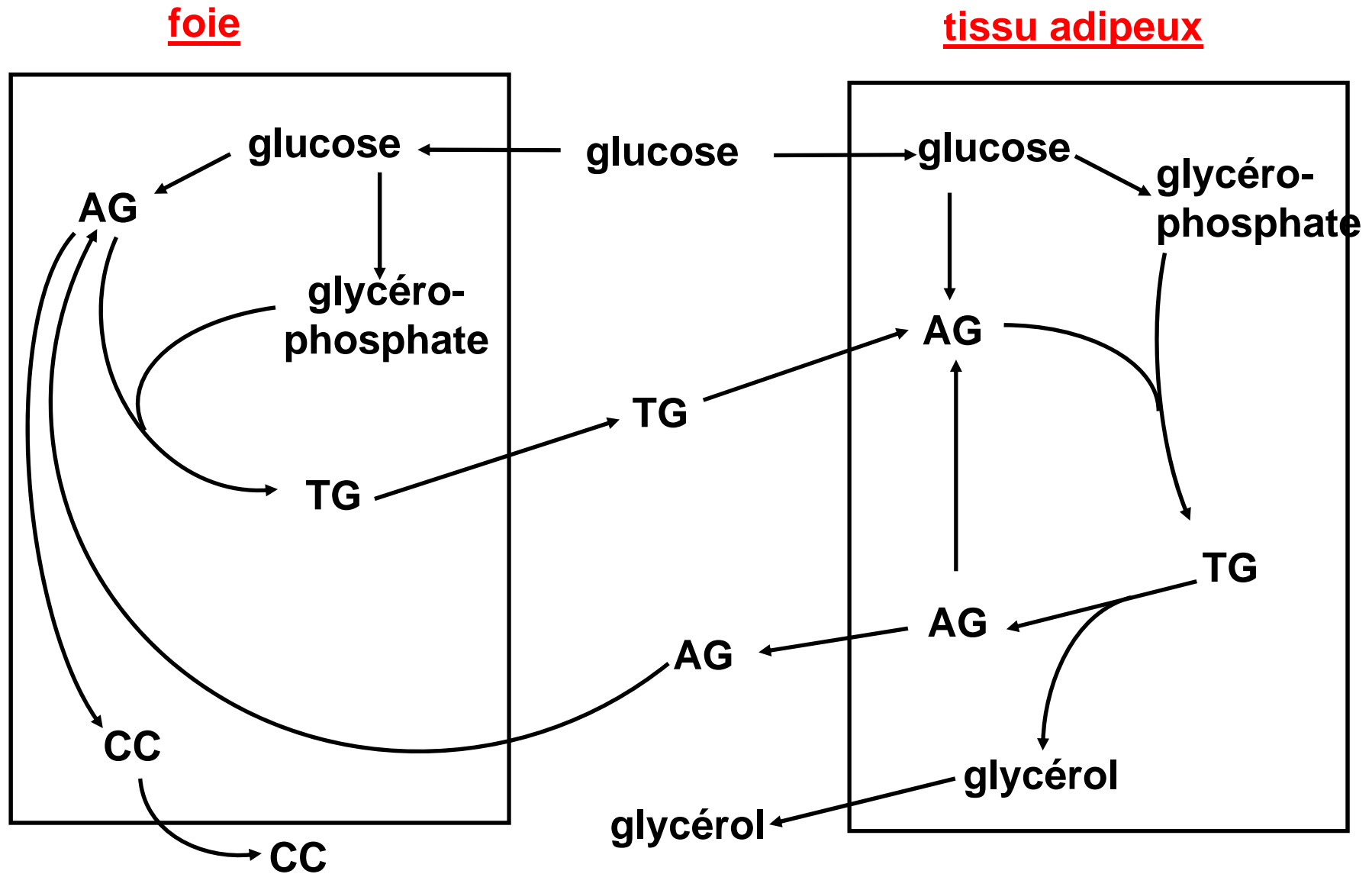






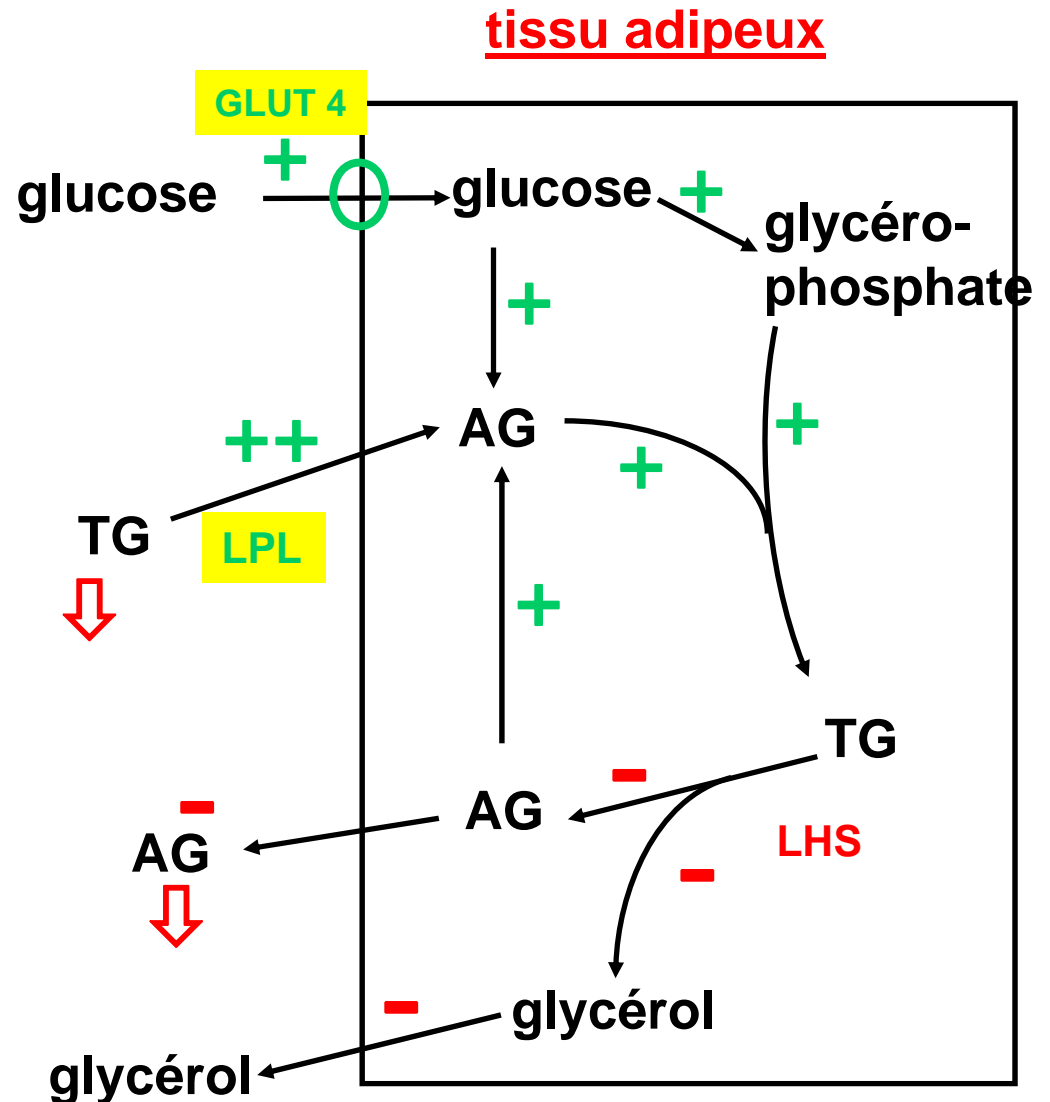
- le foie est le seul organe à former des corps cétoniques (pas utilisation)
  
- utilisation des corps cétoniques par : cerveau, muscle, rein, cœur, intestin
  - cétonémie normale < 0,2 mM
  - après 2 à 3 jours de jeûne → cétose : 2-3 mM
  - jeûne prolongé : acidocétose (> 7-8 mM) et cétonurie

