

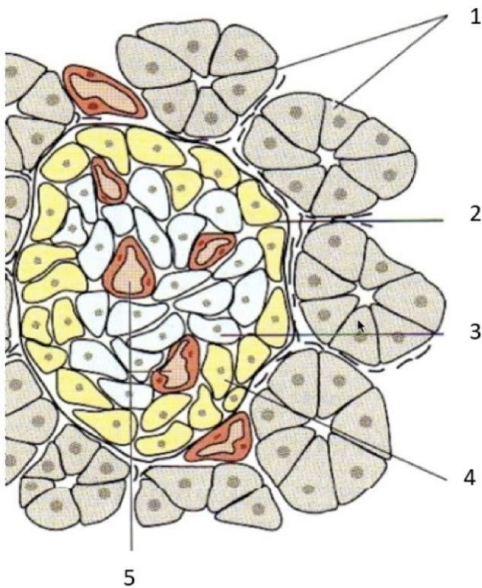
Le pancréas et le tissu adipeux

I. Physiologie

Justifier pourquoi le pancréas est une glande amphicrine

- Glande amphicrine = produisant des sécrétions exocrines et endocrine
- Partie exocrine = glande acineuse produisant le suc pancréatique dans la lumière intestinale
- Partie endocrine = ilots de Langerhans produisant des hormones dans le sang

Légender le document ci-dessous



1- Acini

2- Ilot de Langerhans

3- Cellule beta

4- Cellule alpha

5- Capillaire sanguin

Donner la composition du suc pancréatique et préciser les cellules sécrétant les différents

Composants

- Cellules acineuses = enzymes digestives (amylase, lipase, trypsine)
- Cellules centro-acineuse = solvant (eau + HCO₃⁻)

Rappeler l'importance de l'insuline et du glucagon dans le foie, muscle et tissu adipeux.

- Entrée glucose Muscle et Tadiip
- Stockage glucose en glycogène foie muscle
- Stockage en triglycérides foie Tadiip
- Stockage en protéines foie et muscle
- Synthèse cholestérol foie
- Inhibition protéolyse/lipolyse/glycogénolyse
- Inhibition synthèse corps cétonique et néoglucogenèse foie

Quelles sont les caractéristiques du tissu adipeux ?

Le tissu adipeux est un tissu conjonctif spécialisé lâche. Composé de 90% d'adipocytes organisés en lobule et très vascularisé

Quels sont les rôles du tissu adipeux ?

- Réserves énergétiques
- Endocrine (leptine, oestrogènes)
- Immunitaire (cytokines)
- Isolant thermique

Définir l'obésité quels sont les critères de détermination ?

L'obésité est une accumulation anormale de graisses ayant un impact négatif sur la santé.

Ses caractéristiques sont IMC > 30 et obésité abdominale (tour de taille > 80 ou 95)

Expliquer simplement le lien entre obésité et diabète de type II

L'obésité est une pathologie liée à la leptino-résistance. La leptine limitant la production d'insuline une leptino-résistance lors de l'obésité induit une hypersécrétion d'insuline chronique et une perte de la satiété donc une prise alimentaire plus importantes ce qui provoque des hyperglycémies et de l'insulino-résistance

Définir le diabète

Le diabète est un état d'hyperglycémies chroniques et durables dans le temps

Expliquer la différence entre diabète de type I et diabète de type II

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune qui induit une dégradation du pancréas (des cellules B) une carence en insuline

Le diabète de type 2 est une maladie liée au mode de vie (mauvais équilibre apport/dépenses) qui est provoquée par une insulino-résistance de l'organisme

II. Etude sur l'origine de l'épidémie d'obésité

Étude de l'épidémie d'obésité chez l'Homme

L'actuelle épidémie d'obésité chez l'Homme, et ses conséquences en termes de santé publique, ont

conduit depuis quelques dizaines d'années les chercheurs à s'intéresser aux mécanismes de contrôle de la masse pondérale. Pour cela différents modèles de souris obèses ont été étudiés.

