

Sciences de la vie et de la Terre

Baccalauréat général 2026 — épreuve de spécialité

Métropole, session 2026 (26-SVTJ2ME1)

Corrigé

Deux exercices

Exercice 1 (7 points)

Sujet — Exercice 1 — L'utilisation des isotopes en sciences de la Terre (7 points)

Depuis sa formation, la Terre a connu de profondes transformations géologiques et climatiques. Pour en reconstituer l'histoire, les scientifiques disposent d'outils variés. L'étude des isotopes stables ou radioactifs, présents dans des objets géologiques tels que les roches, les sédiments et les glaces, offre à la fois des repères temporels et des indices sur les environnements anciens.

QUESTION :

Expliquer comment l'étude de rapports isotopiques permet de retracer des variations climatiques passées et de dater des objets géologiques.

Vous rédigerez un texte argumenté. On attend des expériences, des observations, des exemples pour appuyer votre exposé et argumenter vos propos.

Corrigé

Introduction Deux atomes sont **isotopes** lorsqu'ils appartiennent au même élément chimique (même nombre de protons, mêmes propriétés chimiques) mais diffèrent par leur nombre de neutrons, donc par leur masse : oxygène 16 et oxygène 18, carbone 12 et carbone 14. Les isotopes **stables** gardent le même noyau au cours du temps, mais leur masse différente les fait se comporter un peu différemment lors d'un changement d'état. Les isotopes **radioactifs** ont un noyau instable qui se transforme spontanément, à rythme constant, en un noyau d'un autre élément. Dans les deux cas, le géologue mesure au spectromètre de masse un **rapport isotopique**, proportion de deux isotopes dans une glace, un fossile ou un minéral. Comment un tel rapport peut-il servir à la fois de thermomètre du passé et d'horloge des roches ? Nous montrerons que le rapport des isotopes stables de l'oxygène enregistre la température au moment où une archive se forme (I), que le rapport d'un isotope radioactif à son produit mesure le temps écoulé depuis la formation d'une roche (II), puis comment les deux outils se combinent en une histoire climatique datée (III).

I. Les isotopes stables de l'oxygène, un thermomètre des climats passés **Le rapport $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$ et le fractionnement isotopique.** L'oxygène naturel est très majoritairement de l'oxygène 16, l'oxygène 18, plus lourd, n'en représentant qu'une faible fraction. On exprime l'écart du rapport $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$ d'un échantillon à celui d'un standard par le $\delta^{18}\text{O}$, en pour mille :

$$\delta^{18}\text{O} = \left(\frac{(^{18}\text{O}/^{16}\text{O})_{\text{échantillon}}}{(^{18}\text{O}/^{16}\text{O})_{\text{standard}}} - 1 \right) \times 1000.$$

Ce rapport varie dans le cycle de l'eau. Une molécule H_2^{16}O , plus légère, s'évapore un peu plus facilement ; une molécule H_2^{18}O , plus lourde, se condense la première. On le vérifie au laboratoire : la vapeur qui se forme au-dessus d'un bac d'eau a un $\delta^{18}\text{O}$ plus faible que le liquide, et l'écart entre les deux est d'autant plus grand que la température est basse. Une masse d'air océanique qui se refroidit en gagnant les pôles perd donc à chaque précipitation de l'oxygène

^{18}O : la neige qui tombe sur les calottes est d'autant plus appauvrie en ^{18}O que l'air est froid. Ce **fractionnement isotopique** dépendant de la température fait du $\delta^{18}\text{O}$ un thermomètre. La relation s'étalonne dans le présent (principe d'actualisme) : le $\delta^{18}\text{O}$ des précipitations actuelles des stations polaires diminue régulièrement avec la température moyenne annuelle du site.

Les archives glaciaires. La neige polaire s'accumule chaque année et se tasse en glace ; un forage extrait une *carotte de glace* dont chaque niveau est plus ancien que celui qui le recouvre. Le $\delta^{18}\text{O}$ de la glace (ou le δD de l'hydrogène) à une profondeur donnée renseigne sur la température au moment de la chute de neige : une valeur **faible** signe un climat **froid**. Les carottes antarctiques de Vostok (400 000 ans) puis d'EPICA (près de 800 000 ans) révèlent ainsi une alternance de périodes glaciaires et interglaciaires de périodicité dominante 100 000 ans, avec un écart de l'ordre de la dizaine de degrés en Antarctique entre un maximum glaciaire et un interglaciaire. La même glace enferme des bulles d'air fossile dont on mesure le CO_2 : température isotopique et CO_2 oscillent en parallèle, ce qui a révélé le couplage entre effet de serre et climat.

Les archives sédimentaires marines. Les foraminifères, unicellulaires marins, construisent un test calcaire (CaCO_3) à partir de l'oxygène de l'eau de mer, puis s'accumulent en couches sur le fond. Leur $\delta^{18}\text{O}$ se lit en sens *inverse* de celui de la glace : en période glaciaire, l'eau légère évaporée est immobilisée dans les calottes et l'océan résiduel s'enrichit en ^{18}O ; de plus, un carbonate qui précipite dans une eau froide incorpore davantage d'oxygène 18. Un $\delta^{18}\text{O}$ des tests **élevé** signe donc un climat **froid** et un grand volume de glace. Les carottes de sédiments océaniques prolongent l'enregistrement sur plusieurs millions d'années et retrouvent les mêmes cycles ; croisé avec les indices lithologiques et fossiles (charbons du Carbonifère, dépôts glaciaires, coraux), le $\delta^{18}\text{O}$ des carbonates distingue des périodes chaudes sans calotte comme le Crétacé et des périodes de glaciation.