# Schéma général du métabolisme des lipides dans le Tissu Adipeux et Foie



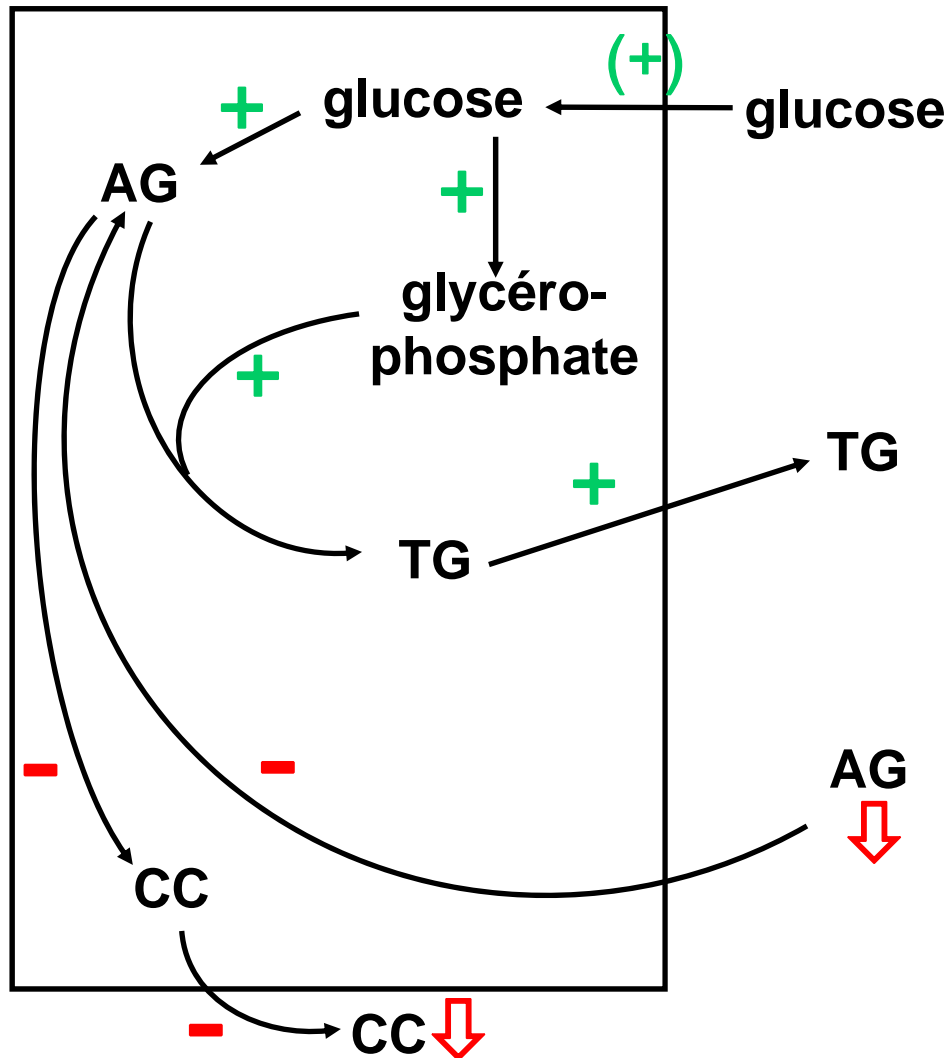
# β. Effets de l'insuline *au niveau du tissu adipeux, l'insuline :*

- stimule la mise en réserve des TG
  - stimule le transport du glucose (GLUT 4)
  - stimule la glycolyse, la lipogénèse
  - stimule la lipoprotéine lipase
  
- inhibe la lipolyse : 2 mécanismes :
  - stimule la réestérification des AG formés dans le TA par lipolyse
  - inhibition directe de la lipolyse (doses faibles d'insuline n'affectant pas le transport du glucose)



## β. Effets de l'insuline *au niveau du foie, l'insuline :*

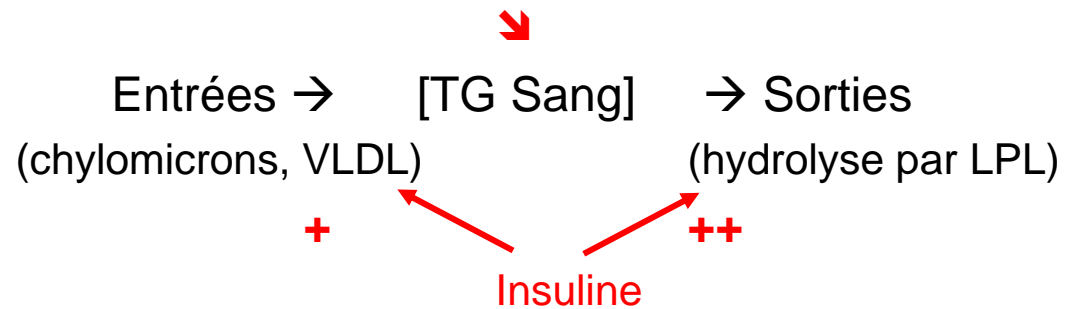
foie



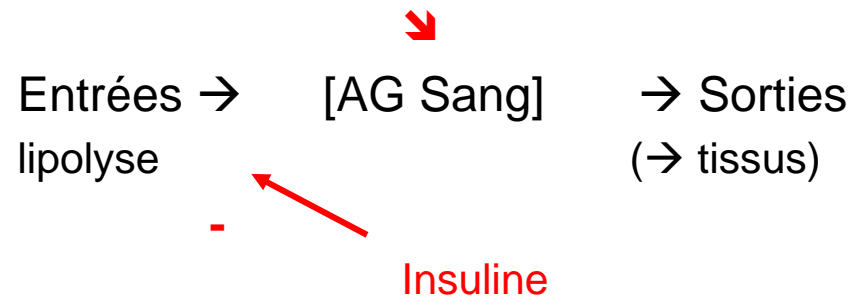
- stimule la lipogenèse, la formation et la libération des TG → VLDL
- inhibe la cétogénèse :
  - en réduisant l'apport d'AG au foie (effet antilipolytique au niveau du tissu adipeux)
  - en stimulant la lipogenèse ⇒ [malonyl-CoA] ↑ ⇒ inhibition de la carnitine acyltransférase

■ **au niveau du sang :**

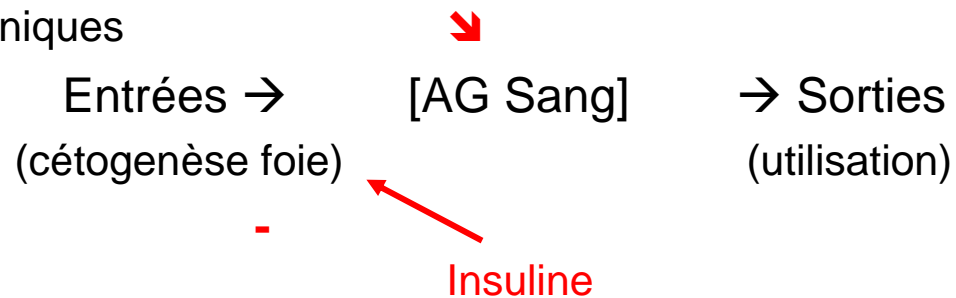
□ TG



□ AGL



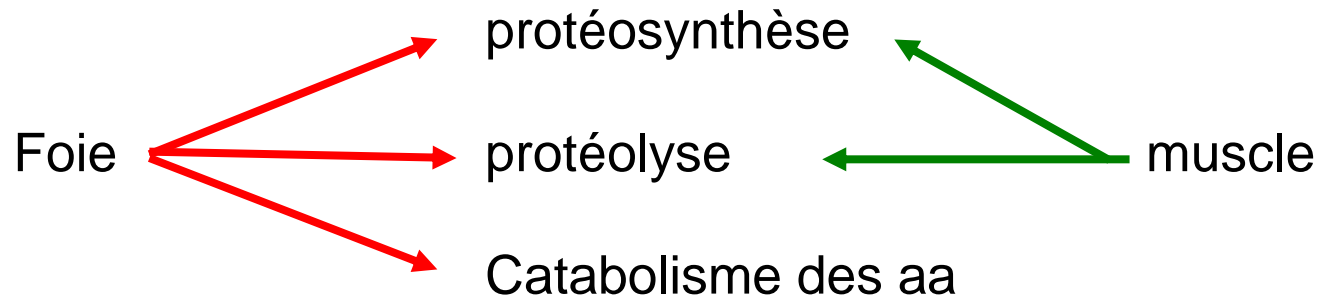
□ Corps cétoniques





## ■ d- effets de l'insuline sur le métabolisme protéique

### α. Rappels physiologiques et biochimiques



## ■ *rôle du muscle*

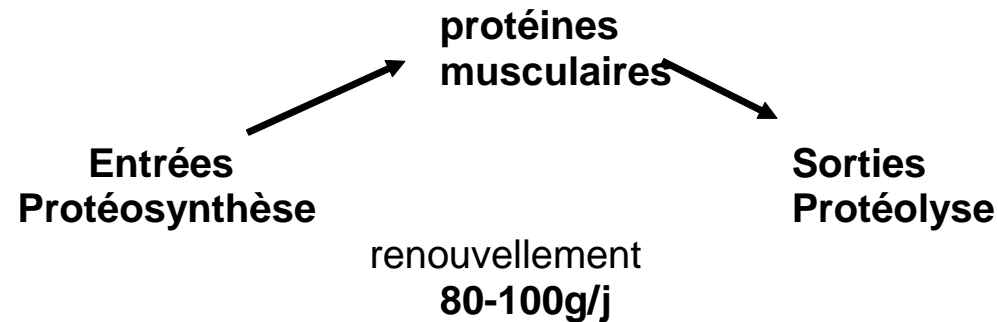
### □ **muscle = réserve de protéines**

- homme de 70 kg → muscles ≈ 40 % soit 28 kg de muscles
- muscle ≈ 20 – 25 % de protéines soit 6 kg de protéines  
 $6000 \text{ g} \times 4 \text{ kCal/g} = 24\,000 \text{ kCal}$   
→ soit réserves énergétiques ≈ 12 jours
- mais réserves protéiques non entièrement mobilisables

