

UE3 appareil digestif
Pr. Levy
Le 30/10/2012 à 9h00
Ronéotypeur : Joséphine Chibrard.
Ronéolecteur : Camille Senelle.

Cours n° 29:

Sécrétions pancréatiques (endocrines, exocrines) et régulation.

Plan du cours:

-Introduction

1- Pancréas endocrine

- a) îlots de Langerhans
- b) l'insuline

2- Dysfonctions : Diabète

- a) Diabète de type 1
- b) Diabète de type 2

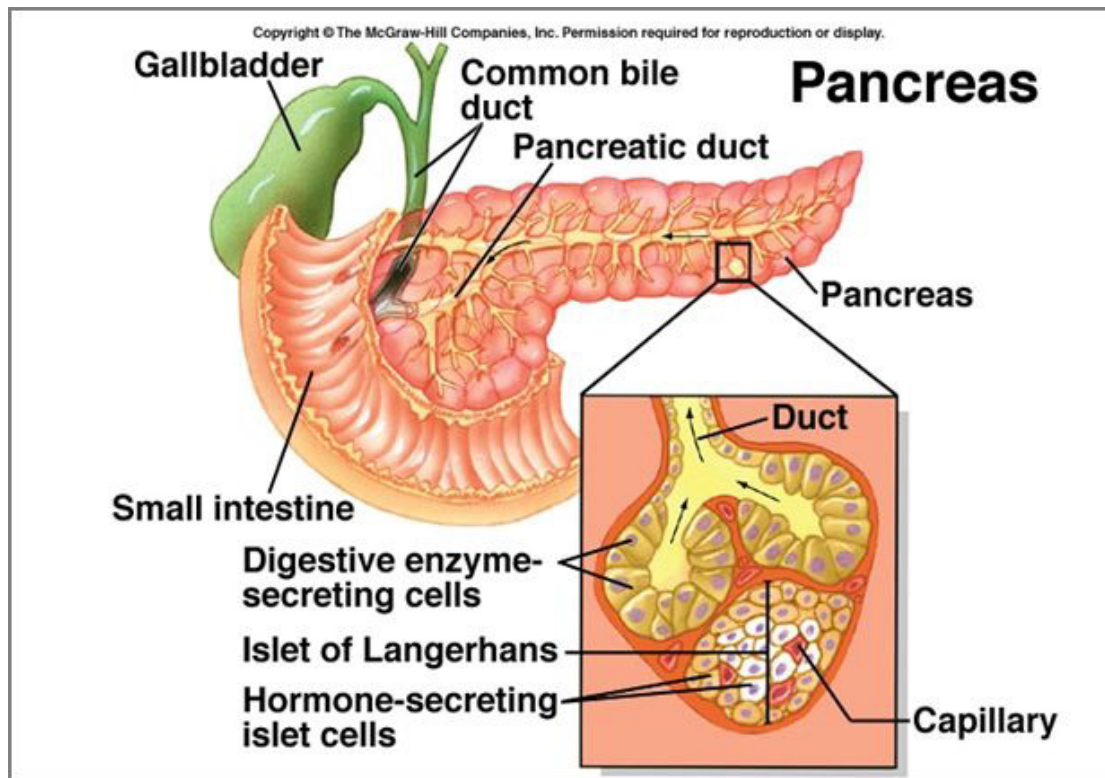
3- Pancréas exocrine

- a) Les 2 rôles majeurs de la fonction exocrine du pancréas
- b) bases structurales de la sécrétion pancréatique
- c) la sécrétion enzymatique
- d) activation des zymogènes
- e) le suc pancréatique
- f) Pourquoi le pancréas ne se digère pas lui-même ?
- g) rôle du suc pancréatique sur le pH du duodénum
- h) contrôle des sécrétions pancréatiques

Pancréas : organe à la fois exocrine et endocrine. Il sécrète des peptides et des hormones à effets essentiellement digestifs.

