

Exercice 1 :

Les connaissances acquises dans le domaine du mode d'action des hormones sexuelles et de la régulation de leurs taux ont rendu possible la mise au point de méthodes permettant d'assurer la maîtrise de la reproduction.

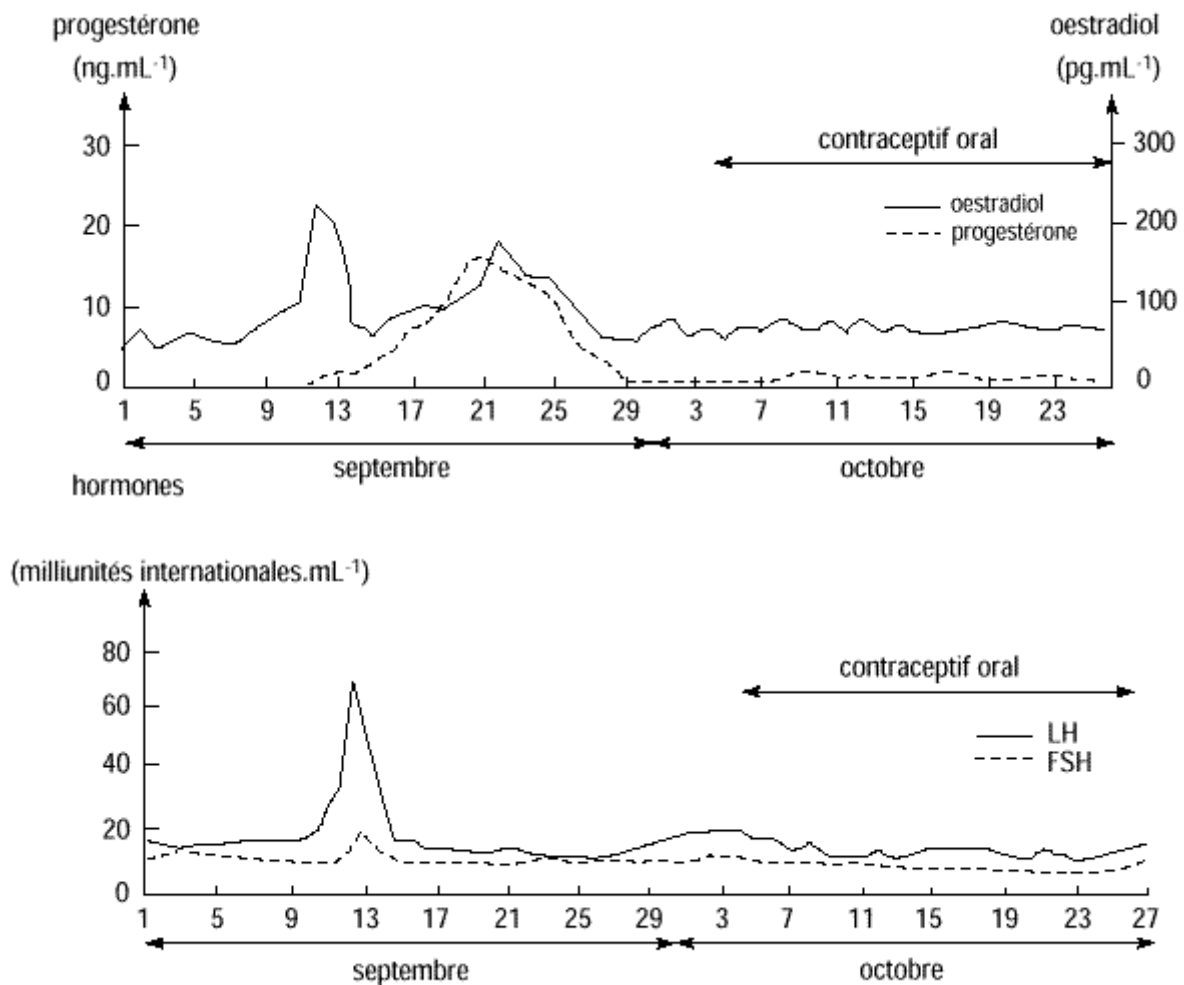
Les documents proposés permettent d'aborder les mécanismes d'action de deux substances chimiques de synthèse, dans le cadre d'une maîtrise négative de cette fonction (contraception au sens large).

Une pilule contraceptive "combinée normo-dosée" contient un oestrogène de synthèse, l'éthinylestradiol, et un progestatif dérivé de la progestérone naturelle. Le document 1 présente les effets de la prise de cette pilule sur la sécrétion des hormones ovariennes et hypophysiales.

L'interruption d'un début de grossesse (moins de trois semaines de retard des règles) peut être obtenue par un traitement chimique qui déclenche les règles. Le document 2 permet d'étudier l'action de ce contraceptif oral, le RU 486, sur l'utérus.