Phénotype des souris *ob/ob* et *db/db* : Deux lignées naturelles de souris obèses ont été découvertes dans les années 1960. Les études génétiques de l'époque ont montré que chaque souche était homozygote pour une mutation dans un seul gène, les deux gènes ayant été baptisés OB (obèses) et DB (obèses diabétiques). Les deux types de souris sont obèses, hyperphagiques (elles mangent davantage que les souris sauvages), et présentent un diabète plus ou moins prononcé.

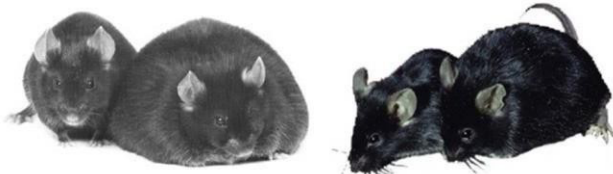
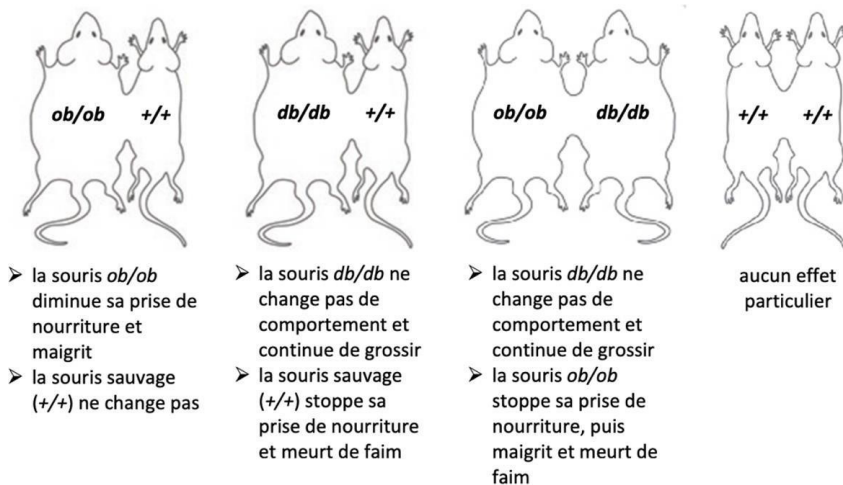


Figure 1 : photos de paires de souris normales (à gauche de chaque paire), associées à une souris *ob/ob* (paire de gauche) ou *db/db* (paire de droite).

Expériences de parabioses : Des études historiques, réalisées dans les années 1960, ont consisté à effectuer des parabioses, c'est-à-dire à mettre en communication la circulation sanguine de deux souris issues des souches étudiées, ce qui est possible car elles sont toutes de même fond génétique (lignée caractérisée notamment par une couleur noire) et ne présentent donc pas de phénomène de rejet de greffe. La parabiose consiste à couper puis accoler la peau des animaux de l'épaule à la hanche, la cicatrisation assurant une interpénétration des vaisseaux sanguins sous-cutanés. La prise de nourriture et l'évolution de la masse pondérale des animaux ont été étudiées, en s'assurant que les deux

partenaires d'une même paire avaient accès de la même manière à la nourriture. Les résultats obtenus sont résumés sur la figure suivante, où +/+ représente une souris de génotype sauvage :



Analyser les documents ci-dessus. Conclure sur les mécanismes expliquant les phénotypes des souris *ob/ob* et *db/db* et à l'aide de vos connaissances identifier les gènes *OB* et *DB*. Proposer une hypothèse en se basant sur ces résultats pour expliquer l'épidémie d'obésité chez l'Homme.