Les cellules exocrines libèrent un liquide basique contenant du bicarbonate de sodium et des enzymes par le canal de Wirsung, qui participent à la digestion dans l'intestin grêle. Ce liquide basique sert à tamponner les acides gastriques qui sortent de l'estomac.

Le canal de Wirsung naît au milieu du pancréas, recueille les sécrétions pancréatiques et se jette dans l'abouchement du cholédoque.



Dans le carré, on voit 2 pancréas :

-**exocrine** : qui sécrète des enzymes noyées dans un flot de bicarbonates par le canal de Wirsung .

-**endocrine**: riche en capillaires, avec les îlots de Langerhans.

1) Pancréas endocrine:

Les cellules des îlots de Langerhans synthétisent et libèrent les hormones dans la circulation sanguine.

Les hormones atteignent les organes cibles (tout l'organisme) via le courant sanguin.

Dans les cellules cibles , les hormones se lient à des récepteurs spécifiques.

La liaison de l'hormone au récepteur spécifique entraîne:

-->Activation de la protéine G

-->Adénylate cyclase :production d'AMPc

-->activation de la PKA qui va activer un substrat pour modifier le métabolisme de la cellule.

a) îlots de Langerhans :

Les cellules pancréatiques endocrines régulent les métabolismes des glucides, des lipides et des protéines.

Il y a 4 types de cellules dans les îlots :

- cellules alpha : sécrètent le glucagon
- cellules beta : insuline et amyline (effets synergiques de ceux de l'insuline)
- cellules delta: gastrine et somatostatine (ce sont des hormones digestives gastriques)
- cellules F : hormones polypeptidique pancréatique.

b) Insuline

Les cellules beta synthétisent la pré-pro insuline (2 stades avant insuline) qui clivée par des enzymes devient la pro-insuline et enfin l'insuline.

L'insuline est la seule biologiquement active relarguée dans le courant sanguin, les 2 précurseurs ne le sont pas.

la sécrétion d'insuline est contrôlée par des mécanismes :

- chimiques : hautes concentrations de glucose et d'acides aminés dans le sang. Autrement dit: la glycémie, plus elle est haute plus la sécrétion d'insuline est importante.
- hormonaux : les cellules beta sont sensibles à plusieurs hormones qui activent ou inhibent la sécrétion d'insuline.
- nerveux : la stimulation du parasympathique augmente la sécrétion d'insuline (active aussi la digestion et augmente la motilité).

La sécrétion d'insuline est diminuée par :

- une diminution de la glycémie
- une augmentation de la sécrétion d'insuline
- une stimulation sympathique

L'insuline se lie à des récepteurs spécifiques dans les tissus cibles :

- augmente le métabolisme de la cellule activée
- augmente le captage de glucose dans la cellule +++
- régule la dégradation du glucose, des protéines et des lipides dans la cellule. Donc l'insuline agit également sur le métabolisme des protéines et des lipides.
- la glycémie diminue car le glucose plasmatique est capté dans les cellules activées par l'insuline. Sauf dans le cerveau, le foie et les hématies . Les cellules doivent avoir un transporteur membranaire de glucose pour que l'insuline soit active.

2) Dysfonction : le diabète.

Le diabète mellitus est la maladie endocrine la plus fréquente, l'incidence est de 2-4% en occident, il est très souvent non diagnostiqué. C'est le principal dysfonctionnement du pancréas.

Diabète vient du grec , *passer au travers*. Les malades semblaient aussitôt uriner ce qu'ils venaient de boire, comme s'ils étaient "traversés par l'eau" sans pouvoir la retenir. Puis ils maigrissaient, malgré une nourriture abondante et mourraient en quelques semaines ou mois.

Historiquement : le diagnostic était fait par des signes cliniques : perte de poids, hyperdiurèse, polyurie et augmentation de l'appétit (polyphagie) et polydipsie.

Aujourd'hui: le diagnostic se fait grâce à des examens biologiques.

Classification :

Type 1 ou DID (Diabète Insulino-Dépendant)

Type 2 ou NID (Non-Insulino-Dépendant)

Autres types de diabètes mellitus gestationnel .

a) Type 1:

10% des cas de diabète et environ 10 à 15% des patients ont un parent atteint.