## ■ d- effets de l'insuline sur le métabolisme protéique

### ■ *rôle du muscle*

#### Equilibre protéique : perpétuel renouvellement



- équilibre dynamique des protéines musculaires
  - phase post-prandiale (protéosynthèse > protéolyse)
  - phase de jeûne (protéolyse > protéosynthèse)

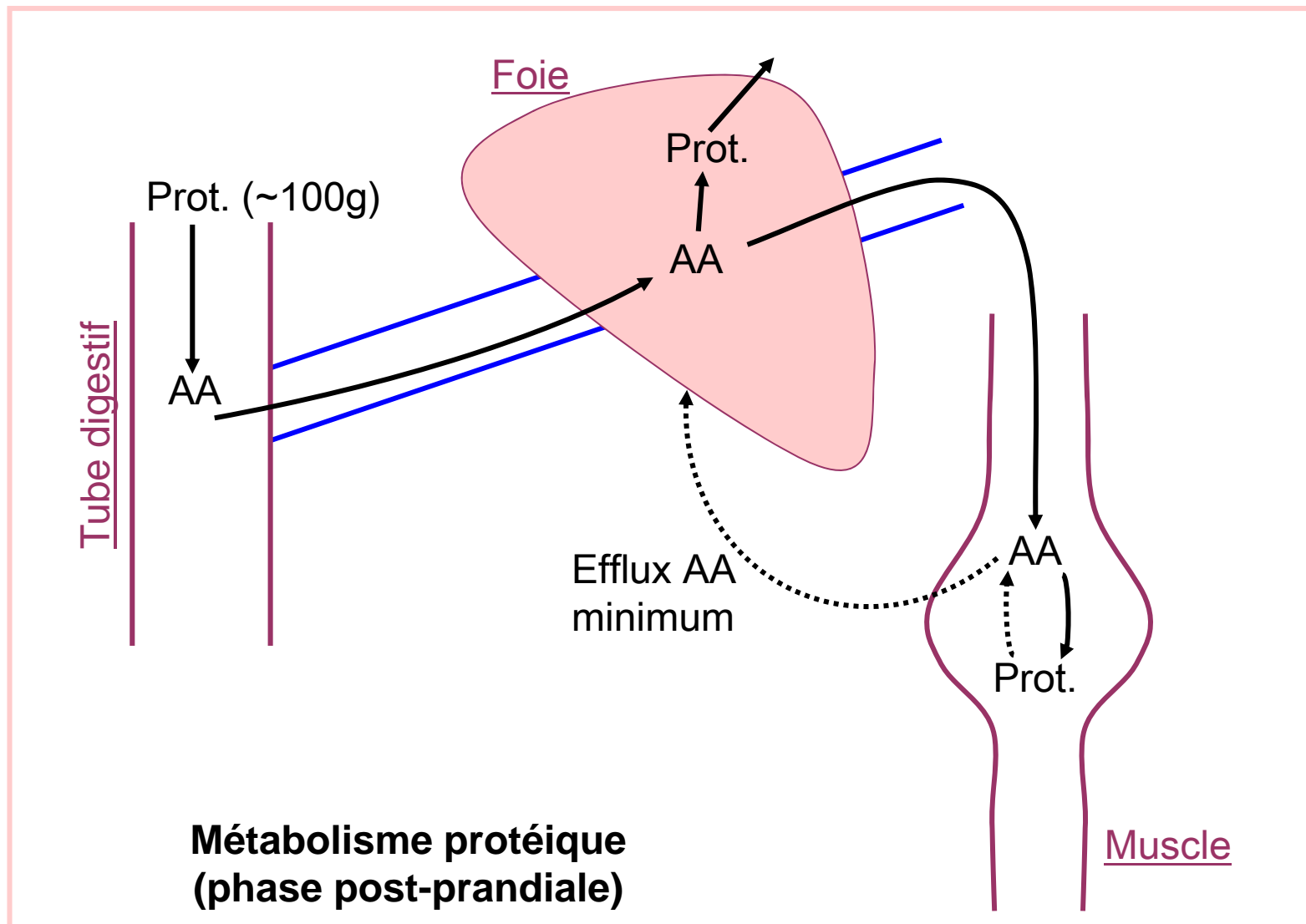
### ■ *rôle du foie*

- phase post-prandiale  
→ protéosynthèse + dégradation des ac. aminés
- phase de jeûne  
→ dégradation des ac. aminés (protéolyse)



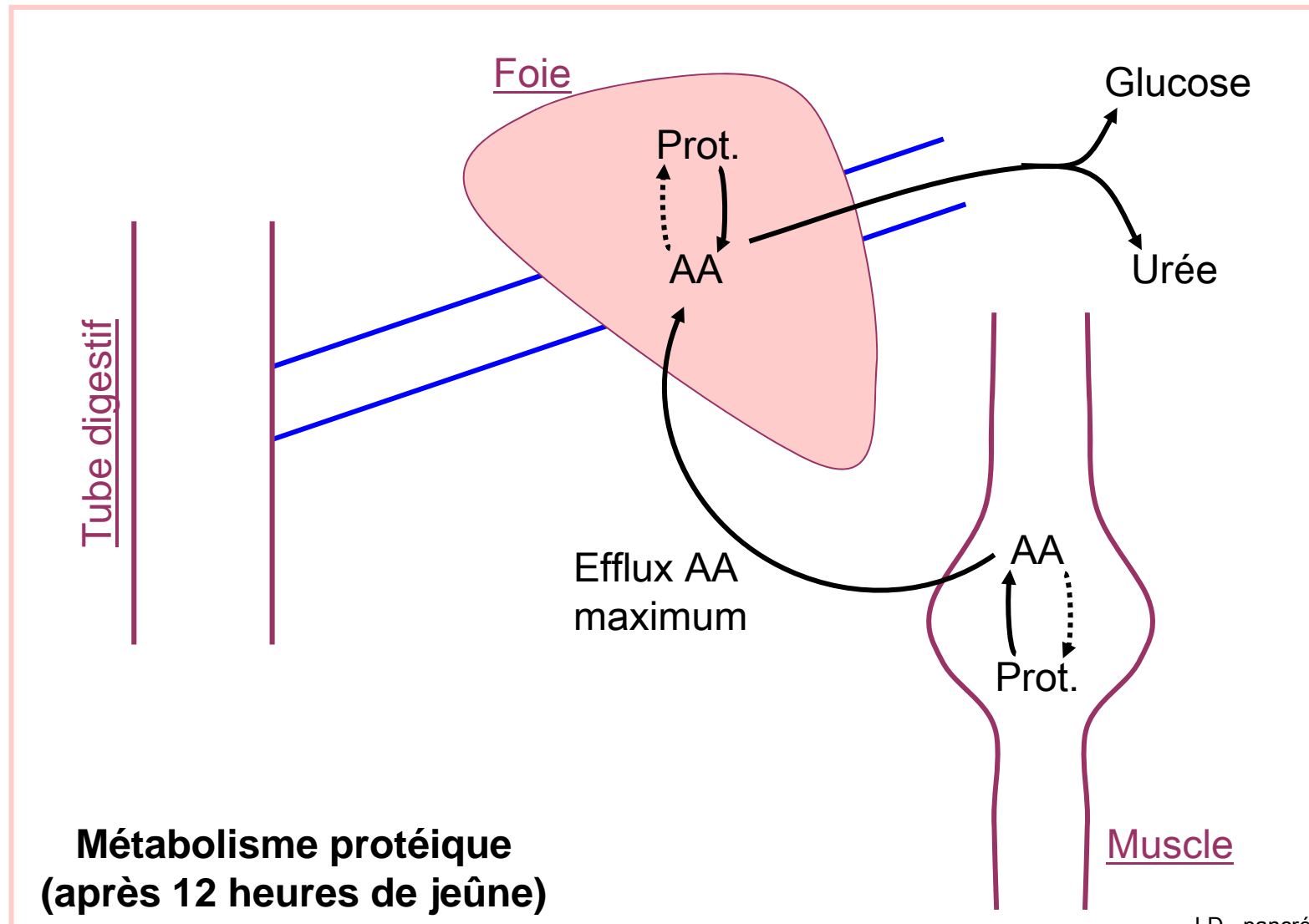
## rôle foie et muscle

- phase post-prandiale → protéosynthèse + dégradation des ac. aminés



## ■ rôle foie et muscle

- phase de jeûne → dégradation des ac. aminés (protéolyse foie et muscle)