Bilan. Le rapport des isotopes stables de l'oxygène dépend de la température au moment où l'archive se forme ; enregistré dans la glace ou les tests calcaires, il reconstitue les variations climatiques passées, à condition de retenir que la lecture est opposée selon l'archive.

II. Les isotopes radioactifs, une horloge pour dater les roches La décroissance radioactive, une horloge naturelle. Un isotope radioactif (le *père*) se désintègre en un isotope *fil* à un rythme indépendant de la température, de la pression et des conditions chimiques. De N_0 noyaux père initiaux, il reste $N(t) = N_0 e^{-\lambda t}$ au bout du temps t , λ étant la constante radioactive ; la **demi-vie** $t_{1/2} = \ln 2 / \lambda$ est la durée au bout de laquelle la moitié des pères a disparu. Les fils s'accumulent à mesure que les pères disparaissent, le **rapport fils/père** d'un minéral croît avec le temps : si le système est resté *clos* et si l'on connaît la quantité de fils initiale, l'âge s'en déduit, $t = \frac{1}{\lambda} \ln (1 + N_{\text{fils}}/N_{\text{père}})$. L'instant zéro est la cristallisation, qui ferme le minéral : on date la formation d'une roche magmatique ou métamorphique.

Le couple potassium–argon. Le potassium 40 donne de l'argon 40 avec une demi-vie d'environ 1,25 milliard d'années. L'argon, gaz, s'échappe de la lave en fusion : à la cristallisation, la roche n'en contient pas et le chronomètre est remis à zéro. L'argon produit ensuite reste piégé dans les cristaux, et le rapport $^{40}\text{Ar}/^{40}\text{K}$ donne l'âge de la solidification. La méthode date les roches volcaniques, des basaltes océaniques aux cendres intercalées dans les séries sédimentaires, donc indirectement les fossiles qu'elles encadrent.

Le couple rubidium–strontium et l'isochrone. Le rubidium 87 donne du strontium 87 avec une demi-vie d'environ 48,8 milliards d'années, adaptée aux roches les plus anciennes comme les granites. Mais une roche contient dès sa formation du strontium 87 en quantité inconnue. On mesure alors, dans plusieurs minéraux d'une même roche (biotite, feldspath, muscovite) qui ont incorporé des quantités différentes de rubidium, les rapports $^{87}\text{Sr}/^{86}\text{Sr}$ et $^{87}\text{Rb}/^{86}\text{Sr}$, le strontium 86, stable et non radiogénique, servant de référence. Tous les minéraux avaient au départ le même $^{87}\text{Sr}/^{86}\text{Sr}$ et chacun a depuis gagné du strontium 87 en proportion de son rubidium : les points s'alignent sur une droite, l'**isochrone**, dont l'ordonnée à l'origine

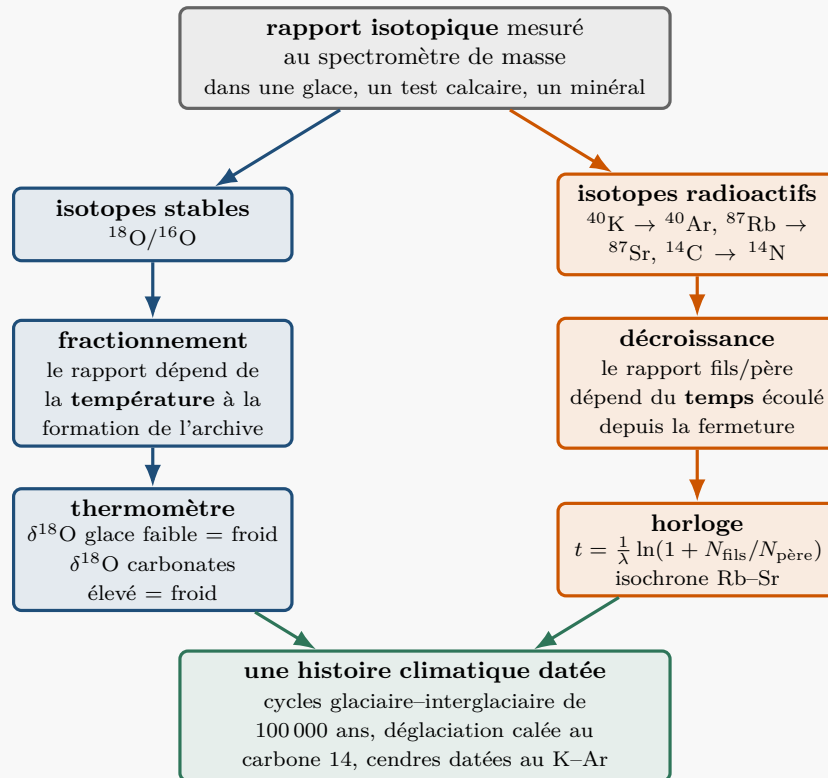
est le rapport initial et dont la pente $e^{\lambda t} - 1$ ne dépend que de l'âge. Les couples à longue demi-vie (rubidium–strontium, uranium–plomb sur les zircons) ont ainsi daté les plus anciennes roches continentales, voisines de quatre milliards d'années, alors que la croûte océanique ne dépasse pas deux cents millions d'années ; appliqués aux météorites, ils ont livré l'âge de la Terre, environ 4,55 milliards d'années.