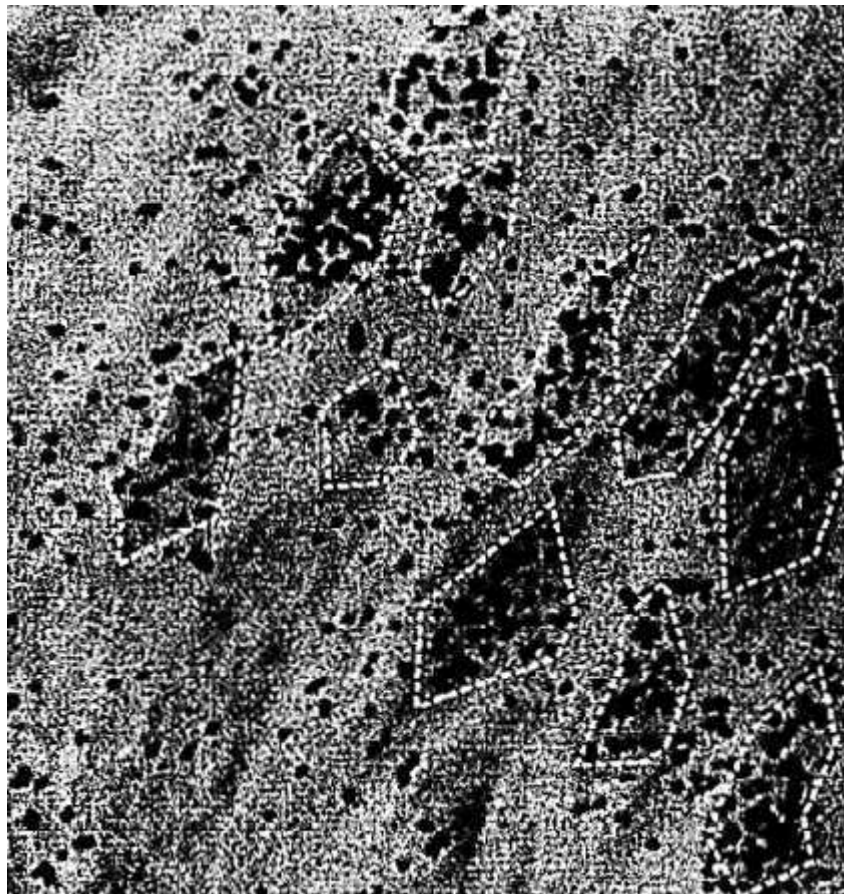
Reliez les informations tirées de ces deux documents à vos connaissances afin d'expliquer les résultats observés.

Document 1. Effets de la prise d'une pilule contraceptive "combinée normo-dosée" sur les taux plasmatiques des hormones sexuelles.



Document 2. L'action du RU 486.

On mesure la radioactivité des deux principales catégories de cellules utérines après injection chez les rates de différentes molécules marquées au tritium. L'utérus est prélevé 15 minutes après l'injection. Des coupes fines sont réalisées et fixées, les molécules radioactives non utilisées éliminées par rinçage. Ces coupes sont alors recouvertes d'une émulsion photographique et maintenues à l'obscurité le temps nécessaire à l'impression du film. La photo ci-dessous présente ce film développé (autoradiographie) pour des cellules du muscle utérin. Les points noirs (formation de grains d'argent opaques) correspondant aux zones impressionnées peuvent être situés par rapport aux structures cellulaires. Le tableau de résultats correspond à la moyenne des comptages réalisés sur les différentes coupes.



NB : Dans cette coupe, le contour approximatif des noyaux cellulaires est repéré par un pointillé.

COMPILBAC
T^{le} S2

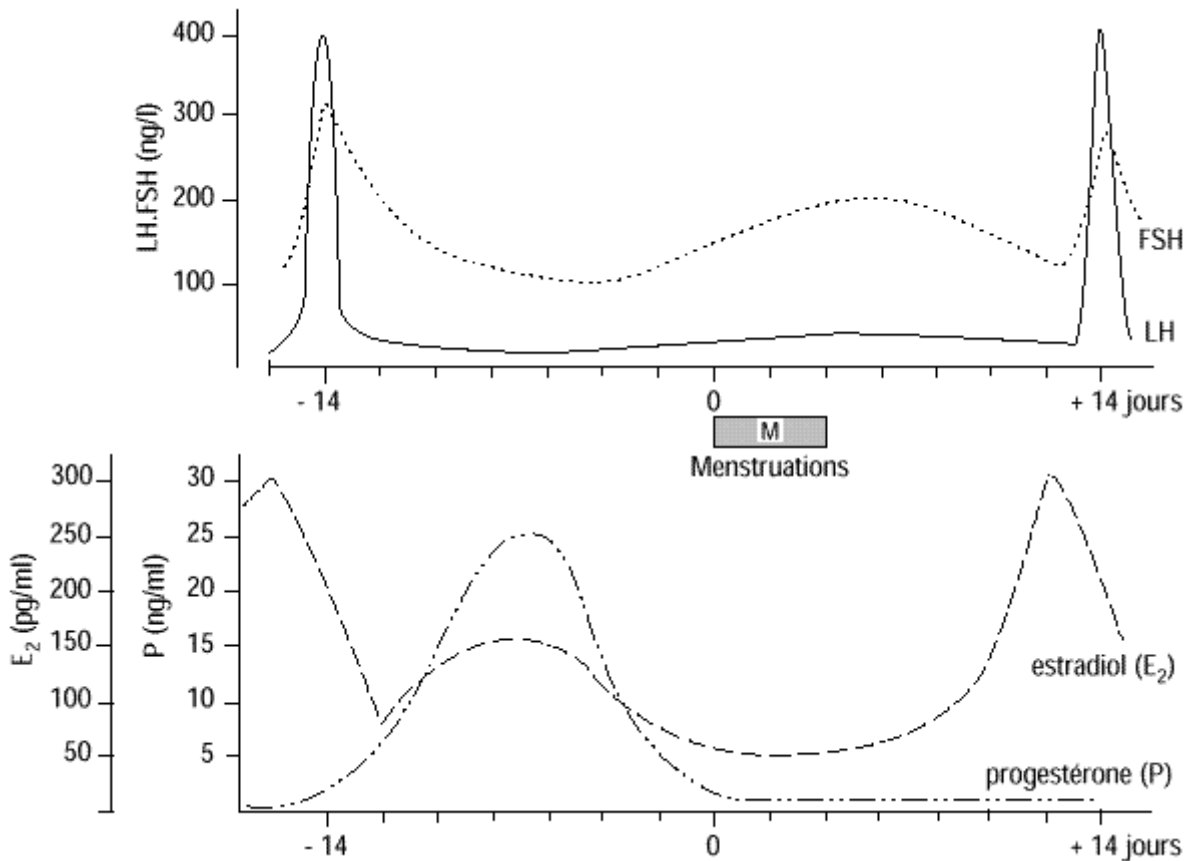
Nombre moyen de grains d'argent par noyau cellulaire
(comptages effectués sur 300 cellules)