- ***bilan global des 24 heures***

- Équilibre azoté : Entrées N = Sorties N

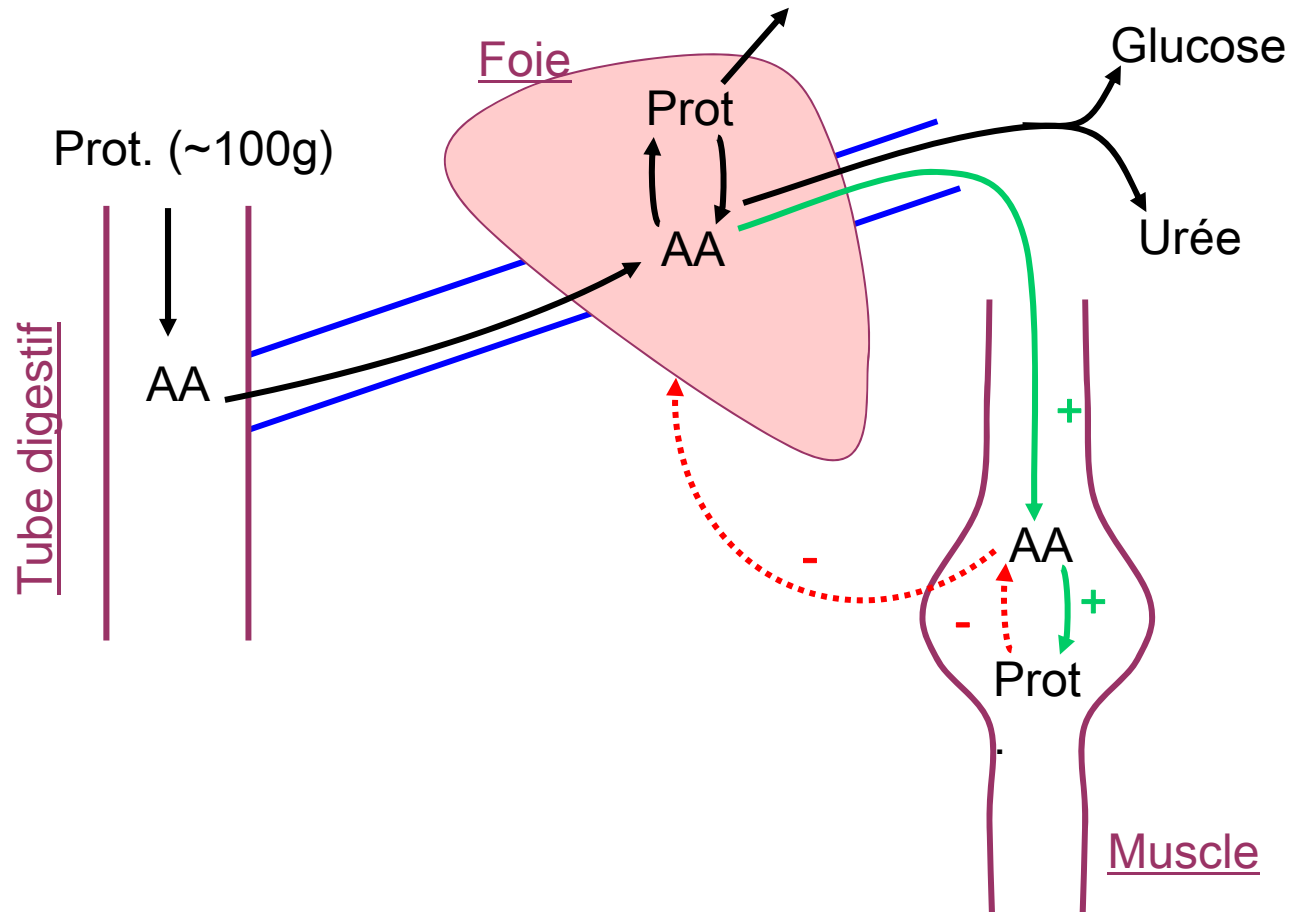
- exemple :

- 1g d'azote → 6,25 g de protéines
- apports 100 g de protéines
- protéines renouvelées 80 à 100 g/j
- élimination 100 g de protéines → 16 g d'azote  
(1 g dans fecès, 15 g dans les urines)

## β. Effets de l'insuline = hormone anabolique protéique

### ■ *au niveau du muscle, l'insuline :*

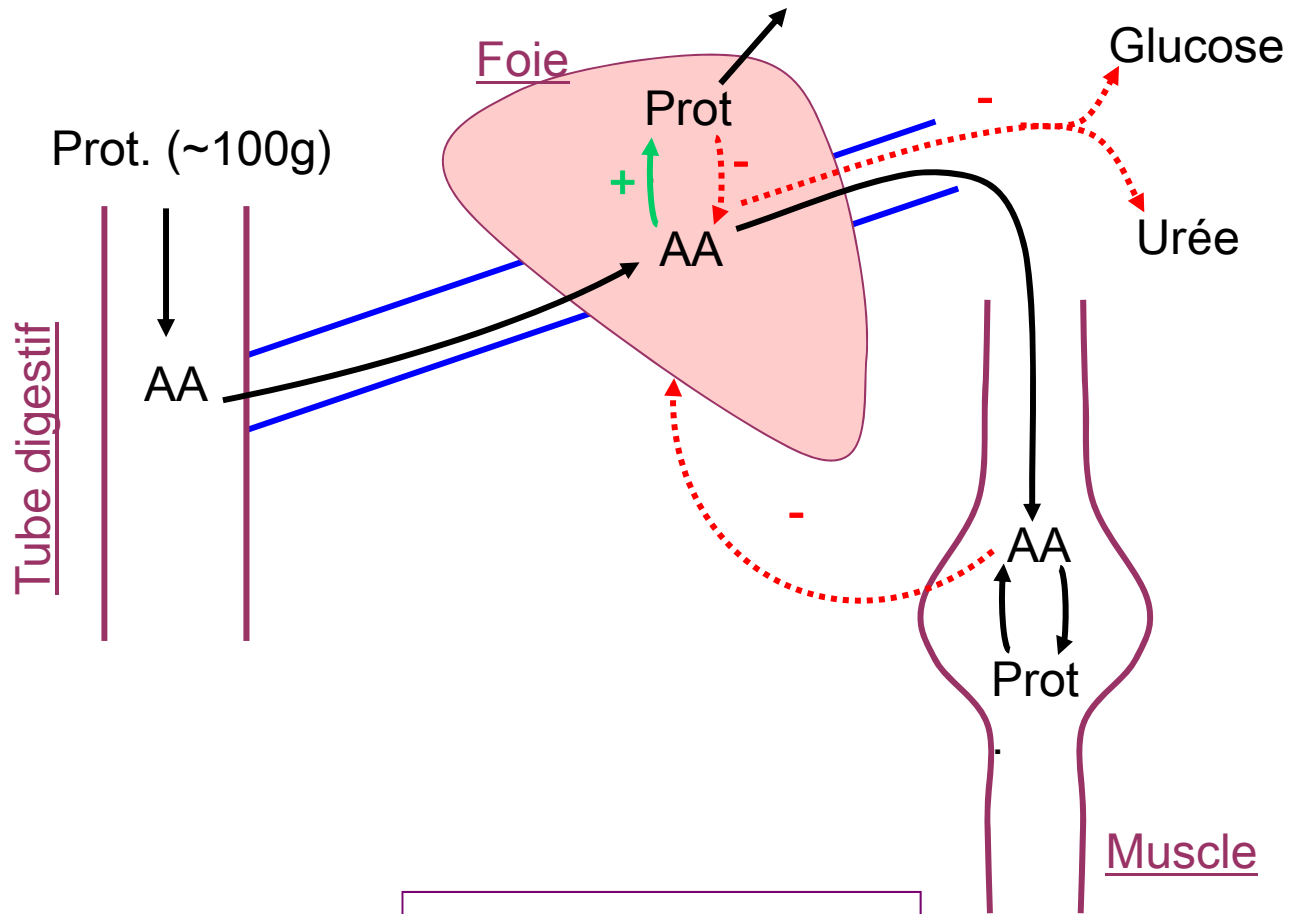
- stimule la protéosynthèse
  - captage ↗
  - synthèse protéique ↗
- inhibe la protéolyse
- réduit donc la libération d'aa



β. Effets de l'insuline = hormone anabolique protéique

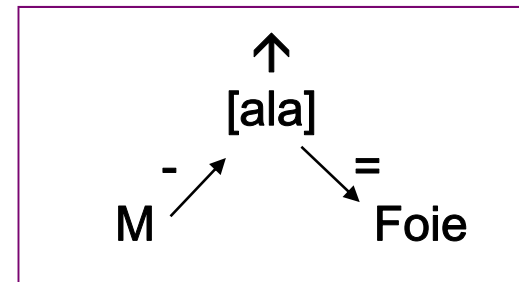
■ **au niveau du foie, l'insuline :**

- inhibe le captage des aa glucogéniques (ALA)  
→ chute excrétion rénale d'urée
- inhibe la protéolyse
- protéosynthèse ↗



■ **au niveau du sang :**

- acides aminés à chaîne ramifiée [↓]
- [alanine] ↑





- e- résumé des effets métaboliques de l'insuline

**Ins. = Hormone anabolique, anticatabolique, de mise en réserve de l'énergie**

α. Métabolisme des glucides

□ **action anabolique**

- glycogénogenèse ↑ Foie Muscle
- conversion glucides → lipides F et TA

□ **action anticatabolique**

- glycogénolyse ↓
- gluconéogenèse ↓

β. Métabolisme des lipides

□ **action anabolique**

- Lipogenèse ↑ F, TA
- mise en réserve des TG (LPL ↑)

□ **action anticatabolique**

- lipolyse ↓ cétogenèse ↓ glycérol ↓



## γ. Métabolisme des protéines

- **action anabolique**

- protéosynthèse ↑

- **action anticatabolique**

- protéolyse ↓

- captage et libération AA → Foie ↓

- néoglucogenèse et uréogenèse ↓

- **f- autres effets de l'insuline**

### α. [ ] intracellulaire du K<sup>+</sup> et Na<sup>+</sup>

- [K<sup>+</sup>]<sub>i</sub> ↑    [Na<sup>+</sup>]<sub>i</sub> ↓    pompe à sodium ↑