Q1 : Analyser les documents :

▪ **Partie 1 présentation du contexte (2 pts)**

Les documents ont pour objectifs de comprendre le rôle des gènes *OB* et *DB* qui paraissent être impliqués dans le mécanisme de l'obésité et la régulation de la prise alimentaire. On retrouve deux documents :

- Le premier permet une caractérisation du phénotype des mutants homozygotes pour un seul gène *OB* ou *DB* (1 pt)
- Le second est une expérience de parabiose qui permet de mettre en commun la circulation sanguine de deux souris. Cela a pour objectif d'identifier le rôle des gènes *OB* et *DB* dans la régulation de la prise alimentaire et la prise de poids (1 pt)

▪ **Partie 2 description des résultats (4 pts)**

Expérience 1 : (1 pt)

- Les souris *ob/ob* ont une obésité importante avec hyperphagie et un diabète peu marqué
- Les souris *db/db* sont obèses mais de manière moins importante que les mutants *ob/ob* et ont un diabète plus marqué

Expérience 2 : (3pts)

- La parabiose *ob/ob* +/+ n'affecte pas la souris mais la souris *ob/ob* diminue sa prise de nourriture et maigrit. La souris mutante reçoit donc du sang de la souris saine une molécule compensant sa mutation.
- Parabiose *db/db* et +/+ *Db/db* ne change pas de comportement mais souris sauvage arrête de manger et meurt de faim. La souris mutante ne reçoit pas de molécule

compensant sa mutation. Cependant elle produit une molécule en grande quantité (plus qu'une souris saine car la parabiose entre deux souris saine n'affecte pas les souris). Cela est capable d'affecter de manière drastique le comportement alimentaire de la souris saine sans que celle-ci n'impacte son propre comportement

- Parabiose db/db et ob/ob : db/db ne change pas de comportement et ob/ob meurt de faim. La souris mutante db/db ne reçoit pas de molécule compensant sa mutation de la part de ob/ob. Cependant db/db produit une molécule en grande quantité capable d'affecter de manière drastique le comportement alimentaire de la souris ob/ob sans que celle-ci n'impacte son propre comportement

Q2 : Conclure sur les mécanismes expliquant les phénotypes des souris ob/ob et db/db et à l'aide de vos connaissances identifier les gènes OB et DB. (2 pts)

La souris ob/ob récupère une hormone circulante dans le sang de la souris sauvage ou db/db responsable de la régulation de la prise alimentaire et de la prise de poids. Le gène OB code donc pour une hormone. D'après nos connaissances nous pouvons affirmer que le gène OB est le gène de la leptine responsable de la satiété. Le mutant est donc leptino-déficient ce qui explique son hyperphagie chronique et l'apparition à long terme d'une diabète peu marqué provoqué par l'obésité massive.

La souris db/db produit l'hormone responsable de la régulation de la prise alimentaire et de la prise de poids en grande quantité mais est insensible à cette dernière. C'est un mécanisme de résistance. Le gène DB code donc pour le récepteur de la leptine provoquant ainsi une leptino-résistance chez le mutant ce qui explique son hyperphagie chronique avec une obésité moins importante que pour le mutant ob/ob mais la leptino-résistance provoquant une insulino-résistance la souris présente donc un diabète plus marqué que le mutant ob/ob.

Q3 Proposer une hypothèse en se basant sur ces résultats pour expliquer l'épidémie d'obésité chez l'Homme. (2 pts)

L'obésité chez l'Homme est dû à une leptino-résistance lié au mode de vie plutôt qu'à une leptino-déficiencia liée à une maladie génétique.

--> db/db produit de la leptine en grande quantité et la souris ob reçoit la leptine alors qu'elle n'en produit pas et meurt de faim

Parabiose +/- : la quantité de leptine produite de chaque côté est correcte pas d'impact

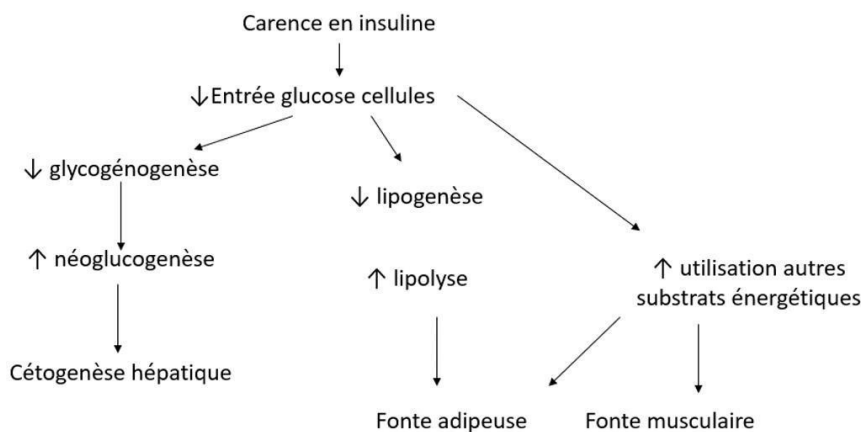
Conclusion OB = gène de la leptine et DB = récepteur de la leptine (leptinorésistant)