Injections pratiquées	dans les cellules de la muqueuse utérine	dans les cellules du muscle utérin
[³ H] RU 486		
[³ H] progestérone	7.90	8.98
RU 486 non marqué	8.55	10.78
puis [³ H] progestérone	2.41	3.10

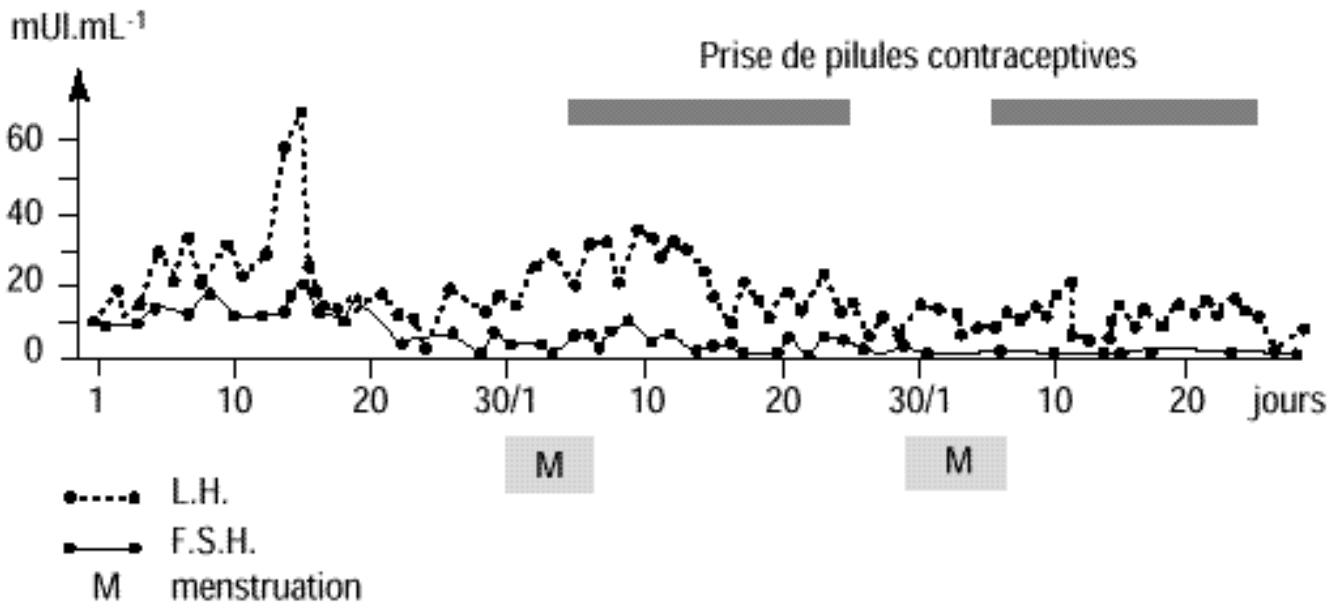
Exercice 2 :

Utilisez vos connaissances pour exploiter les documents 1 et 2 afin d'expliquer le mode d'action de la pilule contraceptive.

Document 1. Profils hormonaux du cycle menstruel chez la femme



Document 2. Concentrations plasmatiques de LH et FSH chez une femme au cours d'un cycle naturel suivi de deux cycles sous pilule.

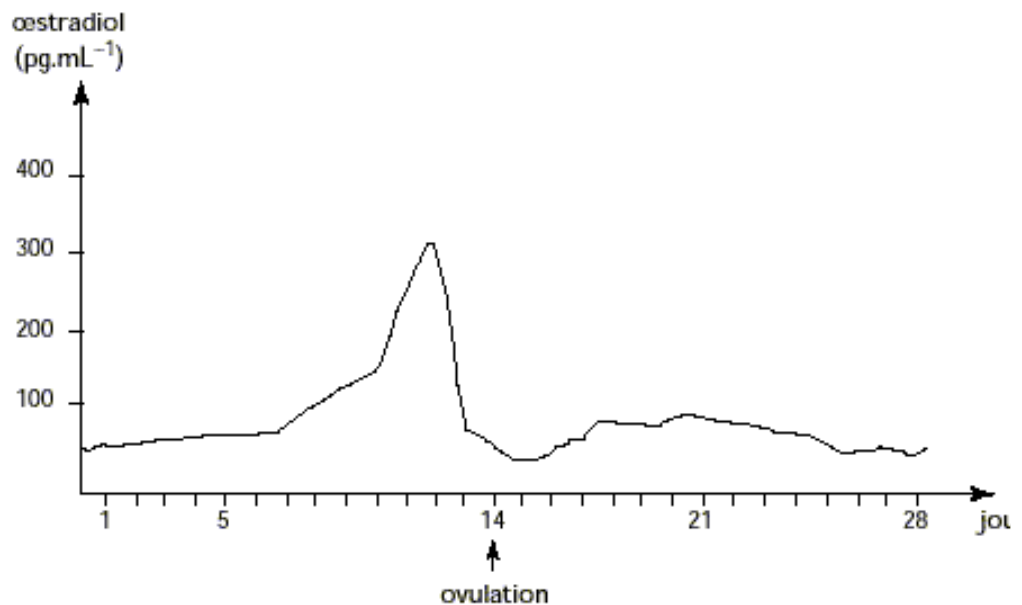


Exercice 3 :

