

## Fonctions de l'IAPP chez l'individu sain

Le ou plutôt les rôles exacts de l'IAPP sont encore sujets à caution. Chez l'individu sain, la sécrétion d'IAPP est conjointe à celle d'insuline: avec cette hormone, l'IAPP exerce un rôle accessoire mais bien réel dans la glycorégulation, au niveau stomacal mais aussi pancréatique (effets supresseur de la sécrétion de glucagon) .

Des résultats intéressants ont été obtenus par l'étude de souris transgéniques exprimant une grande quantité d'IAPP humain, et ils montrent que cette molécule inhibe spécifiquement la réponse insulinique à une surcharge glucosée d'origine alimentaire (empruntant le tube digestif) alors qu'elle n'agit pas si le glucose est directement apporté par voie intraveineuse.

Outre cet effet de nature à renforcer la glycémie, des résultats variés montrent que l'IAPP est nettement impliqué au niveau cérébral :

- dans le comportement alimentaire. Il se comporterait alors comme une hormone modulant ce comportement et exerçant un effet inhibiteur sur la prise alimentaire.
- Au niveau nociceptif. L'IAPP doit être considéré, tout comme le PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide) comme un neuropeptide (molécule modulant les informations délivrées par un neurotransmetteur) sensoriel au niveau des neurones sensoriels primaires. Il est impliqué dans le transport de messages nociceptifs qu'il inhiberait. Cependant, des études de la perception de la douleur chez le rat ont montré que l'effet de l'IAPP serait dû à son interaction avec les récepteurs centraux de la calcitonine, qui possède un effet anti-nociceptif bien plus marqué.

De plus, L'IAPP participe aux réactions inflammatoires neurogéniques (provoquant vasodilatation, œdème et recrutement de cellules immunitaires).

- Au niveau du comportement sexuel chez le rat.
- Au niveau du contrôle cérébral de l'activité gastro-intestinale: L'IAPP inhibe la production acide stomacale et exerce, si on l'injecte expérimentalement au niveau cérébral, un effet protecteur contre les ulcères de l'estomac d'origine alcoolique. En outre, il inhibe la vidange gastrique.

C'est cette diversité et son implication avec d'autres hormones qui rend son étude difficile. Ainsi, l'IAPP est impliqué dans l'homéostasie et agit au niveau rénal, en liaison avec l'angiotensine II. Il jouerait donc un rôle dans la genèse de l'hypertension. Il est également

connu pour stimuler la croissance des ostéoblastes in vitro, mais aucun effet sur le métabolisme osseux n'a été observé chez des humains diabétiques de type I (donc déficients en IAPP) et traités par un de ses analogues .

Si nous tentons de faire un bilan des effets constatés de l'IAPP chez l'Homme sain, nous aboutissons à la liste suivante:

- facteur de croissance embryonnaire et périnatal des cellules épithéliales du cortex rénal (au niveau des tubules proximaux)
- inhibiteur de la sécrétion post prandiale d'insuline
- vasodilatateur
- ralentisseur de la vidange gastrique
- réducteur de la calcémie
- modulateur (au niveau cérébral) du comportement alimentaire
- modificateur du comportement nociceptif (c'est un neuropeptide sensoriel)
- inhibiteur de la synthèse du glycogène musculaire
- stimulant de la néoglucogénèse hépatique
- inhibiteur de la sécrétion des hormones pancréatiques insuline et glucagon

et dans le diabète de type II, nous devons rajouter:

- formation de fibres amyloïdes déclenchant l'apoptose des cellules B
- facteur aggravant de l'insulinorésistance

Tous ces effets observés tendent bien à démontrer que l'IAPP doit bien être considéré comme une hormone pancréatique à l'instar de l'insuline ou du glucagon, exerçant ses effets (variés et discrets) sur le comportement alimentaire, les sécrétions pancréatiques qui y sont afférentes et l'estomac.

Cette palette d'actions concernant l'IAPP a été mise en évidence chez l'être humain et les mammifères principalement. Ne pourrait on pas l'étudier également chez d'autres groupes d'animaux tels que les reptiles, les amphibiens ou les poissons afin de caractériser l'impact hormonal de l'IAPP sur leur organisme ?.

### **Quels sont les liens exacts entre IAPP et homéostasie ?**

Pourquoi dénier encore le statut d'hormone à l'IAPP alors que cette molécule est produite par des cellules endocrines (B), transportée par le sang, se fixe sur des récepteurs spécifiques (identifiés dans le rein) sur des cellules cibles et y déclenche via un second messager des effets spécifiques? Ne sont ce pas là les caractéristiques d'une hormone ?

Il faudrait éclaircir les rapports entre calcitonine, CGRP et IAPP. Ces trois molécules de séquence voisine sont capables de former des fibres amyloïdes. Peuvent elles dériver d'un gène ancestral unique ? Il a été montré qu'une apoptose neuronale calcium-dépendante est impliquée dans les neuropathies des diabétiques de type II. Une accumulation de calcium a été détectée dans les cellules pancréatiques chez le lapin après 450 jours de ligature du canal pancréatique, voisinant avec des microfibrilles amyloïdes d'IAPP. L'apoptose des cellules B déclenchée par l'IAPP serait elle calcium dépendante? Des résultats récents montrant que l'IAPP peut former expérimentalement des canaux amyloïdes transmembranaires permettant une entrée de calcium dans la cellule, et donc modifier l'état électrique de ses membranes ainsi que la composition du cytoplasme, ouvrent une voie nouvelle à cette étude.

### ***Rôles de l'IAPP dans l'organisme sain***