### β. Inhibition de la sécrétion du glucagon

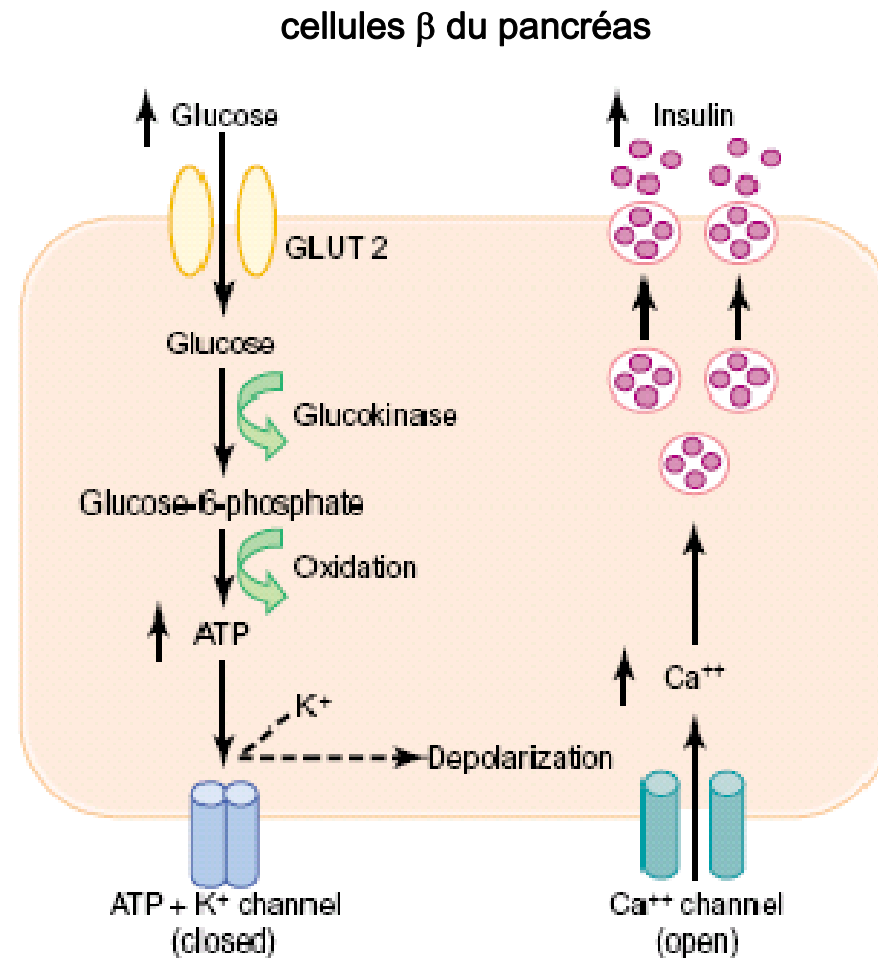
### ■ 3- Régulation de la sécrétion d'insuline

#### □ a- les agents de régulation de la sécrétion d'insuline

##### α. Substrats

- **glucose** = principal agent de régulation

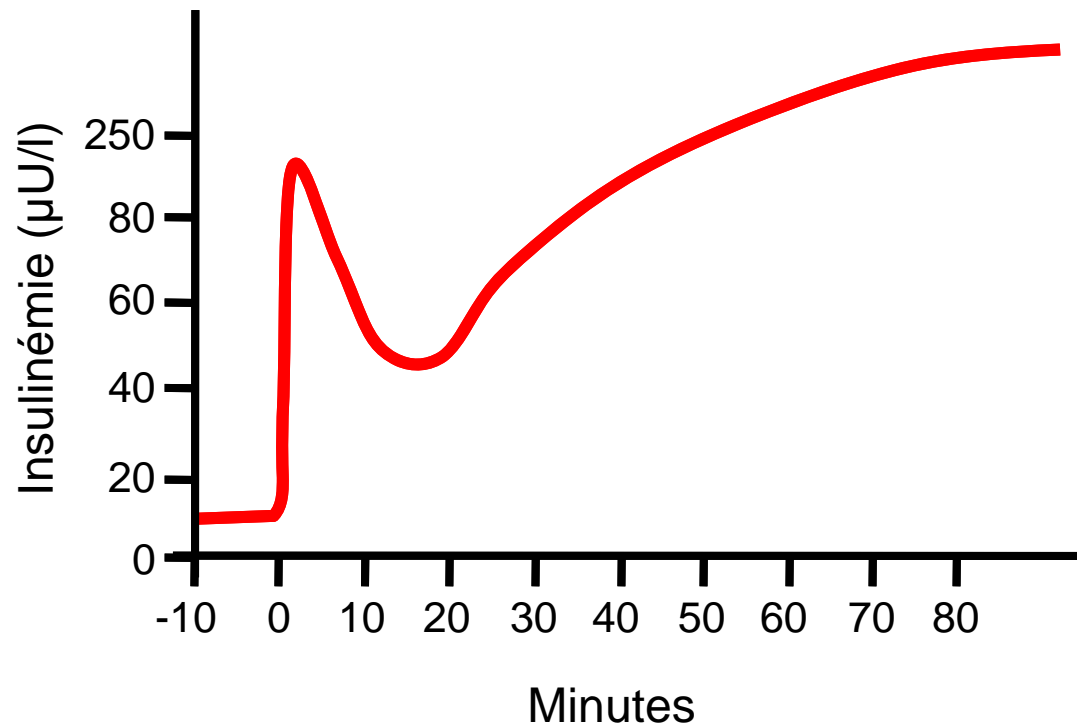
effets  
mécanisme d'action

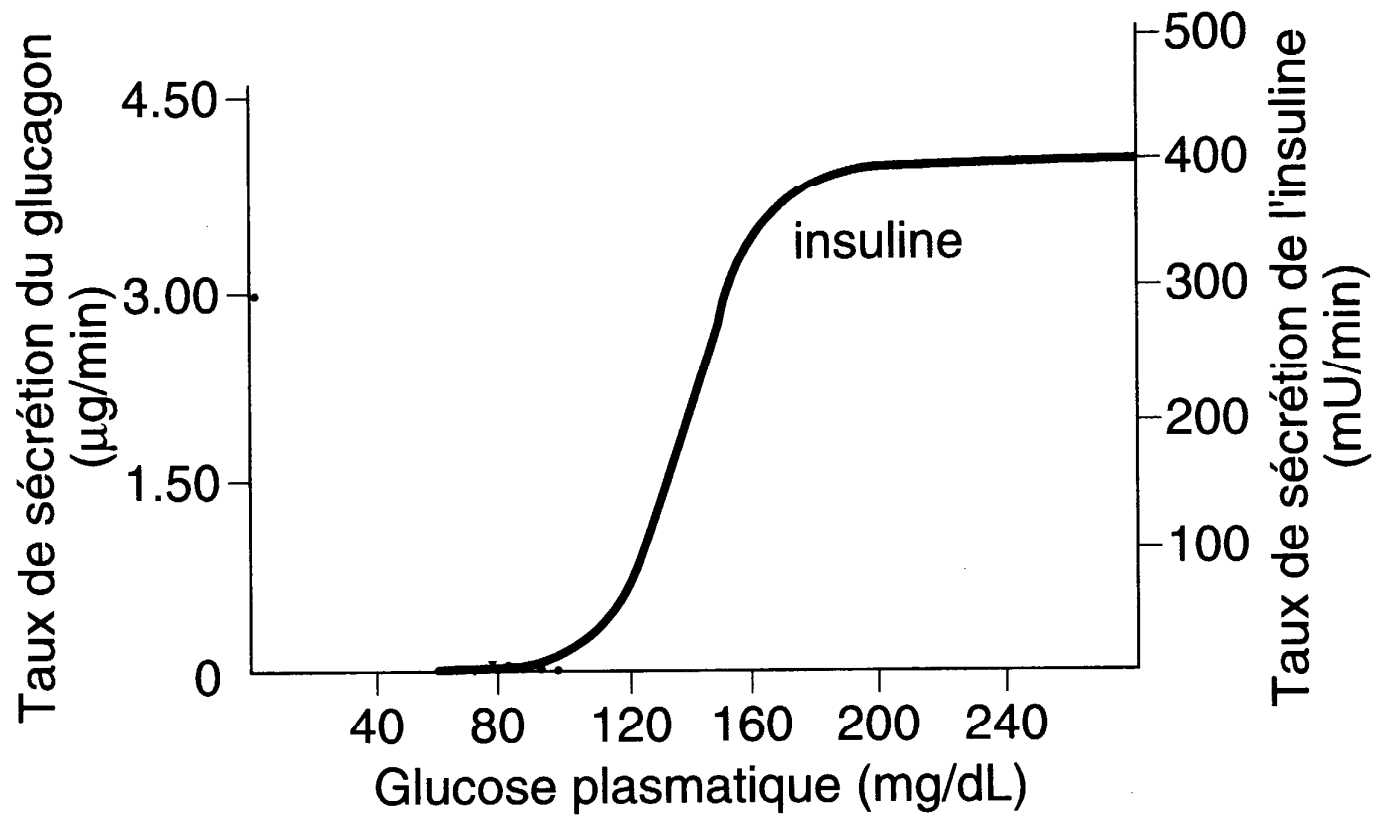




## effets

- augmentation rapide de la sécrétion : libération d'insuline préformée
- puis réponse prolongée : synthèse d'insuline