À l'aide des documents fournis et de vos connaissances, montrez que le signal à l'origine de l'ovulation est donné par le follicule ovarien. *Un schéma de synthèse est attendu*

Document 1

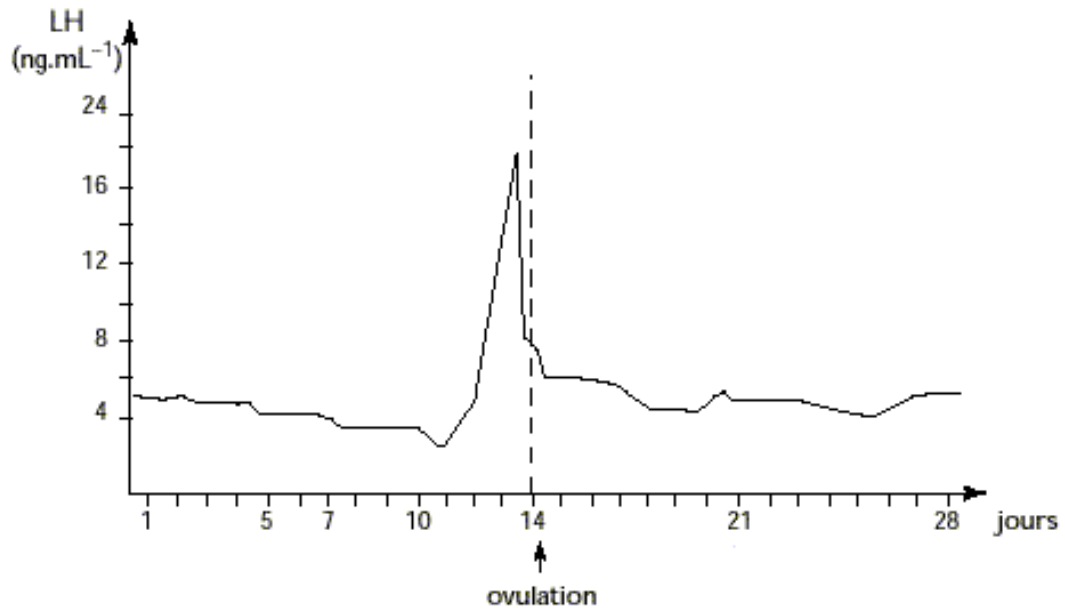
Le document ci-dessous présente les variations moyennes du taux d'œstradiol une guenon.



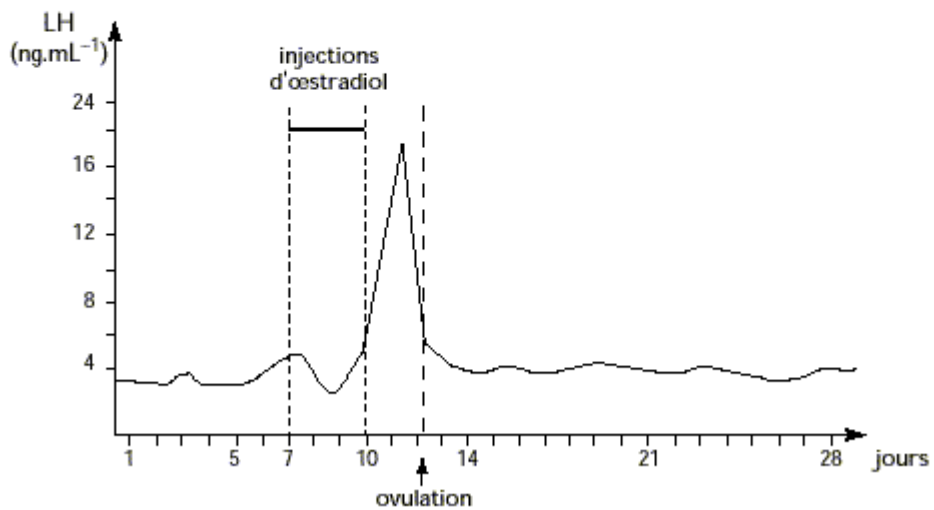
Remarque. La guenon possède un cycle sexuel identique à celui de la femme des quantités d'hormones ovariennes semblables. La structure de leurs ovaires également comparable.

Document 2

a) Variations moyennes du taux de L.H. chez une guenon normale.