Le carbone 14 et le choix du chronomètre. Un chronomètre n'est utilisable que sur des durées comparables à sa demi-vie : trop court, presque rien n'a décru ; trop long, il ne reste plus de père. Le carbone 14, formé dans la haute atmosphère et incorporé par les êtres vivants tant qu'ils échangent du carbone avec leur milieu, cesse d'être renouvelé à leur mort et décroît avec une demi-vie de 5 730 ans : le rapport $^{14}\text{C}/^{12}\text{C}$ d'un bois, d'un os ou d'une tourbe donne un âge jusqu'à environ 50 000 ans. Au-delà, il faut les couples à longue demi-vie (K–Ar, Rb–Sr, U–Pb sur les zircons) : le couple se choisit selon la nature de l'objet et l'ordre de grandeur de l'âge attendu.

Bilan. Le rapport entre un isotope radioactif et son produit est une fonction connue du temps écoulé depuis la fermeture du système : il date la formation des roches, de quelques milliers d'années à l'âge de la Terre.

III. Thermomètre et horloge se combinent en une histoire climatique datée Une courbe de $\delta^{18}\text{O}$ ne devient une histoire du climat que si chaque niveau de l'archive est daté, et ce sont les isotopes radioactifs qui fournissent ces repères. Dans une carotte de sédiments ou une tourbière, le carbone 14 de la matière organique cale la dernière déglaciation entre –20 000 et –10 000 ans, là où le $\delta^{18}\text{O}$ de la glace du Groenland monte, celui des foraminifères descend et les pollens passent de la toundra à la forêt tempérée : trois indicateurs indépendants qui convergent vers un réchauffement. Dans une carotte de glace ou une série sédimentaire, un niveau de cendres volcaniques daté par le potassium–argon fixe un âge absolu au milieu de l'enregistrement. Plus profondément, les oscillations du $\delta^{18}\text{O}$ sont calées sur les cycles astronomiques de Milankovitch (100 000, 41 000 et 21 000 ans), dont la trace dans les sédiments n'a pu être reconnue que sur des séries déjà datées par radiochronologie. En retour, les isotopes stables donnent un contenu aux âges : dater un basalte situe un événement, le $\delta^{18}\text{O}$ des carbonates contemporains dit sous quel climat il s'est produit.

Ces outils ont leurs limites : l'horloge suppose un système clos (une roche réchauffée par un métamorphisme perd son argon et paraît plus jeune), le thermomètre dépend aussi du volume de glace et un carbonate recristallisé perd son signal ; d'où l'exigence de croiser plusieurs indicateurs et plusieurs méthodes de datation.



Conclusion Un rapport isotopique est une mémoire. Celui des isotopes stables de l'oxygène, fixé par le fractionnement au moment où la neige tombe ou le test se forme, garde la trace de la température et retrace les variations climatiques, des cycles glaciaires des huit cents derniers millénaires aux climats du Crétacé. Celui d'un isotope radioactif et de son fils, qui croît depuis la fermeture du minéral, mesure le temps et date les roches, du foyer préhistorique aux plus vieux granites. Ensemble, ils ont établi la chronologie des climats passés et le lien entre gaz à effet de serre et température, référence indispensable pour situer le réchauffement actuel, dont la rapidité n'a pas d'équivalent dans ces archives.

Exercice 2 (8 points)

Sujet — Exercice 2 — L'effet incrétine (8 points)

L'ingestion de glucose par la bouche (voie orale) entraîne une augmentation de la glycémie suivie d'une augmentation de l'insulinémie (concentration sanguine en insuline).

L'injection de glucose directement dans le sang entraîne également une augmentation de la glycémie et de l'insulinémie.

Néanmoins, pour une augmentation de glycémie équivalente, l'ingestion orale de glucose entraîne une augmentation beaucoup plus importante de l'insulinémie que l'injection par voie sanguine. C'est ce que l'on appelle l'effet incrétine.

QUESTION :

Déterminer les mécanismes qui expliquent pourquoi l'ingestion de glucose par voie orale provoque une élévation de l'insulinémie plus grande qu'une injection de glucose par voie sanguine (effet incrétine).

Vous organiserez votre réponse selon une démarche de votre choix intégrant des données des documents et les connaissances utiles.

Remarque : certaines études présentées dans les documents ont été réalisées chez le rat ou chez le chien. On considère que leurs résultats sont transposables à l'être humain.