DB possède un diabète plus prononcé car la leptinorésistance induit l'insulinorésistance et le diabète de type II

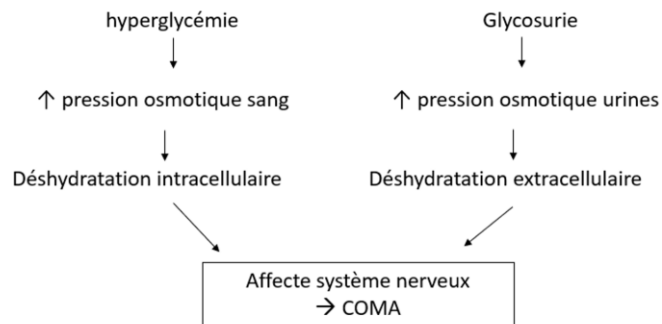
III. Initiation à la pathologie

Le diabète de type I est une pathologie auto-immune provoquant une carence en insuline et des hyperglycémies chroniques importantes et durables.

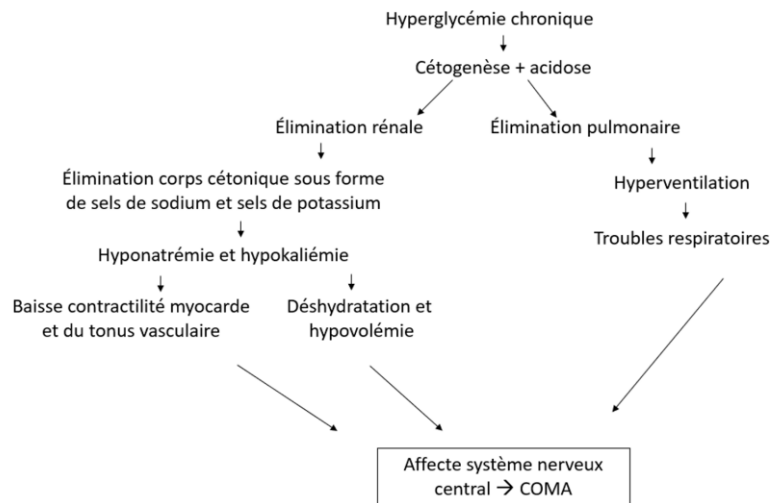
- A partir de vos connaissances deviner les conséquences d'une carence en insuline sur le métabolisme.



Coma hyperosmolaire :



Coma acidocétosique:



Le diabète de type I est caractérisé par le syndrome cardinal : polydipsie, polyurie et polyphagie.

- Définir ces 3 termes : **soif chronique**, **mictions fréquentes**, **prise alimentaire chroniques**
- Expliquer pourquoi les hyperglycémies provoquent ses symptômes

Soif = déshydratation intra et extracellulaire

Miction = pression osmotique urinaire élevée par glycosurie

Faim = car glucose ne rentre pas dans les cellules (lipolyse + protéolyse)

Expliquer le lien entre une leptino-résistance et une insulino-résistance

La leptine évite la surproduction d'insuline

Lors d'une leptino-résistance

- Pas de satiété donc prise alimentaire accrue
- Synthèse d'insuline accrue
- Pas de limitation = hyperinsulinisme

Conclure sur l'impact d'une insuffisance pancréatique exocrine sur l'organisme

Insuffisance pancréatique exocrine : diminution production enzymes digestives : maldigestion glucide protide lipides --> diarrhées osmotiques + stéatorrhée --> dénutrition

Conclure sur l'impact d'une insuffisance pancréatique endocrine sur l'organisme

Insuffisance pancréatique endocrine = diabète type I avec hypoglycémies sévères