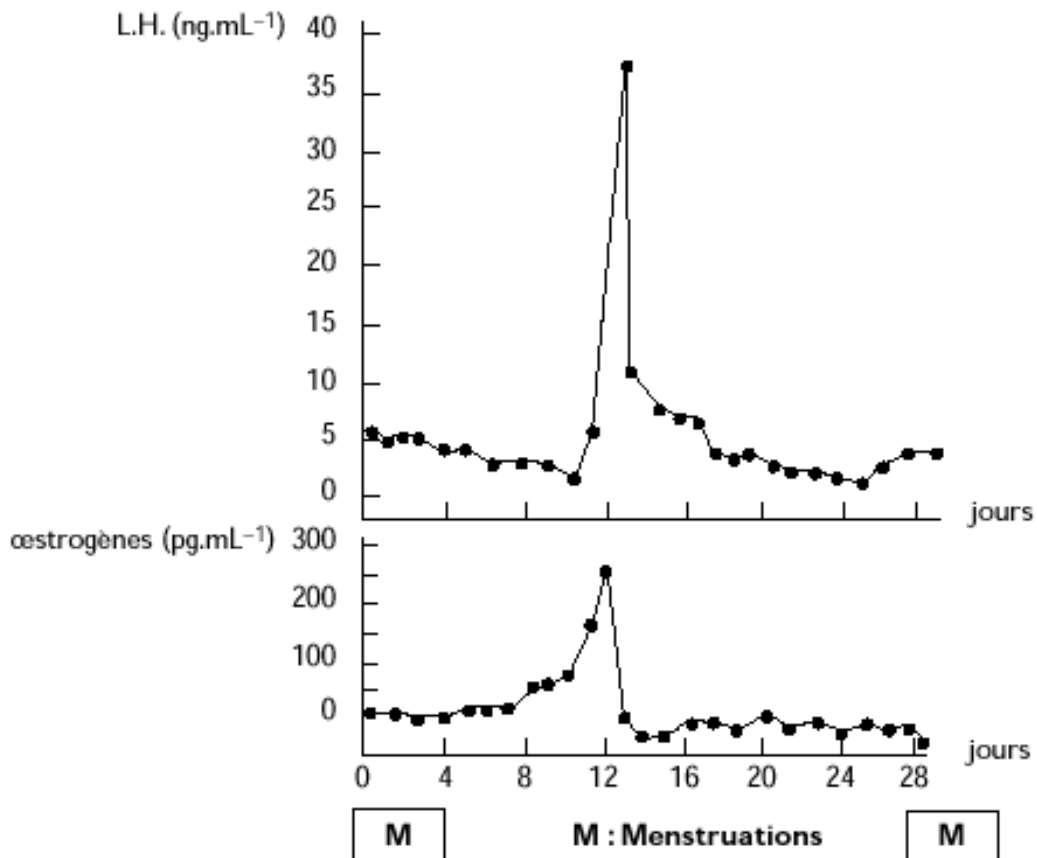
b) Variations moyennes du taux plasmatique de L.H. chez une guenon non ovariectomisée et soumise à des injections rapprochées de fortes doses d'œstradiol du 7^{ème} au 10^{ème} jour du cycle sexuel.



Exercice 4 :

À partir de l'étude des documents suivants et de vos connaissances, montrez comment le taux de LH est régulé au cours de la phase folliculaire d'un cycle sexuel normal chez une femelle de mammifère.

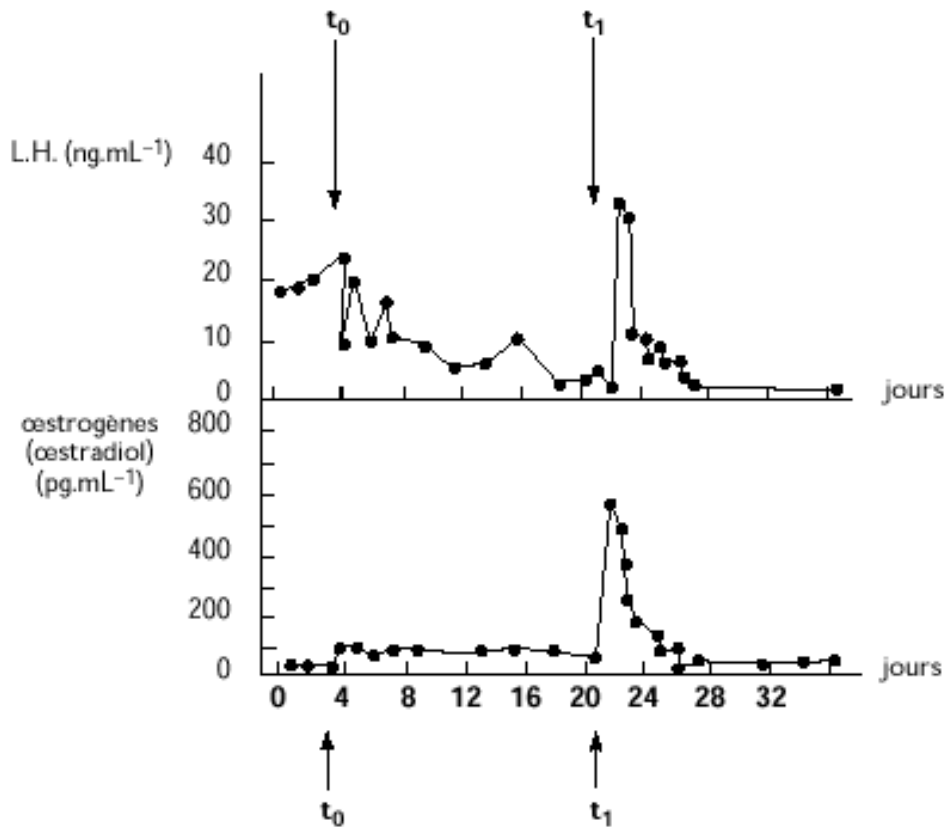
Document 1. Dosage des hormones LH et œstrogènes dans le plasma d'une femelle Macaque pubère, au cours du cycle sexuel



Document 2

Chez une femelle Macaque ovariectomisée, on dose les taux plasmatiques de LH et d'œstradiol au cours des expériences suivantes :