Document 1 : comparaison de l'effet de l'administration de glucose par voie orale ou par voie intraveineuse sur plusieurs paramètres physiologiques

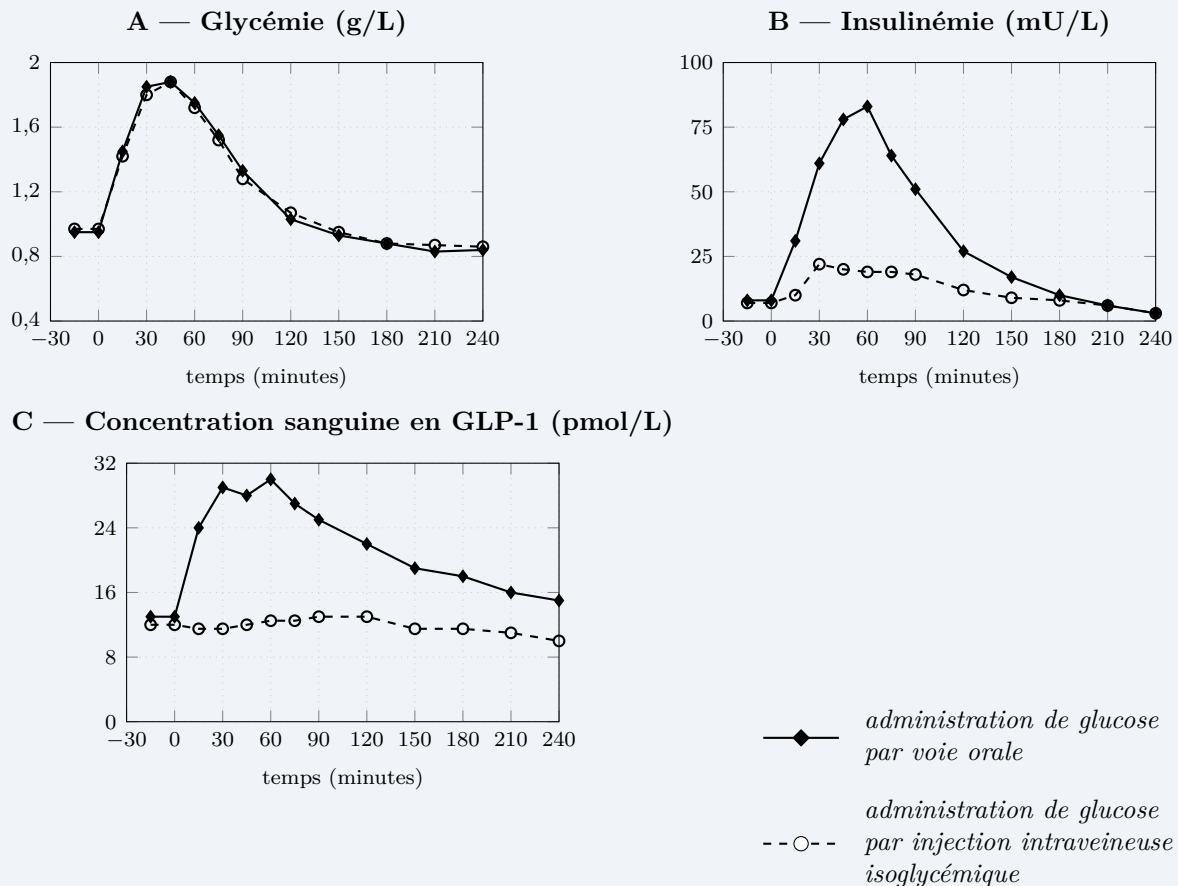
Des chercheurs ont compilé les données de plusieurs études qui comparent, chez l'humain, les effets de l'ingestion par voie orale de glucose aux effets d'une perfusion intraveineuse isoglycémique (c'est-à-dire induisant le même niveau de glycémie) de glucose.

Les études sont réalisées chez des sujets sains, en bonne santé. Différents paramètres physiologiques sont mesurés au cours du temps, dont la glycémie, l'insulinémie et la concentration sanguine en GLP-1, une hormone sécrétée par l'intestin.

Lors de la première série de mesures, au temps $t = 0$ minute, les individus ingèrent 75 g de glucose (= voie orale). Lors de la deuxième série de mesures, les mêmes individus reçoivent à partir de $t = 0$ minute une perfusion de glucose dans le sang (voie intraveineuse) qui reproduit l'évolution de la glycémie observée dans la première série de mesures (perfusion isoglycémique).

Évolution de plusieurs paramètres physiologiques après administration orale ou perfusion intraveineuse isoglycémique de glucose

(courbes redessinées : valeurs lues sur le graphique du sujet ; erreurs types non reproduites)



Chaque point = moyenne $\pm$ erreur type (barres au-dessus ou en-dessous des points).

Source : d'après Nauck, M. A., & Meier, J. J. (2016). The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes : physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 4(6), 525-536.

Document 2 : effet du glucose sur l'intestin

Des chercheurs ont évalué les effets du passage du glucose dans l'intestin sur la capacité de ce dernier à sécréter certaines hormones dans la circulation sanguine.

Pour cela, ils font circuler, dans une portion isolée d'intestin de chien, une solution de drainage contenant 30 mmol/L de glucose ou de saccharose, ou aucun glucide (pour le niveau de référence). La solution avec saccharose sert de témoin : le saccharose est un glucide qui n'est pas digéré dans cette partie de l'intestin.

Dans le même temps, les chercheurs perfusent les vaisseaux sanguins de cette portion d'intestin avec une solution (entrée par les artères et sortie par les veines) et mesurent, dans les échantillons recueillis, la concentration en GLP-1.

