

Le pancréas, une communauté cellulaire à l'indispensable intégrité

ASPECT STRUCTURAL DU PANCREAS

Le pancréas est une glande double, à la fois **exocrine** et endocrine, située dans une anse du duodénum intestinal (cf schéma et embryogenèse). La glande endocrine est représentée par de petits îlots disséminés dans le parenchyme exocrine, les îlots de Langerhans, dont le diamètre varie de 100 à 300 µm et dont le total ne représente guère que 1% environ de la masse de la glande, soit un total de 1 à 2 g seulement. Les îlots de Langerhans sécrètent leurs peptides régulateurs dans le réseau capillaire insulaire qui irrigue ensuite le pancréas exocrine puis le foie par la circulation dans la veine porte qui recueille également le sang provenant de l'intestin. Ces produits de sécrétion endocrine doivent nécessairement traverser le foie avant de se répandre dans la circulation sanguine générale. Les principales hormones pancréatiques sont **l'insuline** sécrétée par les cellules B au centre de l'îlot, le **glucagon** sécrété par les cellules A et la **somatostatine** produite par les cellules D; ces deux dernières catégories cellulaires se situant en périphérie de l'îlot. Il faut noter que les cellules D présentent parfois des extensions cytoplasmiques entourant principalement les cellules B. Celles-ci sécrètent également **l'IAPP** (Islet Amyloid Poly Peptide) dont nous discuterons au cours de plusieurs chapitres. Nous détaillerons également le **polypeptide pancréatique**, molécule au rôle mal connu, sécrétée infinitésimalement par les cellules "F". Toutes ces cellules présentent une **étroite juxtaposition anatomique**.

RELATIONS PANCREAS EXOCRINE / ENDOCRINE

La suppression de la fonction exocrine par ligature du canal pancréatique entraîne un **remaniement du parenchyme exocrine** aboutissant à la genèse et au développement d'une fibrose par synthèse active de collagène à partir de fibroblastes et d'un tissu adipeux. Dans un deuxième temps apparaissent les répercussions au niveau endocrine qui ont été démontrées par une approche de l'insulinosécrétion in vivo et in vivo. On peut caractériser alors le développement d'un syndrome diabétique non insulino dépendant. Ces observations confirment la nécessité de relations structurales étroites entre parenchyms exocrines et endocrines pour maintenir l'équilibre de la fonction de ces deux tissus.

On peut aisément admettre que certaines modifications du parenchyme exocrine, en particulier de type pancréatite et fibrose, seraient susceptibles d'entraîner des remaniements du parenchyme endocrine et donc des altérations de sa fonction. La régulation **autocrine** exocrine / endocrine et endocrine / endocrine entre cellules pancréatiques ne peut être assurée dans de bonnes conditions que si les îlots de Langerhans présentent une micro-architecture et une vascularisation bien organisée.

APPORTS DE LA VASCULARISATION ET DE L'INNERVATION PANCREATIQUE

La découverte que le glucagon stimule ou module la sécrétion locale d'insuline via des récepteurs adrénergiques post synaptiques et au contraire que l'insuline supprime la sécrétion de glucagon (via des récepteurs adrénergique) met en lumière un feed back négatif / positif intra-insulaire entre insuline et glucagon, donc entre cellules B et cellules A.

La somatostatine (cellules D) est un inhibiteur potentiel de l'activité sécrétoire des

cellules A et B et le glucagon stimule la sécrétion des cellules D. Les cellules insulaires réagissent donc localement et dépendant les unes des autres grâce à un double **effet paracrine** facilitant l'homéostasie métabolique. Il est évident que le glucose, fort stimulant de la circulation sanguine insulaire, influe sur le glucagon et l'insuline. Localement, il libère des neurotransmetteurs ou des messagers chimiques tels que peptides (GIP Gastric Inhibitory Peptide, CCK, sécrétine, corticotropine, TRH Thyrotropine Releasing Hormone, glycentine), des amines biogéniques, des nucléotides cycliques qui traversent les espaces interstitiels jusqu'aux récepteurs spécifiques de la cellule cible voisine, assurant ainsi un mécanisme **neurocrine** de contrôle adrénergique ou cholinergique après l'absorption de nutriments.