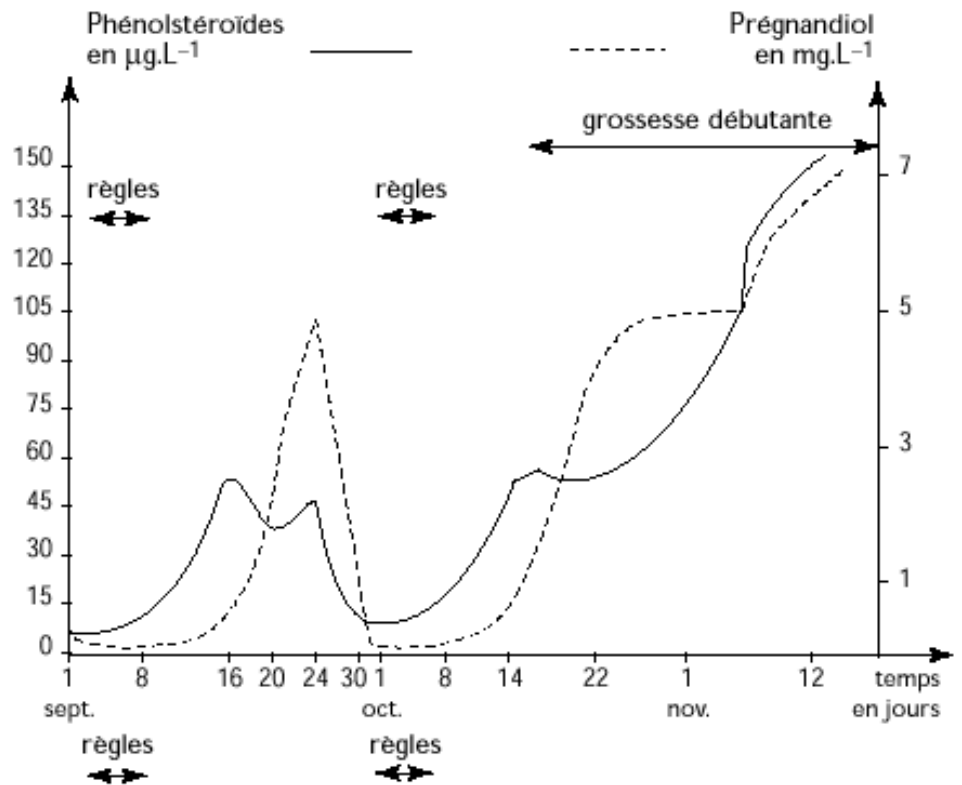
- au temps t_0 et jusqu'à la fin de l'expérience, perfusion (injection) continue d'œstradiol permettant le maintien de son taux plasmatique à une valeur de l'ordre de 60 pg.mL^{-1} .
- au temps t_1 , injection en plus forte dose d'œstradiol.



Exercice 5 :

En reliant par un raisonnement logique les informations apportées par les documents 1 à 3, précisez la succession des mécanismes hormonaux à l'origine de l'absence de règles lors de la grossesse.

Document 1. Résultats du dosage des hormones ovariennes dans l'urine d'une femme durant 73 jours

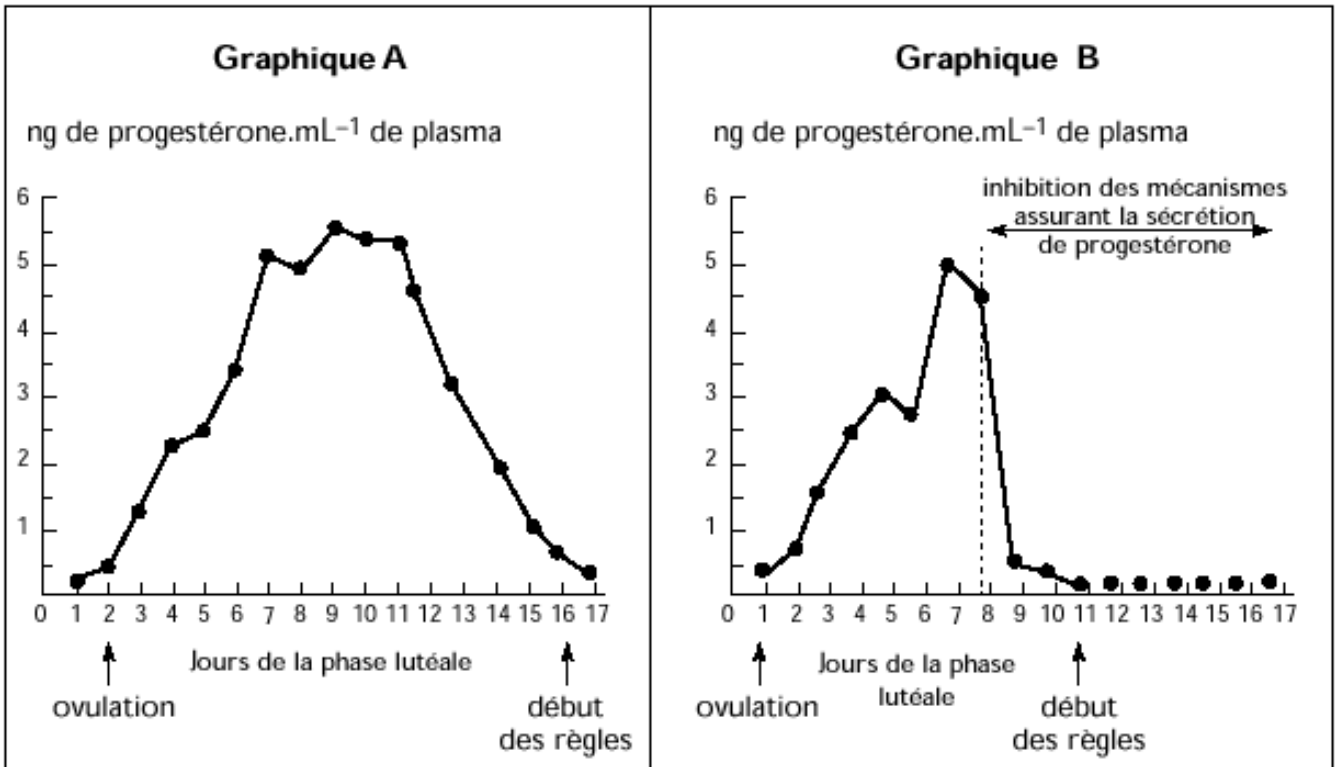


Remarque. Dans l'urine, la progestérone est éliminée sous forme de prégnandiol et les œstrogènes sous forme de phénolstéroïdes.