Schéma du dispositif expérimental (document reproduit dans le sujet PDF) : une portion d'intestin isolée est traversée de bout en bout, dans sa lumière, par la *solution de drainage* (flèche entrante à gauche, sortante à droite). Ses vaisseaux sanguins sont perfusés séparément par la *solution de perfusion*, qui entre par l'*artère intestinale* et ressort par la *veine intestinale*, d'où l'on réalise la *collecte d'échantillons de la solution de perfusion* dans un tube.

Résultats des dosages

	solution de drainage administrée dans la portion d'intestin		
	sans glucide	avec 30 mmol/L de glucose	avec 30 mmol/L de saccharose
concentration en GLP-1 (en pmol/L) dans la solu- tion de perfusion collectée à la sortie de la veine intes- tinale	niveau de référence	+11,4 ± 3,26 #	-0,04 ± 0,77 *

Les valeurs chiffrées montrent l'évolution (en plus + ou en moins -) par rapport au niveau de référence.

Moyennes ± erreur type. Mesures réalisées sur 4 à 6 portions d'intestin à chaque fois.

= significativement différent du niveau de référence

* = significativement différent des résultats avec la solution contenant du glucose

Source : d'après Sugiyama, K., Manaka, H., Kato, T., Yamatani, K., Tominaga, M., & Sasaki, H. (1994). Stimulation of truncated glucagon-like peptide-1 release from the isolated perfused canine ileum by glucose absorption. *Digestion*, 55(1), 24-28.

Document 3 : localisation des récepteurs au GLP-1 dans le pancréas

Une étude a été réalisée chez le rat pour déterminer la présence de récepteurs au GLP-1 dans le pancréas.

Par une technique appropriée, les cellules endocrines des îlots de Langerhans ont été marquées et localisées sur des coupes fines de pancréas (image A).

Sur les mêmes coupes, des anticorps marqués par une substance fluorescente et spécifiques des récepteurs au GLP-1 ont été appliqués (image B).

Images en microscopie à fluorescence représentatives des résultats (document reproduit dans le sujet PDF) : deux micrographies du même champ, barre d'échelle de 50 μm . Sur l'image A, un îlot de Langerhans ovale, délimité par un trait blanc, se détache du tissu pancréatique sombre ; une ligne en pointillés noirs le partage en une mince bande périphérique, surtout visible sur son bord gauche, de *cellules α sécrétrices de glucagon* (flèche du haut) et un large cœur central de *cellules β sécrétrices d'insuline* (flèche du bas). Sur l'image B, le cœur de l'îlot, à l'emplacement des cellules β , apparaît en gris clair (fluorescence présente) ; la bande périphérique à l'emplacement des cellules α , à l'intérieur du trait blanc, reste gris foncé, comme le tissu pancréatique qui entoure l'îlot (fluorescence absente) ; la légende sous l'image associe le gris clair à « fluorescence : présente » et le gris foncé à « absente ».

A : un îlot de Langerhans (délimité par le trait blanc sur l'image) dont les cellules α et β ont été identifiées et localisées (séparées par les pointillés noirs sur l'image).

B : le même îlot de Langerhans marqué avec des anticorps fluorescents spécifiques des récepteurs au GLP-1. La fluorescence apparaît sur l'image en gris clair ; l'absence de marquage fluorescent apparaît en gris foncé (voir légende sous l'image).

Source : d'après Nakamura, T., Ito, T., Uchida, M., Hijioka, M., Igarashi, H., Oono, T., Kato, M., Nakamura, K., Suzuki, K., Jensen, R. T., & Takayanagi, R. (2014). PSCs and GLP-1R : Occurrence in normal pancreas, acute/chronic pancreatitis and effect of their activation by a GLP-1R agonist. *Laboratory Investigation*, 94(1), 63-78.

Document 4 : effet du GLP-1 sur le pancréas

Document 4a : effet du GLP-1 sur l'expression du gène de l'insuline dans les cellules pancréatiques

L'effet du GLP-1 sur l'expression du gène de l'insuline a été évalué en mesurant la quantité d'ARN messagers (ARNm) produits à partir de ce gène par des cellules pancréatiques de rat mises en culture.

Les ARNm ont été extraits des cellules, puis séparés par électrophorèse et révélés par autoradiographie. La présence des ARNm se traduit par l'apparition d'une tache grise plus ou moins foncée. Plus la quantité d'ARNm est grande, plus la tache est grande et foncée.

Résultats de l'autoradiographie après électrophorèse pour les ARNm de l'insuline (document reproduit dans le sujet PDF) : une seule ligne, légendée « ARNm insuline », porte six taches. Les trois taches de gauche, sous l'accolade « Témoin », sont petites et gris pâle ; les trois taches de droite, sous l'accolade « GLP-1 », sont nettement plus grandes et d'un noir dense.

Situations expérimentales :

- Témoin : cellules pancréatiques cultivées dans le milieu de culture de base
- GLP-1 : cellules pancréatiques cultivées dans le milieu de culture de base + 5.10^{-4} mmol/L de GLP-1

Les mesures par densité optique du niveau de gris des taches montrent que la quantité d'ARNm d'insuline dans la situation GLP-1 est significativement différente de celle mesurée dans la situation Témoin.