- **3- Régulation de la sécrétion d'insuline**

- **a- les agents de régulation de la sécrétion d'insuline**

α. Substrats

- **glucose** = principal agent de régulation
    - **acides aminés** : ↑ Ins (ARG, LYS, LEU)
    - **acides gras et corps cétoniques** : homme pas d'effets directs
      - potentialisation glucose
      - par augmentation production d'ATP intracellulaire

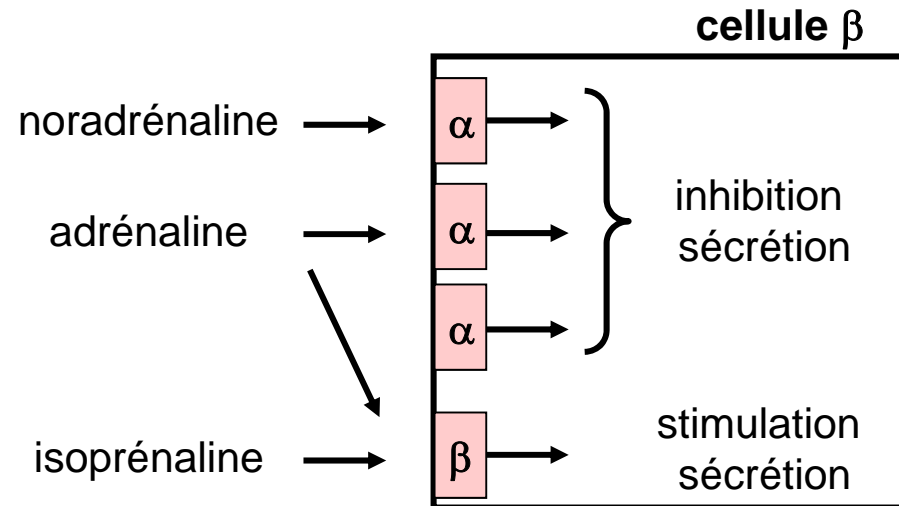
## β. Influences nerveuses

### **1. système nerveux sympathique :**

adrénaline – noradrénaline  
récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  adrénergiques

$\alpha \Rightarrow$  insuline  $\downarrow$   
 $\beta \Rightarrow$  insuline  $\uparrow$

prédominance des effets  $\alpha$



- stimulation sympathique  $\Rightarrow$  insuline  $\downarrow$
- propranolol  $\Rightarrow$  insuline  $\downarrow$

### **2. système nerveux parasympathique :**

- acétylcholine – stimulation vague  $\Rightarrow$  Ins  $\uparrow$
- effet atropine – ésérine
  - bloqué par atropine  $\Rightarrow$  Ins  $\downarrow$
  - stimulé par ésérine (inhibiteur des cholinestérases)  $\Rightarrow$  Ins  $\uparrow$



## γ. Hormones

- glucagon → Ins↑
- GH, ACTH, TSH → Ins ↑
- hormones gastro-intestinales → Ins↑
- somatostatine → Ins↓

## δ. Ions

- ↑ K<sup>+</sup> → Ins ↑ et ↓ K<sup>+</sup> → Ins ↓
  - conséquence
    - intolérance au glucose si hypokaliémie
- pénétration Ca<sub>2</sub><sup>+</sup> → Ins ↑



## ■ b- mise en jeu de cette régulation

### α. Stimulation de la sécrétion d'insuline, lors d'un apport alimentaire

- nécessité de mettre les nutriments en réserve

mise en jeu de :

- hormones intestinales
- hyperglycémie
- hyperaminoacidémie
- SNC → stimulations visuelles, olfactives, gustatives

### β. Inhibition de la sécrétion d'insuline, lorsque les réserves doivent être mobilisées

- jeûne (hypoglycémie)
- exercice musculaire
  - hypoglycémie
  - catécholamines
- situation de stress (catécholamines)
  - interventions chirurgicales
  - traumatismes, infections,
  - brûlures, choc hémorragique



## II- Le glucagon



## II- Le glucagon

cellules  $\alpha$  du pancréas  $\rightarrow$  glucagon

cellules intestinales  $\rightarrow$  pré-pro-glucagon  $\rightarrow$  GLP1

### ■ 1- Structure et métabolisme

#### □ a- structure

- polypeptide PM  $\approx$  3500
- chaîne de 29AA

#### □ b- dosage radio-immunologique

- 50-150 pg/ml

#### □ c- métabolisme du glucagon

#### $\alpha$ . biosynthèse et sécrétion

pré-pro-glucagon – proglucagon - glucagon

#### $\beta$ . catabolisme

foie - (rein)

T1/2  $\approx$  3 min

Insuffisance rénale, cirrhose



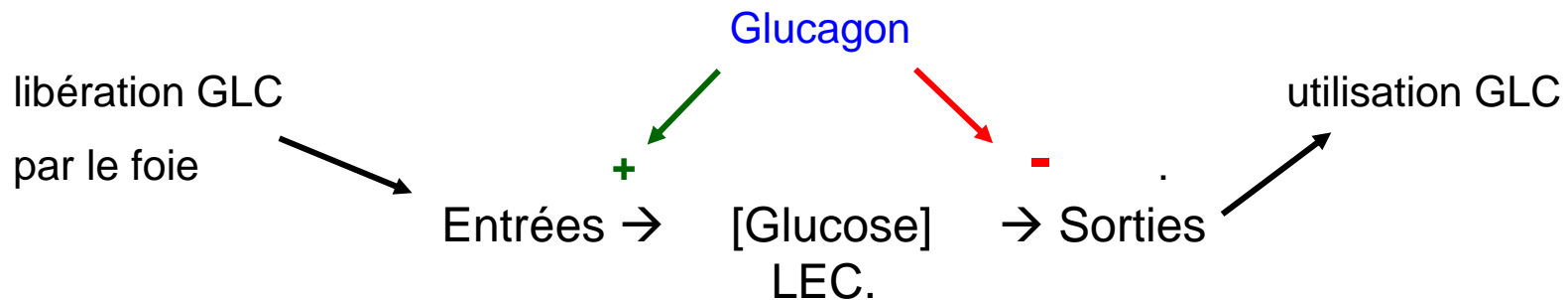
## ■ 2- Effets du glucagon : 3 métabolismes

### effets

- ± opposés à l'insuline
- foie seul organe cible à doses physiologiques

### □ a- métabolisme des glucides : hormone hyperglycémiant

α. Injection de glucagon → hyperglycémie





## β. Mécanisme de l'hyperglycémie

- ***stimulation de la libération de glucose par le foie***

- glycogénolyse ↗

- gluconéogenèse ↗

- ***inhibition de l'utilisation de glucose par le foie***

- glycogénogenèse ↘

- glycolyse ↘

→ action catabolique, anti-anabolique glucidique

## b- effets du glucagon sur le métabolisme des lipides

### α. Tissu adipeux

à doses pharmacologiques stimule la LHS (lipase hormono sensible)

### β. Foie

#### ■ **action antilipogénique**

- chute de la production de TG et  $\downarrow$  concentration sanguine de TG par inhibition glycolyse – acétyl CoA carboxylase