Document 2. Progestérone et règles

Chez les femelles Primates, on mesure la concentration plasmatique de progestérone au cours de la phase lutéale :

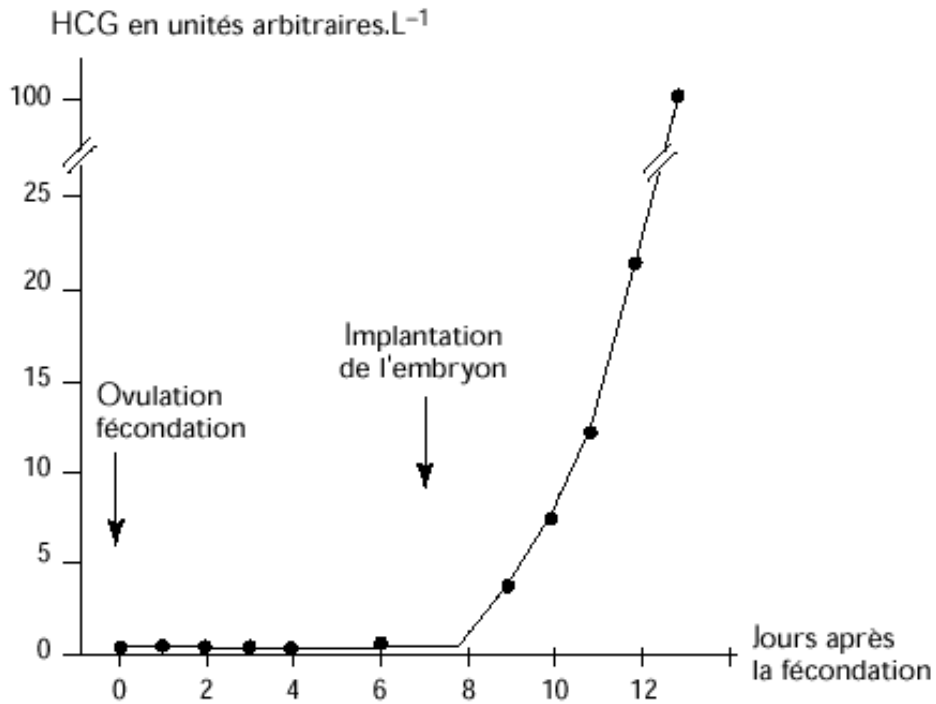
- graphique A, au cours d'un cycle normal
- graphique B, lors d'un autre cycle au cours duquel on inhibe la sécrétion de progestérone au milieu de la phase lutéale.



Document 3

L'HCG ou gonadostimuline chorionique humaine est une hormone protéique produite par certaines cellules de l'embryon. Elle maintient l'activité des cellules du corps jaune.

Le graphique indique la concentration de HCG dans le plasma d'une femme en fonction du temps écoulé après la fécondation.