Les quantités d'ARNm d'autres protéines témoin ont été mesurées et les résultats ne montrent pas de différences significatives entre les situations Témoin et GLP-1.

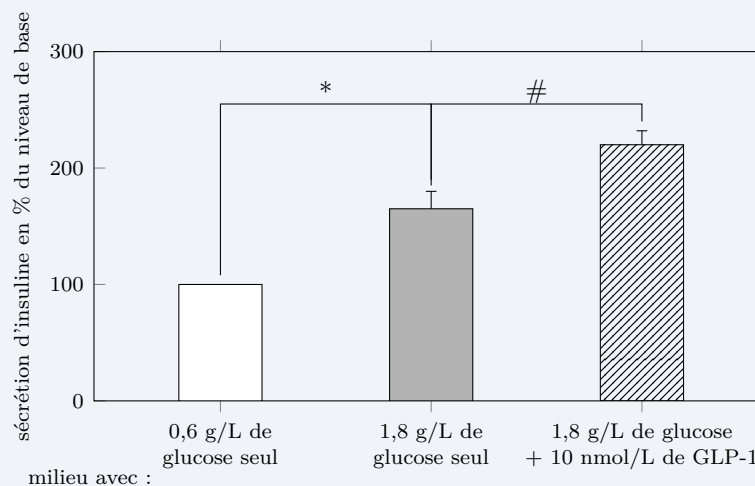
Source : d'après Drucker, D. J., Philippe, J., Mojsov, S., Chick, W. L., & Habener, J. F. (1987). Glucagon-like peptide 1 stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 84(10), 3434-3438.

Document 4b : effet du GLP-1 sur la sécrétion d'insuline par les îlots de Langerhans

Des chercheurs ont évalué les effets du GLP-1 sur des îlots de Langerhans humains isolés en culture. Les îlots sont perfusés continuellement avec une solution physiologique (milieu de culture de base) à laquelle sont ajoutés du glucose et/ou du GLP-1. La sécrétion d'insuline est mesurée.

Sécrétion d'insuline par des îlots de Langerhans isolés (en % du niveau de base)

(diagramme redessiné : valeurs lues sur le graphique du sujet)



Moyennes $\pm$ erreur type (barres) de 6 séries de mesures.

Le niveau de sécrétion de base (100 %) est déterminé avec les mesures effectuées dans le milieu avec 0,6 g/L de glucose seul.

* et # : différences significatives

Source : d'après Fehmann, H.-C., Hering, B.-J., Wolf, M.-J., Brandhorst, H., Brandhorst, D., Bretzel, R. G., Federlin, K., & Göke, B. (1995). The effects of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on hormone secretion from isolated human pancreatic islets : *Pancreas*, 11(2), 196.

Corrigé

Introduction La **glycémie** (concentration de glucose dans le plasma, voisine de $1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ à jeun) est une grandeur réglée : sa hausse après un repas est détectée par les **cellules β des îlots de Langerhans** du pancréas, qui sécrètent l'**insuline**, seule hormone hypoglycémiante ; celle-ci stimule l'entrée du glucose dans les cellules et son stockage en glycogène dans le foie et les muscles. Dans ce schéma, c'est le glucose sanguin lui-même qui commande la sécrétion d'insuline. Or, à glycémie égale, une charge de glucose ingérée fait monter l'insulinémie bien plus qu'une perfusion intraveineuse : c'est l'**effet incrétine**. Tout se passe comme si le passage du glucose par le tube digestif ajoutait un second signal, indépendant de la glycémie, qui stimule le pancréas.

Stratégie. Je vérifie d'abord la réalité de l'effet et la piste d'une hormone intestinale, le GLP-1 (document 1) ; je montre que l'intestin libère cette hormone dans le sang quand il absorbe du glucose (document 2) ; je cherche enfin comment le pancréas la reçoit (document 3) et ce qu'elle y provoque, sur l'expression du gène de l'insuline (document 4a) et sur la sécrétion d'insuline (document 4b).

Document 1 — L'effet incrétine est réel et s'accompagne d'une sécrétion de GLP-1 propre à la voie orale **Ce que je vois.** Graphique A : la glycémie suit la même évolution dans les deux protocoles, d'environ $0,95 \text{ g/L}$ à un maximum voisin de $1,9 \text{ g/L}$ à 45 min, puis retour vers $0,85 \text{ g/L}$ à 240 min : la perfusion est bien *isoglycémique*. Graphique B : l'insulinémie part de la même valeur (environ 7 à 8 mU/L) mais, après ingestion orale, elle grimpe jusqu'à environ 83 mU/L à 60 min, alors qu'après perfusion elle plafonne vers 20 mU/L entre 30 et 90 min ; à 60 min, le rapport est d'environ $83/19 \approx 4,4$. Graphique C : le GLP-1, identique au départ (12–13 pmol/L), double après ingestion orale (24 pmol/L dès 15 min, maximum d'environ 30 pmol/L à 60 min, soit $30/13 \approx 2,3$ fois la valeur initiale) puis décroît lentement ; sous perfusion, il reste plat entre 10 et 13 pmol/L. Les erreurs types sont petites devant ces écarts.