En effet, le pancréas est richement innervé par des terminaisons synaptiques du système nerveux autonome, pouvant modifier le flux sanguin insulaire ou la sécrétion paracrine locale. Les expériences de greffes d'îlots laissent apparaître une influence positive des cellules B pancréatiques sur le développement de terminaisons nerveuses noradrénergiques contenant également du neuropeptide Y.

Les trois hormones insuline, glucagon et somatostatine sont sécrétées par impulsions, ou cycles, régulés par le ganglion pancréatique fonctionnant comme un centre d'intégration. Il peut stimuler plusieurs îlots distribués au hasard. Si on bloque la transmission nerveuse intrapancréatique ou le récepteur nicotinique ganglionnaire postsynaptique, on augmente la fréquence des cycles insulaires: le ganglion est en quelque sorte le pace-maker et le coordinateur de ces cycles sécrétoires. L'existence de ces cycles impose, dans le cas d'une thérapie insulinaire, une administration par infusion intraveineuse pulsatile de cette hormone.

Il existe également une **communication systémique humorale** où l'hormone, sécrétée par sa cellule, passe par le système porte veineux via le système vasculaire systémique pour atteindre la cellule cible ou elle exercera son action stimulante ou suppressive. Cette dernière majoritairement endocrine peut également être de nature exocrine: dans ce cas, le flux sanguin passe par des capillaires provenant de petits îlots. L'hormone peut aussi agir par l'intermédiaire d'une **microvascularisation insulaire locale**, intra ou péri-îlots. On parle alors d'**endocrinie**. La cellule sécrétrice, notamment de type B, présente une polarité capillaire apicale nette. La circulation sanguine insulaire joue un rôle fondamental dans la coordination fonctionnelle de l'îlot par une **compartmentalisation** artérielle et vasculaire.

Dans un îlot, la communication entre cellules d'un même type ou de types différents passe par l'intermédiaire de jonctions spécialisées qui ont des fonctions potentielles différentes: les jonctions lacunaires (gap junction) et les jonctions serrées (tight junction).

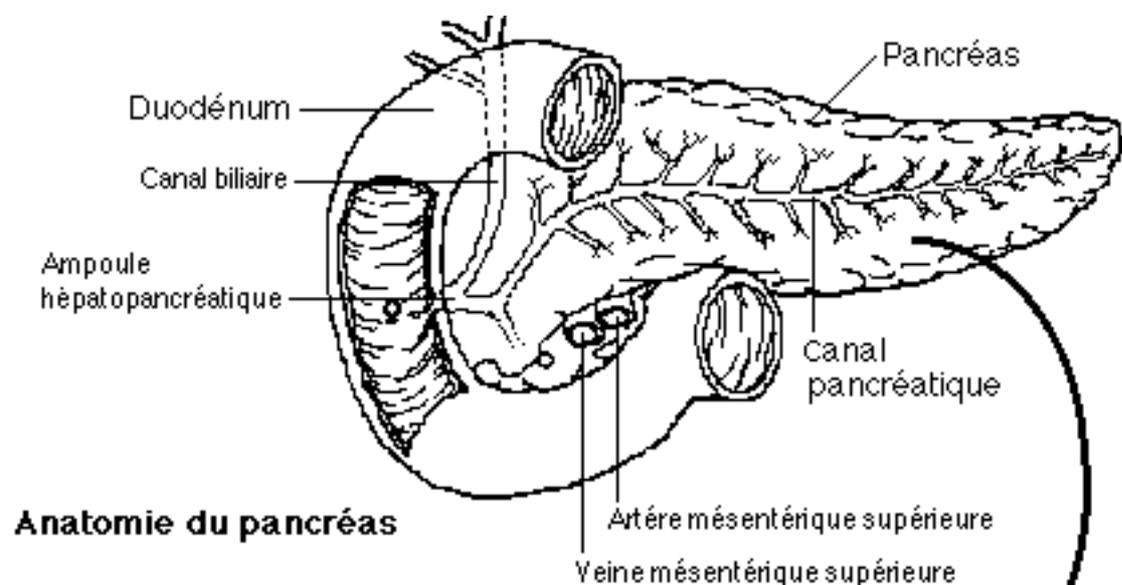
Les **jonctions lacunaires** permettent la communication directe entre les cellules et facilitent le passage d'impulsions électriques provenant notamment des cellules B, d'ions ou de petites molécules médiatrices d'un poids moléculaire inférieur à 1200. Elles ne permettent donc pas le passage direct intercellulaire d'insuline, du glucagon ou de la somatostatine. En revanche, elles ont un rôle important en coordonnant la fonction de l'îlot entier, en synchronisant la sécrétion hormonale, et donc en influençant les interactions entre les cellules A, B et D.