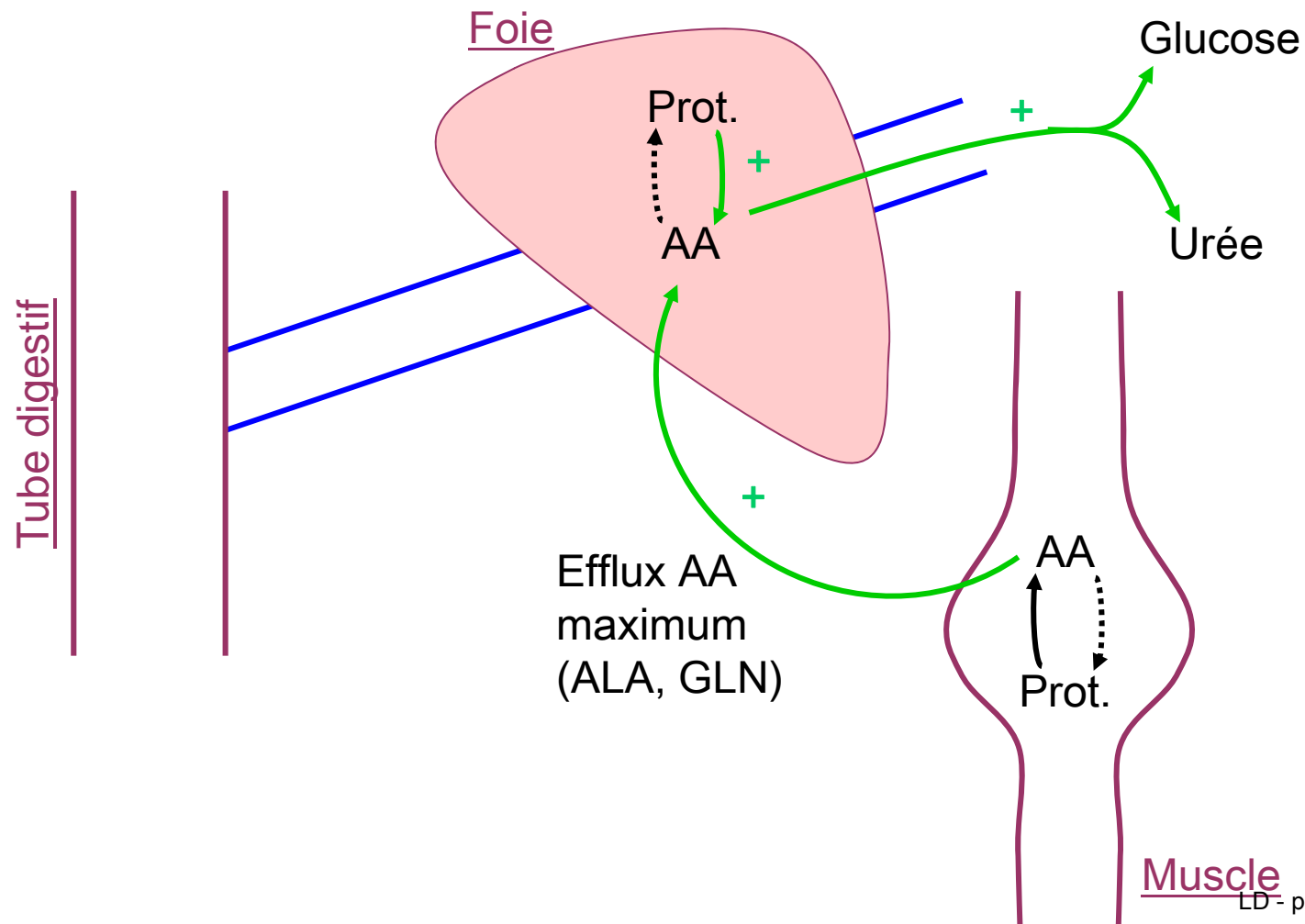
#### ■ **action cétogénique**

➤ production et libération d'acide acéto-acétique et  $\beta$  hydroxy-butyrique

- lipolyse TA : doses pharmacologiques  $\rightarrow$  libération AG
- $\downarrow$  glycolyse  $\rightarrow$   $\downarrow$  glycérophosphate disponible pour estérification des AG
- stimulation du transport des AG dans la mitochondrie  
[

## □ c- effets du glucagon sur le métabolisme des protéines

- stimulation captage AA glucogéniques
- stimulation de la protéolyse hépatique
- ↑ formation de glucose et urée





## Résumé des effets métaboliques du glucagon

→ effets cataboliques du glucagon opposés à ceux de l'insuline

- glycogénolytique
- gluconéogénique
  
- lipolytique
- cétogénique
  
- protéolytique



## □ d- autres effets du glucagon

### ■ **sur la sécrétion de GH**

- fortes doses de glucagon  $\Rightarrow$  GH  $\uparrow$
- test de sécrétion de GH

### ■ **sur le tractus digestif**

- inhibition
  - sécrétion gastrique
  - motricité gastrique duodénale
  - sécrétion pancréas exocrine

### ■ **sur les électrolytes**

- doses pharmacologiques : natriurèse  $\uparrow$
- rôle physiologique : jeûne (corrélation natriurèse – glucagon)

### ■ **sur le cœur**

- doses pharmacologiques
- effet chronotrope +, inotrope +

### ■ **sur la sécrétion d'insuline :**

- stimule la sécrétion d'insuline
  - ingestion d'un repas mixte (protéines, évite un trop grand catabolisme hépatique des Aa))
  - jeûne prolongé

### ■ 3- régulation de la sécrétion du glucagon

sécrétion continue modulée par des facteurs de régulation

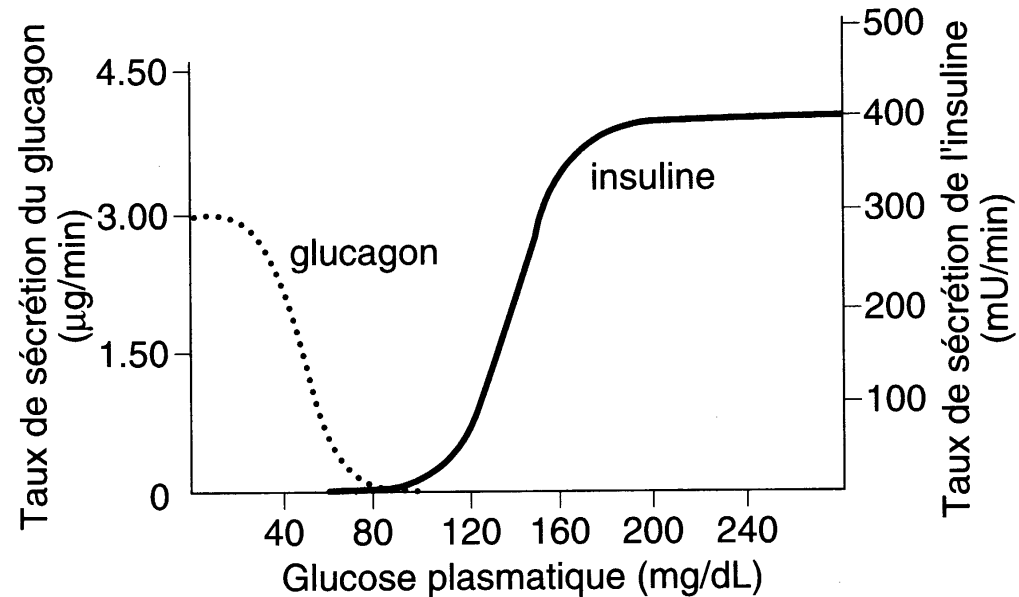
#### □ a- agents de cette régulation

##### α. Substrats

#### 1. glucose

□ l'hyperglycémie  
inhibe la sécrétion

□ l'hypoglycémie  
stimule la sécrétion



#### 2. acides aminés

↑ aa glucoformateurs (ARG, ALA) stimulent la sécrétion  
test de sécrétion

#### 3. acides gras

[AG] ↑ ⇒ Glucagon ↓  
(feed-back négatif)



## γ. Influences hormonales

**1. *insuline* ⇒ *glucagon* ↓**

importance en pathologie (diabète insulino-dépendant)

**2. *hormones gastrointestinales* ⇒ ↑ *glucagon***





## □ b- mise en jeu de cette régulation

### α. Inhibition de la sécrétion de glucagon : prévenir hyperglycémie

- apport exclusif de glucides
  - action inhibitrice prédominante
    - insuline
    - hyperglycémie

### β. Stimulation de la sécrétion de glucagon

- **apport exclusif de protéines ou repas mixte**  
stimulation par
  - hormones gastro-intestinales
  - acides aminés
  - prévention de l'hypoglycémie insulinaire
- **jeûne** (hypoglycémie, adrénaline)
- **exercice musculaire** (adrénaline)
- **situations de stress** (adrénaline)

## insuline

- glycogénique
- anti-néoglycogénique
- anti-lipolytique
- anti-cétosique
- ↗ protéosynthèse
- anti-protéolytique



anabolique – stockage de l'énergie



Foie - TA - muscle

- rapport INS/GLUCAGON finement régulé

## Glucagon

- glycogénolytique
- néoglycogénique
- lipolytique
- cétogénique
- protéolytique



catabolique – libération de l'énergie



Foie

- 2,3 à jeun depuis la veille
- 0,4 jeûne de 3 jours
- 25 après perfusion de glucose continue
- 70 après gros repas glucidique



## IV- La somatostatine

- (Découverte et synthétisée par Guillemin en 1973 dans l'hypothalamus où elle inhibe la sécrétion de l'hormone de croissance).
- 1- Structure et métabolisme
  - polypeptide: 14AA
  - sécrété par cellules delta pancréas (et cellules hypothalamus)
  - demi-vie courte : 5 min.
- 2- Effets de la somatostatine
  - inhibe sécrétion      insuline  
                                 glucagon
  - Perf. de somatostatine  $\Rightarrow$  hypoglycémie  
(glucagon : rôle de maintien de la glycémie)  
mais pas d'effet direct sur la production ou l'utilisation de glucose
  - somatostatine :  $\Rightarrow$  inhibition des fonctions digestives
    - motricité }  $\Rightarrow$  retard de l'absorption des aliments
    - sécrétions }
  - Inhibition de la sécrétion hypophysaire de GH



### ■ 3- Régulation de la sécrétion de somatostatine

- [Glucose] ↑                    ⇒ Somatostatine ↑  
    ⇒ retard absorption glucose
  - [Acides aminés] ↑ ⇒ Somatostatine ↑
  - [AG] ↑ ⇒ Somatostatine ↑
  - Hormones gastro-intestinales ⇒ Somatostatine ↑
  - glucagon ⇒ Somatostatine ↑
- stimulation de la sécrétion de somatostatine liée à l'arrivée des nutriments et des hormones GI
- ralentit l'absorption des nutriments