Le diagnostic se fait le plus souvent vers 12 ans: diabète de l'enfant.

Des facteurs génétiques, environnementaux et autoimmuns détruisent les cellules beta. On pense que c'est une maladie auto-immune où le sujet détruit lui-même ses îlots.

Déclenchement clinique brutal mais les marqueurs, immunomarqueurs et les symptômes précliniques sont présents.

Il s'agit d'un déséquilibre des hormones produites par les îlots de Langerhans : il y a moins d'insuline et plus de glucagon (il y a donc 2 facteurs d'hyperglycémie).

Le rapport insuline/glucagon contrôle le métabolisme du glucose et des graisses.

Manifestations cliniques :

- Glucosurie : hyperglycémie qui dépasse le T_m du glucose dans le rein. Le glucose est normalement complètement filtré au niveau du glomérule rénal et complètement réabsorbé au niveau du TC. Le TC réabsorbe le glucose par des mécanismes actifs qui ont une capacité maximum qu'on appelle le T_m. Lorsque que dans l'urine il y a plus de glucose et que le T_m a dépassé sa capacité maximum, on retrouve une glucosurie. Le T_m correspond à 1,8G/L, au-delà on retrouve du glucose dans les urines.
- Perte de poids : malgré un bon appétit les aliments n'entrent pas dans les cellules et/ou ne sont pas correctement métabolisés.
- Diurèse osmotique donc polyurie.
- polyurie, polydipsie, polyphagie, cétoacidose : L'organisme utilise moins de glucose donc utilisation de voies métaboliques inhabituelles , il y a une augmentation du métabolisme des lipides et protéines, il y a donc une production de corps cétoniques qui diminuent le pH plasmatique. On retrouve alors une acidose métabolique et une haleine sentant l'acétone. Ex: attention si aux urgences un patient arrive dans le coma. Ne pas faire d'erreur de diagnostic en pensant à un coma éthylique. Il suffit de sentir son haleine , si elle sent l'acétone il s'agit en fait d'un coma diabétique qui met en jeu le pronostic vital.

Traitement :

1.Administrer de l'insuline (voie sous-cutanée) : cela nécessite un contrôle de la glycémie pluri-quotidien avec un ajustement des doses d'insuline pour essayer d'assurer un maintien constant de l'insulinémie.

2.Régime: 50 à 60% de glucides, <30% de lipides, 15 à 20% de protéines.

3.Exercice : pour consommer du glucose mais surtout il aide au contrôle de la glycémie. +++
En effet l'exercice physique favorise le passage du sucre dans les cellules.

b) Type 2:

C'est le type de diabète le plus fréquent, il est souvent non diagnostiqué et est caractérisé par une installation lente >40 ans. Il existe des facteurs génétiques.

L'obésité est le plus grand FDR (il y a un déséquilibre entre les cellules alimentées et la quantité d'insuline que les îlots de Langerhans sont capable de synthétiser) .

L'obésité de l'enfant accroît l'incidence du diabète de type 2.

Il y a une résistance à l'insuline des cellules cibles. Les cellules beta ont une réponse et une activité diminuée ce qui entraîne une diminution de la sécrétion d'insuline. Une concentration normale d'insuline n'arrive pas à faire passer le glucose dans les cellules.

Les causes sont :

1. Anomalies du fonctionnement des cellules beta
2. Diminution du nombre des cellules beta
3. Souvent 1+2
4. Résistance à l'insuline des cellules cibles : - moins de récepteurs à l'insuline
-signalisation intracellulaire anormale
-cellules "burn-out" devenues insensibles, ce sont des cellules qui ne sont plus capables de réagir normalement.