Les **jonctions serrées** sont des "murs" de fusion entre les cellules créant des barrières dans les espaces interstitiels qui peuvent bloquer les échanges d'hormone entre les cellules. Elles peuvent shunter les hormones à travers des canaux spécifiques directement

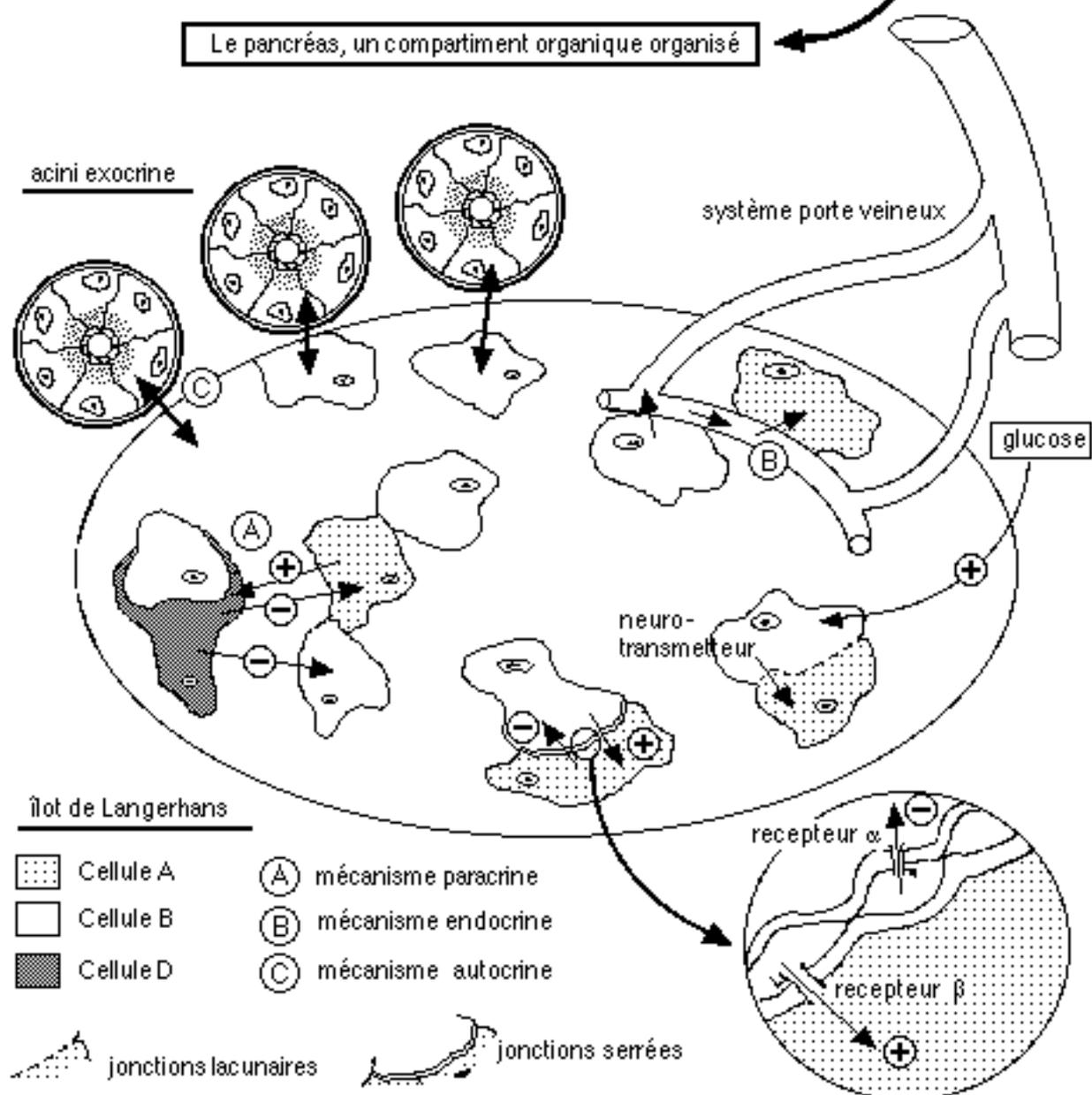
aux capillaires ou a des aires spéciales dans les cellules cibles juxtaposées. Elles sont à la basedelacompartimentalisationinsulaireetfermenthermétiquelementl'interstitiumintercellulaire latéral séparant le compartiment capillaire artériel du compartiment capillaire veineux. Cette compartimentalisation est dépendante de la distribution des cellules endocrines de l'ilôt, de la microvascularisation insulaire, de la polarité des cellules ainsi que du flux de liquide interstitiel.