## V- L'amyline

### ■ 1- Structure et métabolisme

- peptide de 37AA (structure proche calcitonine)
- cellules  $\beta$  (sécrétion souvent // à insuline)
- forme des fibrilles amyloïdes dans îlots de Langerhans (patients atteints de diabète de type 2; a permis de l'isoler)

### ■ 2- Effets de l'amyline

- $\Rightarrow$  résistance à l'insuline (in vivo, in vitro)
  - inhibe la sécrétion d'insuline
  - induit une résistance à l'insuline dans :
    - muscle
    - foie
    - mais pas dans le tissu adipeux



## ■ 2- Effets de l'amyline

- métaboliques
  - inhibe la glycogénogenèse
  - stimule la glycogénolyse
- ↑ RAA ( ↗ sécrétion rénine)
- ralentit vidange gastrique : régulation pic hyperglycémique
- réduction prise alimentaire

## ■ 3- Régulation de la sécrétion d'amyline : id à celle de l'insuline

- glucose → ↑
- acides aminés → ↑

## ■ 4- Rôle : co-régulateur avec insuline



## ■ IV- Etude physiopathologique

### I- Considérations générales

- Ins. = hormone de mise en réserve de l'énergie
- Gluc. = hormone d'utilisation de l'énergie
  
- Etat de l'organisme = résulte d'un équilibre entre les effets opposés de ces 2 hormones)
  
- Adaptation de leur sécrétion en fonction des besoins (physiologie, pathologie)
  
- Situations pathologiques : diabètes sucrés pancréatiques :
  - Juvénile
  - Adulte
  
- Reproduction expérimentale du diabète juvénile
- Modèles animaux du diabète de l'adulte



## II-Le diabète pancréatique expérimental et le diabète juvénile humain

### ■ 1- Fréquence et cause du diabète juvénile humain, production du diabète expérimental

- Moins de 10%
- Apparition brutale
- Interactions complexes de facteurs génétiques et environnementaux :
  - virus – autoanticorps
  - destruction des cellules  $\beta$
  - déficience en insuline (insulino-dépendant)
- Reproduction chez l'animal :
  - pancréatectomie totale
  - alloxane – streptozotocine

→ carence en insuline



## insuline

- glycogénique
- anti-néoglycogénique
- anti-lipolytique
- anti-cétosique
- ↗ protéosynthèse
- anti-protéolytique



anabolique – stockage de l'énergie



Foie - TA - muscle

## Glucagon

- glycogénolytique
- néoglycogénique
- lipolytique
- cétogénique
- protéolytique



catabolique – libération de l'énergie



Foie



## ■ 2- Perturbations observées

### □ a- perturbations du métabolisme des glucides

3 signes importants :

- hyperglycémie
- glycosurie
- polyurie

#### ■ **hyperglycémie** (mécanisme)

1g/l → 2-4g/l

déshydratation intracellulaire

glycogène ↓

#### ■ **glycosurie** : si glycémie > seuil rénal

⇒ polyurie : fuite eau, électrolytes

#### ■ **polyurie - polydipsie**

→ déshydratation, hémococoncentration, hypovolémie

hypotension ⇒ chute des débits

insuffisance rénale, anurie





□ C- perturbations du métabolisme protéique

- protéosynthèse ↓
  - protéolyse ↑
- } **fonte musculaire**
- conséquences de la protéolyse
    - libération AA → glucose ↑  
→ urée ↑
    - bilan azoté négatif
      - fonte musculaire → fuite et déficit en K<sup>+</sup>



- **d- en résumé**

- déficit insuline, glucagon ↑
- début brutal, sujet jeune, mince
- signes cliniques
  - polyurie, polydipsie, déshydratation
  - amaigrissement, fonte musculaire malgré hyperphagie
  - troubles de conscience, polypnée, coma diabétique
- biologiques
  - hyperglycémie avec glycosurie
  - acidose métabolique
  - cétonurie
  - hémococoncentration

- **e- traitement**



### III- le diabète de l'adulte = diabète gras

- 90% des diabètes
- sujets de + de 40 ans, excès de poids, obésité
- caractère héréditaire : gènes de susceptibilité
- expression dépend de facteurs environnementaux :
  - alimentation riche en graisses et sucres rapides
  - sédentarité
  
- caractéristiques
  - progressif, asymptomatique, découverte fortuite
  - perturbations de la glycémie souvent légères – acidocétose rare
  - souvent associé à HTA, hypertriglycémie



## □ physiopathologie

- hyperinsulinisme secondaire à la suralimentation et l'obésité

- résistance à l'insuline, hyperglucagonémie

- diminue l'utilisation musculaire du glucose
- augmente la production hépatique de glucose
- augmente de la lipolyse TA → excès AGL circulants

- insulino-déficience

- « glucotoxicité »
  - « lipotoxicité »
- } inhibition sécrétion insuline

□ autres diabètes

■ sucrés :

□ endocriniens (extrapancréatiques) :

- acromégalie, Cushing, hyperthyroïdie

□ iatrogènes

- corticoïdes,  $\beta$  bloquants, sympathicomimétiques, diurétiques hypokaliémifiants

■ rénal

■ insipides



## IV- les tumeurs des îlots de Langerhans

□ Insulinome

□ Glucagonome

□ Somatostatine



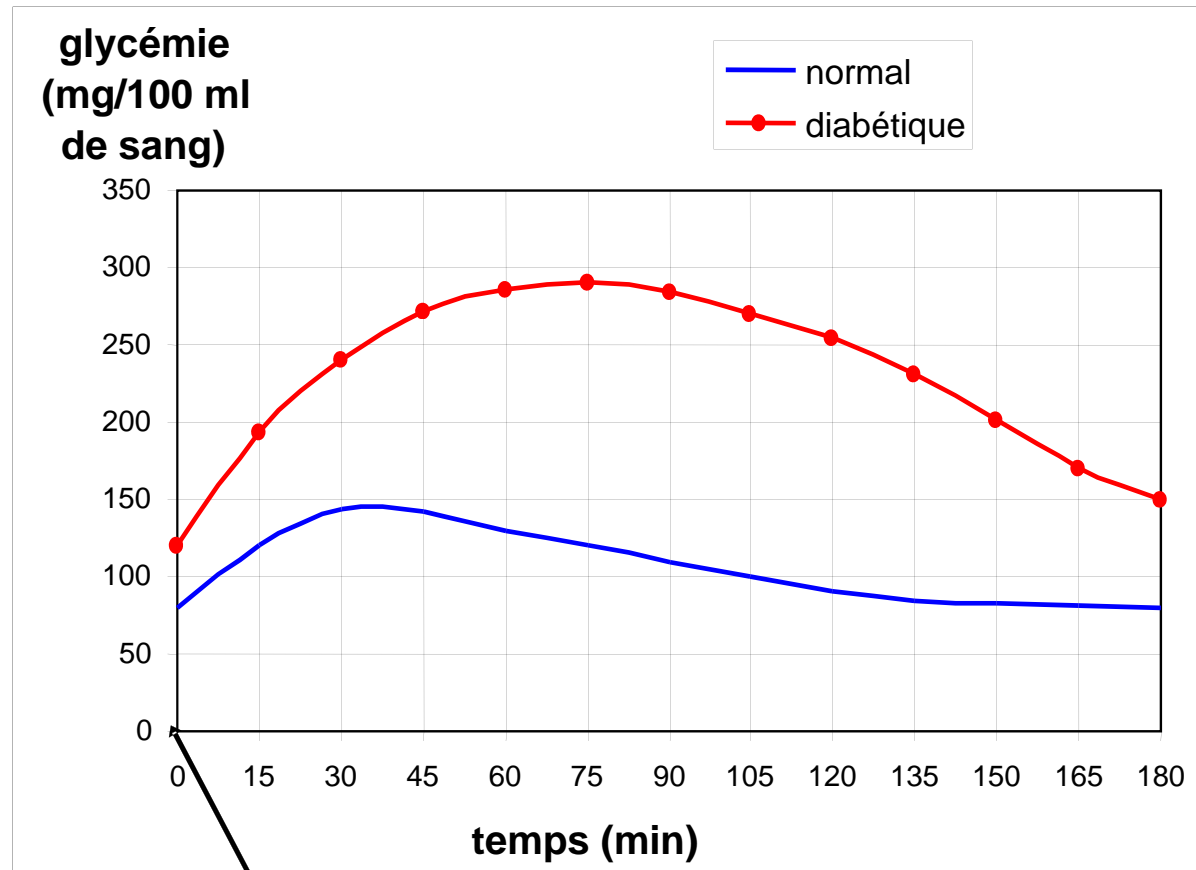


## V- Exploration fonctionnelle

- Glycémie
  - à jeun (N = 0,8 – 0,9 g/l) – diabète G > 1,26 g/l
  - Post-prandiale (N = 1,2 – 1,4 g/l 1 h après repas et normale à H2)  
diabète > 2 g/l
  
- Glycosurie des 24 heures
  
- Hémoglobine glycosylée
  
- Dosages hormonaux

## Test de tolérance au glucose (75 g per os)

HGOP = test de tolérance au glucose



**75 g de glucose**



**Fin de cours**