Ce que j'en déduis. La glycémie étant la même, l'excès d'insuline libéré après ingestion (pic environ quatre fois plus haut) ne peut être commandé par le glucose sanguin seul : un autre signal, propre à la voie orale, stimule les cellules β . Le seul paramètre qui diffère est la concentration de **GLP-1**, hormone intestinale qui n'augmente qu'après ingestion, avec une chronologie compatible (elle monte dès 15 min, avant le pic d'insuline). *Conclusion partielle* : l'effet incrétine est mesurable et corrélé à une libération de GLP-1 déclenchée par la seule voie orale. Une corrélation n'est pas une preuve : il reste à établir que le glucose intestinal provoque cette libération et que le GLP-1 agit sur le pancréas.

Document 2 — L'intestin libère du GLP-1 dans le sang lorsqu'il absorbe du glucose **Ce que je vois.** Dans une portion d'intestin de chien isolée et perfusée, la concentration de GLP-1 recueillie à la sortie de la veine intestinale augmente de $+11,4 \pm 3,26 \text{ pmol/L}$ par rapport au niveau de référence lorsque la lumière reçoit 30 mmol/L de glucose (différence significative, #). Avec 30 mmol/L de saccharose, la variation est nulle ($-0,04 \pm 0,77 \text{ pmol/L}$), significativement différente du résultat avec le glucose (*).

Ce que j'en déduis. Le dispositif isole l'intestin du reste de l'organisme : la hausse de GLP-1 dans le sang veineux vient nécessairement de cellules de la paroi intestinale qui sécrètent cette hormone dans le sang (sécrétion *endocrine*). Le témoin saccharose est décisif : ce glucide, non digéré ici, n'est pas absorbé et ne déclenche rien ; ce n'est donc ni la présence d'un sucre dans la lumière ni un effet osmotique qui stimule la sécrétion, mais bien l'**absorption du glucose**. *Conclusion partielle* : le glucose qui traverse la paroi intestinale provoque la libération de GLP-1 dans la circulation, ce qui explique pourquoi seule la voie orale fait monter le GLP-1 dans le document 1 (le glucose perfusé ne passe jamais par l'intestin).

Document 3 — Les cellules β des îlots de Langerhans portent des récepteurs au GLP-1 **Ce que je vois.** Sur l'image A, un îlot de Langerhans de rat est délimité, avec une

mince bande périphérique de cellules α (glucagon) et un large cœur de cellules β (insuline). Sur l'image B, après application d'anticorps fluorescents spécifiques des récepteurs au GLP-1, la fluorescence (gris clair) se superpose exactement au cœur de cellules β de l'image A ; la bande périphérique des cellules α reste gris foncé, comme le tissu pancréatique exocrine qui entoure l'îlot.

Ce que j'en déduis. Un anticorps ne se fixe qu'à la molécule dont il est spécifique : la fluorescence révèle des **récepteurs au GLP-1** à la surface des cellules β , et leur absence sur les cellules α comme dans le reste du pancréas. Une hormone n'agit que sur ses *cellules cibles*, celles qui possèdent le récepteur complémentaire : les cellules β , productrices d'insuline, sont des cibles du GLP-1, et elles seules dans l'îlot. *Conclusion partielle* : le GLP-1 transporté par le sang peut être reçu spécifiquement par les cellules qui sécrètent l'insuline (résultat obtenu chez le rat, transposé à l'humain).

Document 4a — Le GLP-1 stimule l'expression du gène de l'insuline **Ce que je vois.** Sur l'autoradiographie, les trois échantillons témoins donnent de petites taches gris pâle pour l'ARNm de l'insuline ; les trois échantillons cultivés avec $5 \cdot 10^{-4}$ mmol/L de GLP-1 donnent des taches nettement plus grandes et plus foncées, différence significative en densitométrie. Les ARNm d'autres protéines témoins ne varient pas.

Ce que j'en déduis. La taille et la noirceur d'une tache traduisent la quantité d'ARNm : les cellules exposées au GLP-1 contiennent beaucoup plus d'ARNm d'insuline, donc **transcrivent davantage le gène de l'insuline**, et cet effet est *spécifique* puisque les autres ARNm ne changent pas. Davantage d'ARNm permet, par traduction, davantage d'insuline disponible dans la cellule β . *Conclusion partielle* : fixé sur son récepteur, le GLP-1 augmente l'expression du gène de l'insuline, donc la capacité de production de l'hormone (échelle moléculaire).