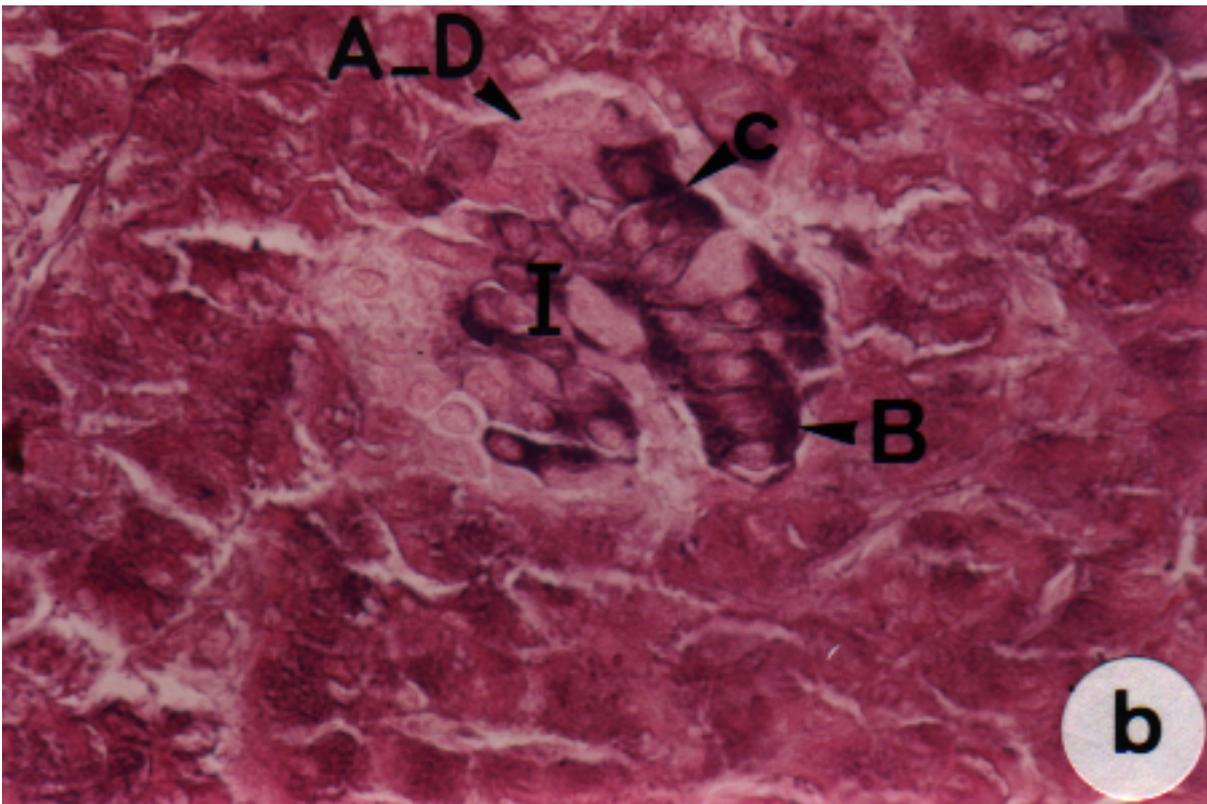
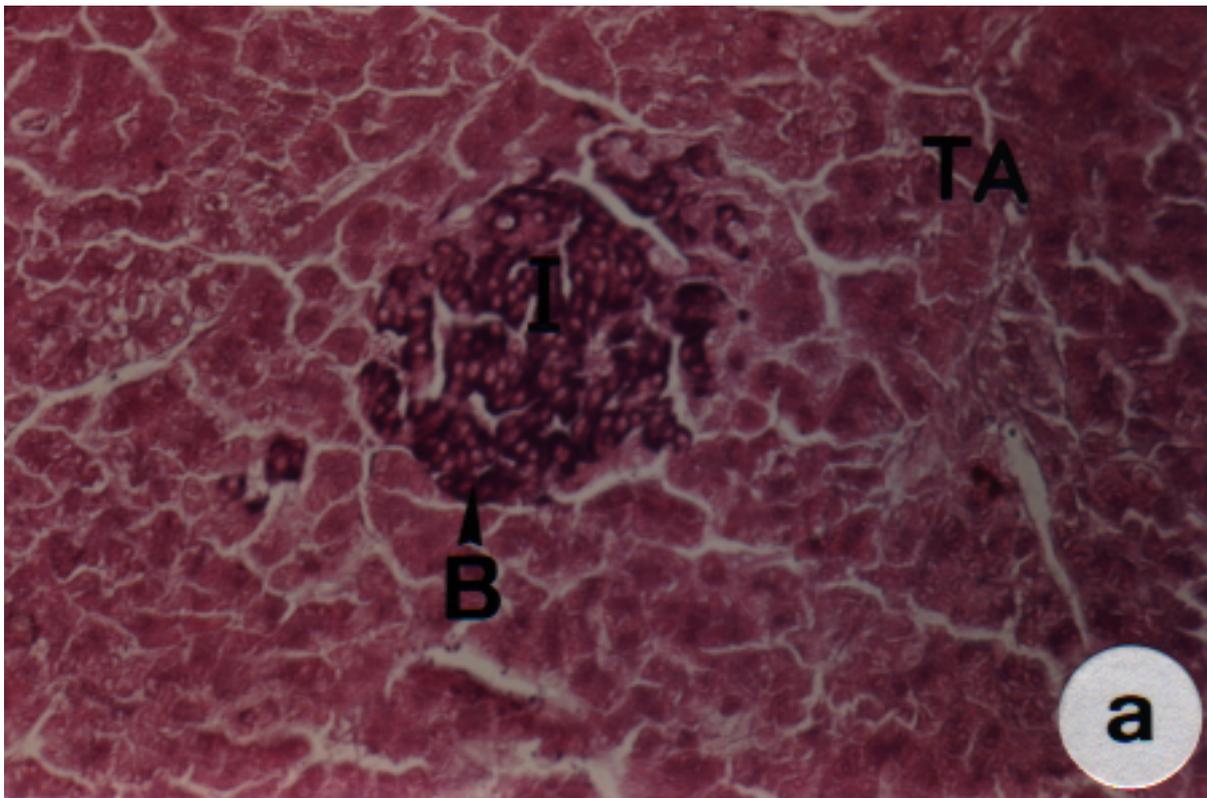
Ce type de jonction est souvent induit par un traumatisme expérimental tel qu'un traitement protéolytique à l'origine d'une inflammation piégeant une grande quantité de matériel sécrétoire dans l'espace intercellulaire.

En conclusion, des changements morphologiques, morphométriques ou dans la distribution des différents types de cellules endocrines peuvent découler aussi bien de remaniements des parenchymes endocrines ou exocrines que d'altérations vasculaires caractérisant les principales anomalies du diabète NID. Toutes ces observations expliquent en partie la difficulté et les nombreux échecs des greffes totales ou partielles d'un pancréas.



Le pancréas, un compartiment organique organisé





Structure du pancréas (coloration PAF):

photo a - Les cellules B (B) représentent la majorité cellulaire de l'îlot de Langerhans (I) au sein d'un tissu acineux (TA) compact. (x 280).

photo b - Les cellules B (B) présentent une polarité, les granulations sont groupées côté capillaire (c). En périphérie de l'îlot (I), présence de cellules A (A) ou D (D). (x 500).