Manifestations cliniques :

- surpoids, hyperlipidémie : ce sont des signes précurseurs plus que des symptômes
- infections récurrentes : Les tissus sont noyés de sucre qui est le milieu de culture idéal. Les patients ont souvent des plaies aux pieds qui s'infectent.
- anomalies de la vision (rétine : organe cible du diabète)
- paresthésie
- fatigue (malgré l'hyperglycémie, en fait le sucre n'arrive pas à rentrer dans les cellules)

Traitement : essentiellement diététique

1. Perte de poids significative
2. Régime alimentaire (qui ressemble à celui du diabétique de type 1).
3. Sulfamides stimulent les cellules beta pendant quelques années mais seulement si elles sont encore fonctionnelles. Attention ils peuvent avoir des effets secondaires significatifs.
4. exercice pour perdre du poids et aussi pour augmenter la consommation de glucose.

3) Pancréas exocrine:

Le pancréas exocrine consiste en la sécrétion d'enzymes par les acini et de bicarbonates par les canaux.

Les 2 évènements consécutifs à l'arrivée du chyme dans le duodénum après l'ouverture du sphincter du pylore sont:

- l'acidité gastrique doit être immédiatement neutralisée pour éviter des lésions duodénales.
- les macromolécules (protéines, lipides et glucides) doivent être simplifiées (digérées) pour donner des éléments absorbables.

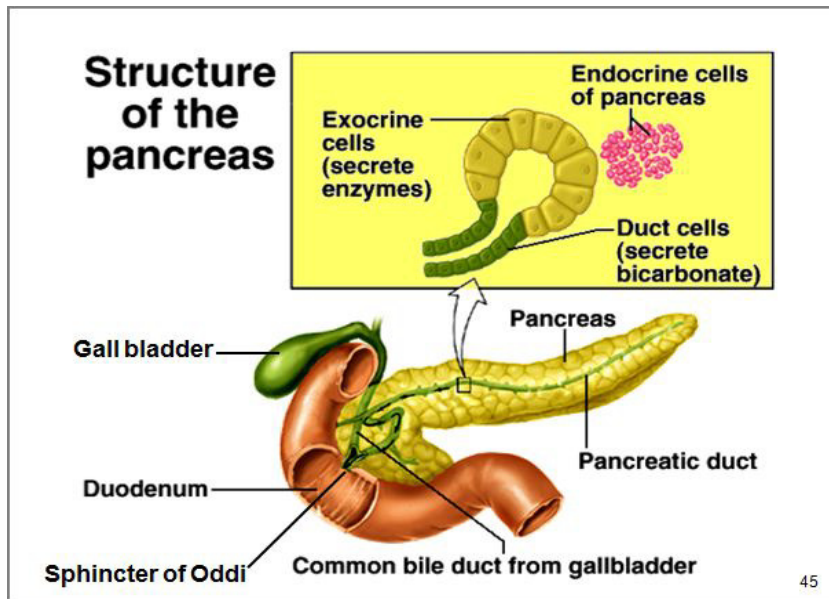
a) Les 2 rôles majeurs de la fonction exocrine du pancréas:

- Neutraliser l'acidité gastrique par la production d'un suc pancréatique alcalin car riche en bicarbonates.
- Production des enzymes majeurs de la digestion : protéases, lipases, amylases, nucléases.

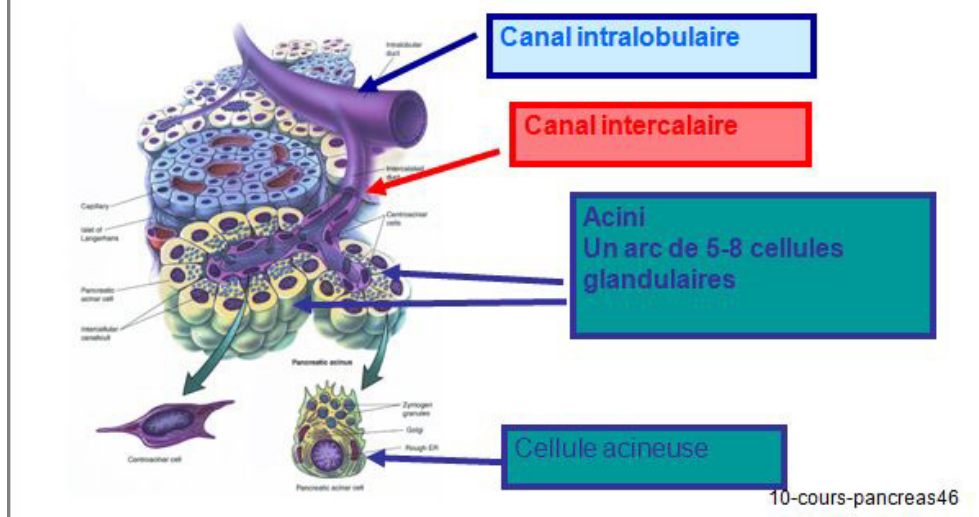
b) Bases structurales de la sécrétion pancréatique:

-Acini en grappes : Il y a des grappes de cellules exocrines qui vont synthétiser les enzymes dans une cavité qui va se jeter dans le canal de Wirsung : les acini. Remarque: la principale maladie du pancréas est la pancréatite qui consiste en la digestion du pancréas par ses propres enzymes. Le diagnostic de la pancréatite est confirmé par une amylasémie élevée.
-Système canalaire : ce sont les cellules épithéliales des canaux pancréatiques qui vont

sécréter de l'eau et des bicarbonates. Il y a des sécrétions hydroélectrolytiques et excrétion du suc pancréatique par ces canaux.

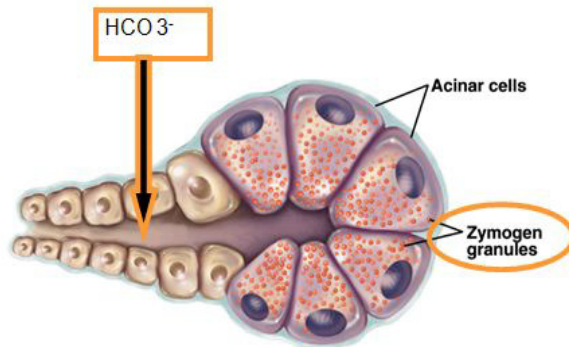


Base structurale de la sécrétion pancréatique



c) la sécrétion enzymatique:

Le pancréon: unité fonctionnelle du pancréas

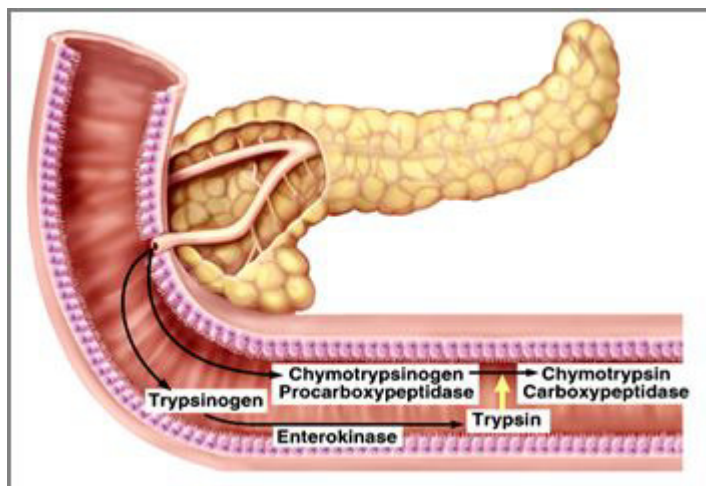


La cellule acineuse est : -pyramidale
-contient les grains de zymogène en région apicale
-la décharge des grains de zymogène se fait par exocytose.

Les acini pancréatiques sécrètent de nombreuses protéines : dans les enzymes du pancréas il y a de quoi digérer tout le bol alimentaire.