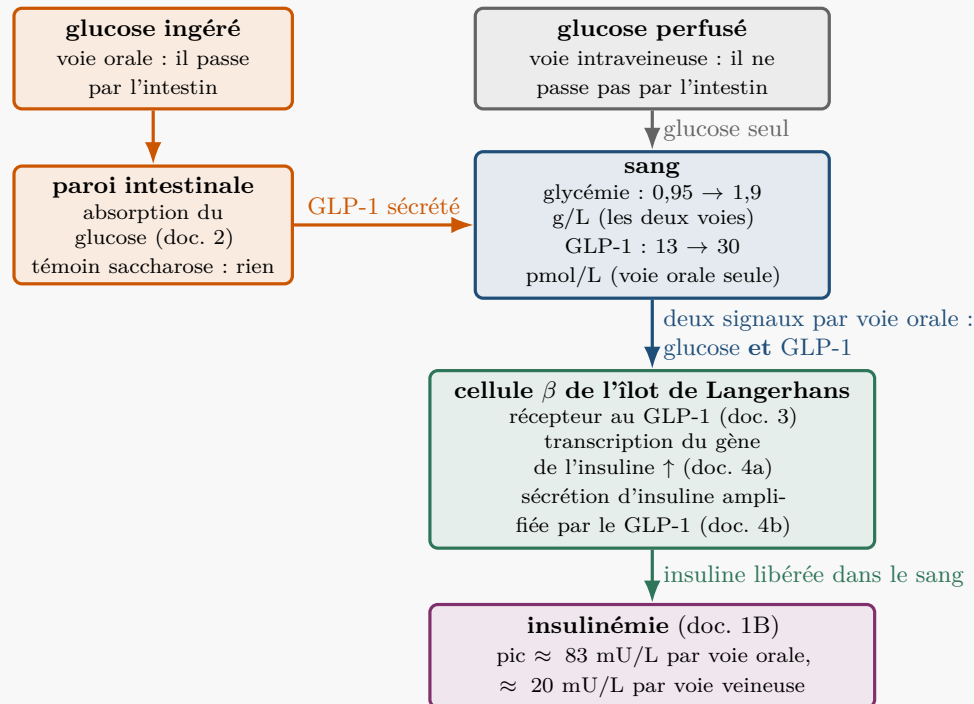
Document 4b — Le GLP-1 amplifie la sécrétion d'insuline déclenchée par le glucose **Ce que je vois.** Sur des îlots humains isolés, la sécrétion d'insuline vaut 100 % avec 0,6 g/L de glucose. Avec 1,8 g/L de glucose seul, elle monte à environ 165 % (hausse significative, *). Avec 1,8 g/L de glucose et 10 nmol/L de GLP-1, elle atteint environ 220 %, valeur significativement supérieure à celle du glucose seul (#) : l'ajout de GLP-1 apporte environ $220 - 165 = 55$ points, soit une sécrétion $220/165 \approx 1,3$ fois plus forte.

Ce que j'en déduis. La première comparaison retrouve le cours : les cellules β , capteurs de la glycémie, sécrètent plus d'insuline quand le glucose augmente. La seconde montre que, à *glucose identique*, le GLP-1 fixé sur ses récepteurs **amplifie la libération d'insuline** (échelle cellulaire, sur des îlots humains). Le GLP-1 seul, sans glucose élevé, n'a pas été testé : on ne peut pas dire qu'il déclenche à lui seul la sécrétion, seulement qu'il potentialise celle que le glucose induit. *Conclusion partielle* : en présence d'une glycémie élevée, le GLP-1 augmente d'environ un tiers la sécrétion d'insuline des îlots.

Mise en relation Les documents s'enchaînent en une chaîne causale complète, de l'intestin au pancréas.

1. Lors d'une **ingestion orale**, le glucose absorbé par la paroi intestinale déclenche la libération de **GLP-1** dans le sang (document 2), dont la concentration double dès 15 min (document 1C). Lors d'une **perfusion**, le glucose n'entre jamais dans l'intestin : pas d'absorption, pas de GLP-1.
2. Transporté par le sang, le GLP-1 se fixe sur les **récepteurs spécifiques** des cellules β , ses cellules cibles, que ne portent ni les cellules α ni le tissu exocrine (document 3).
3. Cette fixation augmente la **transcription du gène de l'insuline** (document 4a) et **amplifie la sécrétion d'insuline** déclenchée par le glucose (document 4b, environ +30 %).
4. Par voie orale, les cellules β reçoivent donc *deux* signaux convergents, la glycémie (présente dans les deux protocoles) et le GLP-1 (voie orale seule) : leur addition explique un pic

d'insulinémie environ quatre fois plus élevé pour une même glycémie (document 1B). C'est l'**effet incrétine**.



à glycémie égale, la voie orale ajoute le signal
GLP-1 : l'effet incrétine est cette amplification.

Ce que le correcteur attend : que le témoin *isoglycémique* du document 1 soit compris (il élimine la glycémie comme explication), que le témoin *saccharose* du document 2 soit exploité (c'est l'absorption du glucose, non sa présence, qui déclenche la sécrétion), que la corrélation du document 1 soit distinguée de la causalité établie par les documents 2 à 4, et que l'on n'affirme pas que le GLP-1 déclenche seul la sécrétion d'insuline : les documents montrent une *amplification* de la réponse au glucose.

Conclusion L'ingestion de glucose élève davantage l'insulinémie qu'une injection intraveineuse parce qu'elle mobilise, en plus de la détection directe de la glycémie par les cellules β , une **communication hormonale entre l'intestin et le pancréas** : l'absorption intestinale du glucose libère le GLP-1, qui se fixe sur les récepteurs des cellules β , y stimule l'expression du gène de l'insuline et amplifie la sécrétion d'insuline provoquée par le glucose. La réponse insulinique est ainsi plus précoce et plus ample lors d'un repas réel que ne le voudrait la seule glycémie. Cet effet éclaire une piste thérapeutique du diabète de type 2 : des médicaments imitant le GLP-1 stimulent la sécrétion d'insuline seulement lorsque la glycémie est élevée, ce qui limite le risque d'hypoglycémie.