- **Des enzymes protéolytiques:** Trypsinogène ++, chymotrypsinogène ++ ...(proélastase, procarboxypeptidase A et B)
- **enzymes lipolytiques:** Lipase ++ , pro-phospholipase A1 A2, estérases non spé
- **enzyme amylolytique:** α -amylase (agit sur les glucides)
- **Nucléases:** Deoxyribonucléase (DNase), ribonucléase (RNase)

d)activation des zymogènes:



- Le trypsinogène est transformé en trypsine par l'entérokinase de l'épithélium intestinal. Le trypsinogène (inactif) n'a aucune action protéolytique, il sort du pancréas et est transformé en trypsine par une entérokinase. Les entérokinases ne sont elles-mêmes sécrétées par les cellules épithéliales de l'intestin qu'en présence d'un bol alimentaire riche en protéides.
- La trypsine assure la conversion des autres zymogènes. La trypsine transforme les enzymes inactives(chymotrypsinogène ...) en enzymes actives.

Le pancréas est capable de sécréter des enzymes extrêmement actives et de ne pas s'auto-digérer. Plusieurs systèmes de sécurité empêchent la libération d'enzymes à digestion du tube digestif .

e) le suc pancréatique :

- liquide : 1,5L/J (essentiellement dans les heures qui suivent les repas)
- électrolytes : cations qui ressemblent à ceux retrouvés dans le plasma. Anions : bicarbonates (25-170 mmol/L) issus du plasma contre un gradient de concentration, sécrétés activement (ATP) par les cellules épithéliales des canaux pancréatiques.
- substances organiques: les enzymes

Les enzymes lipolytiques : Lipase et colipase.

- Hydrolyse des TGD
- nécessité de sels biliaires (elle est hydrosoluble et agit dans le cadre de micelles)
- possibilité d'inhibition de la lipase par l'orlistat (Xenical®) pour le traitement de l'obésité. Les inhibiteurs de lipase sont utilisés dans les régimes hypolipidiques, ils ont des effets secondaires majeurs: le patient ne digère pas les graisses, du coup le bol alimentaire est très riche en graisses et est semblable à la vaseline. Le patient a des diarrhées incontrôlables et grasses, du coup il a peur de manger gras. Ce sont donc plus des effets psychologiques que pharmacologiques.

Diminution digestion graisse --> diminution absorption des graisses --> steatorhée.

Enzyme glycolytique : Amylase

- Alpha 1-4 glucosidase
- hydrolyse l'amidon en maltose (disaccharide)

Protéases : Trypsine et chymotrypsine

- Endopeptidases : elles forment des peptides mais pas d'acides aminés (Les carboxypeptidases elles sont capables de couper les aa des peptides).
- Elles sont sécrétées comme des pro-enzymes inactives (zymogènes): Le trypsine est activée par une enzyme de la muqueuse intestinale, l'entérokinase. La trypsine est l'agent activateur de tous les autres zymogènes. Les protéases sont extrêmement toxiques pour le TD c'est pour cela qu'elles sont sécrétées sous forme inactive.
- les enzymes pancréatiques assurent la digestion des protéines en hydrolysant les polypeptides en oligopeptides plus courts.

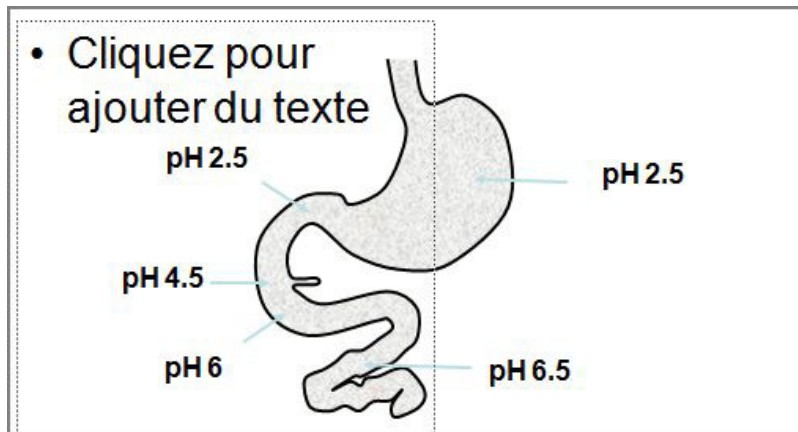
f) Pourquoi le pancréas ne se digère-t-il pas lui-même ? +++ important

- Les enzymes qui attaquent les membranes (trypsine) sont synthétisés sous forme de zymogènes inactifs
- les enzymes qui n'attaquent pas les membranes sont sécrétées sous forme active (amylase, lipase)
- les enzymes sont isolées dans des compartiments protégés par des membranes pour être transportées vers l'intestin.
- le pancréas contient des inhibiteurs de trypsine
- l'enzyme activatrice (entérokinase) est physiquement séparée du pancréas donc impossibilité d'activation de la trypsine par le pancréas.

g) Rôle du suc pancréatique sur le pH du duodénum :

Seule une courte section du duodénum est acidifiée en période post-prandiale. L'estomac a un pH acide: 2-3, le bol alimentaire passe dans le duodénum à l'ouverture du sphincter du pylore. Sur quelques cm dans le duodénum, il y a neutralisation du pH à 5-6 par les sucs

pancréatique.

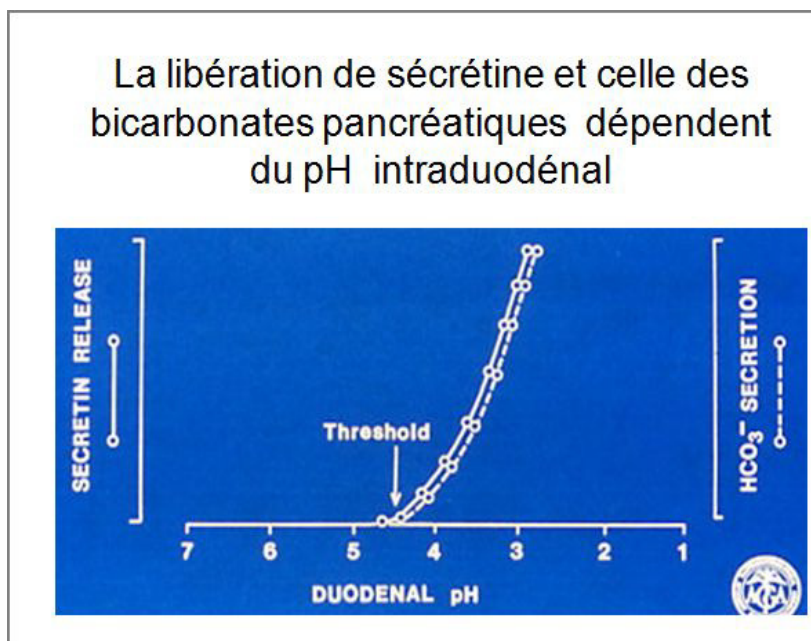


h)contrôle des sécrétions pancréatiques :

- contrôle nerveux:
 - innervation vagale (bicarbonates)
 - rôle modeste de stimulation dans la libération des zymogènes
- contrôle hormonal:
 - Sécrétine (bicarbonates)
 - Cholécystokinine (CCK) (enzymes)

Sécrétine : -contrôle la sécrétion des bicarbonates.
-a pour origine le duodénum.
-Réponse à l'acidification duodénale.

Le bol alimentaire acide dans son arrivée dans le duodénum stimule par les cellules duodénales la sécrétion de sécrétine qui passe dans le sang et qui par l'intermédiaire du pancréas va faire fabriquer des bicarbonates en quantité suffisante pour neutraliser l'attaque acide de l'estomac.



Manipulation des cellules duodénales: le pH contrôle de manière abrupte la sécrétion de sécrétine et de bicarbonates.

-->pH acide stimule libération de sécrétine et bicarbonates en quantité importante.

CCK: -origine duodénale

-structure voisine de la gastrine

-Libération par la présence des aa essentiels, des peptones et des AG.

-stimule la libération des enzymes pancréatiques

-stimule la contraction de la vésicule biliaire

En fonction du contenu intestinal en AG, les cellules épithéliales du grêle qui sécrètent CCK commencent la sécrétion d'enzymes pour digérer les AG.