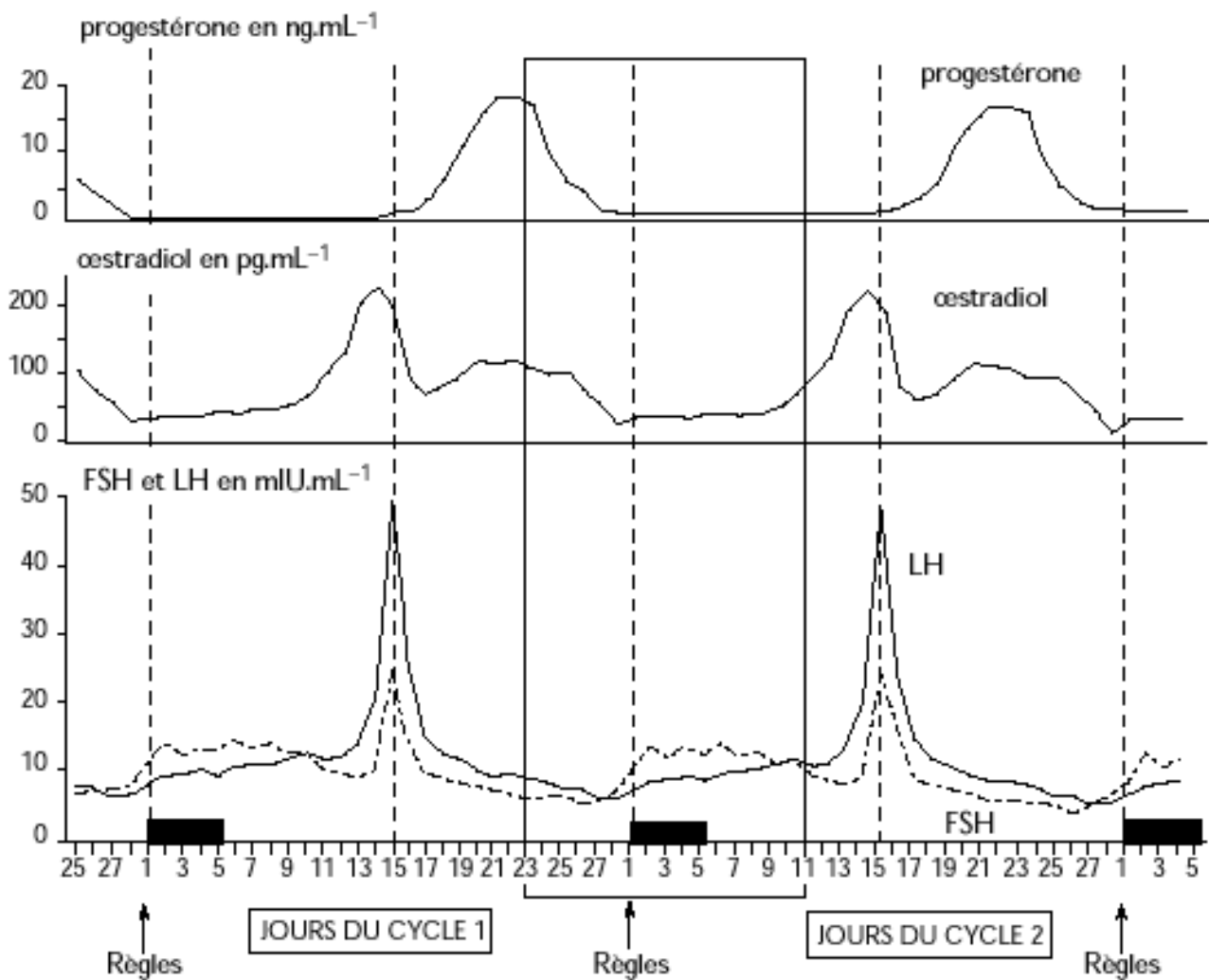


Exercice 6 :

Chez les femmes, le début de chaque cycle est marqué par l'apparition des règles. En vous appuyant sur l'analyse des documents fournis et sur vos connaissances, expliquez les phénomènes hormonaux qui assurent la reprise d'un cycle ovarien.

Document 1. Concentration plasmatique des hormones hypophysaires et des hormones ovariennes au cours du cycle menstruel chez le femme

Remarque. Seule l'analyse de la partie encadrée est attendue.

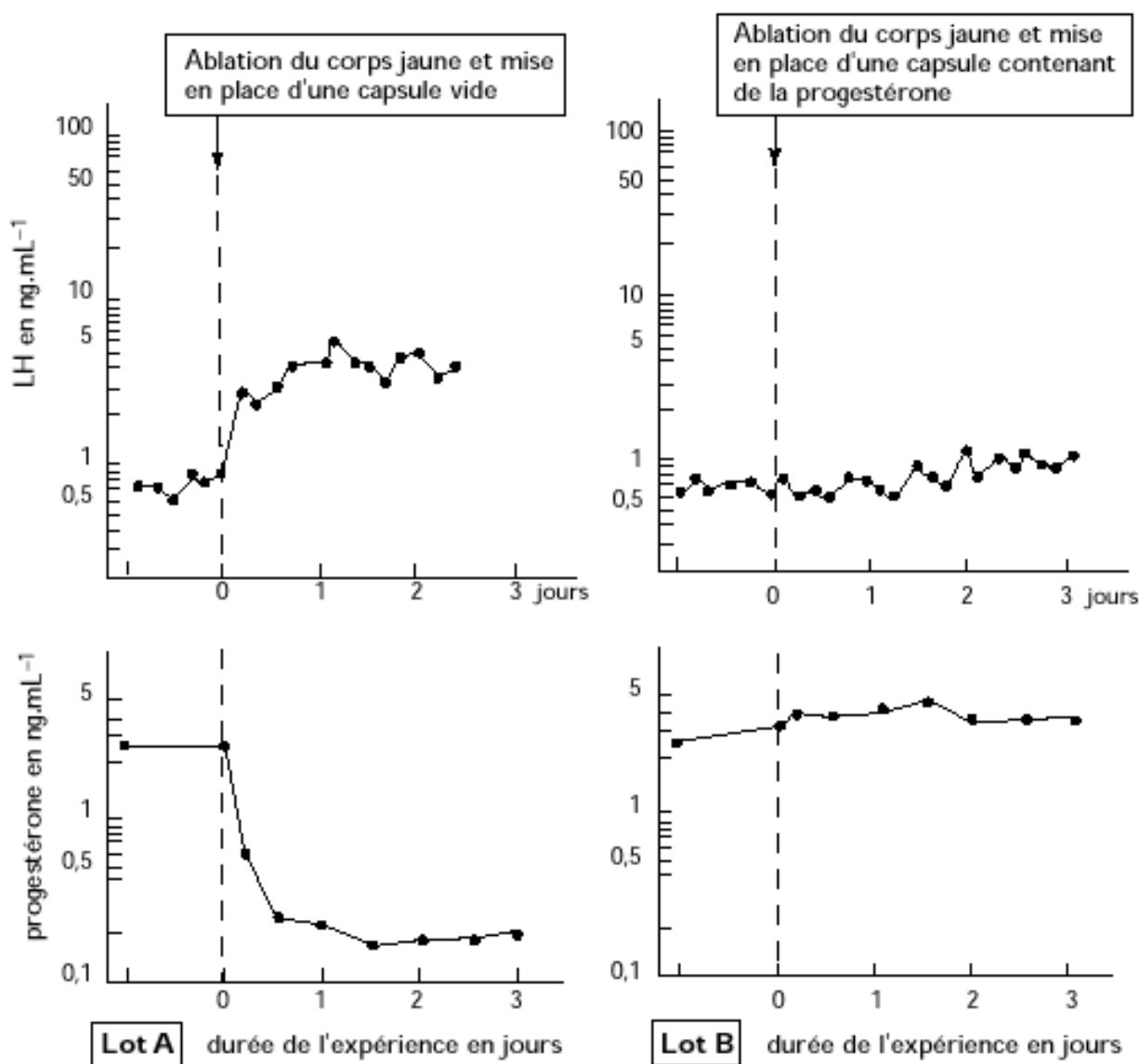


Document 2. Effets de la progestérone dans la phase lutéale du cycle œstrien de la Brebis

Trois jours avant la fin d'un cycle (jour 0), on effectue l'ablation du corps jaune chez les brebis de deux lots. Immédiatement après l'ablation, on implante sous la peau des animaux :

- pour le lot A, une capsule vide
- pour le lot B, une capsule contenant de la progestérone.

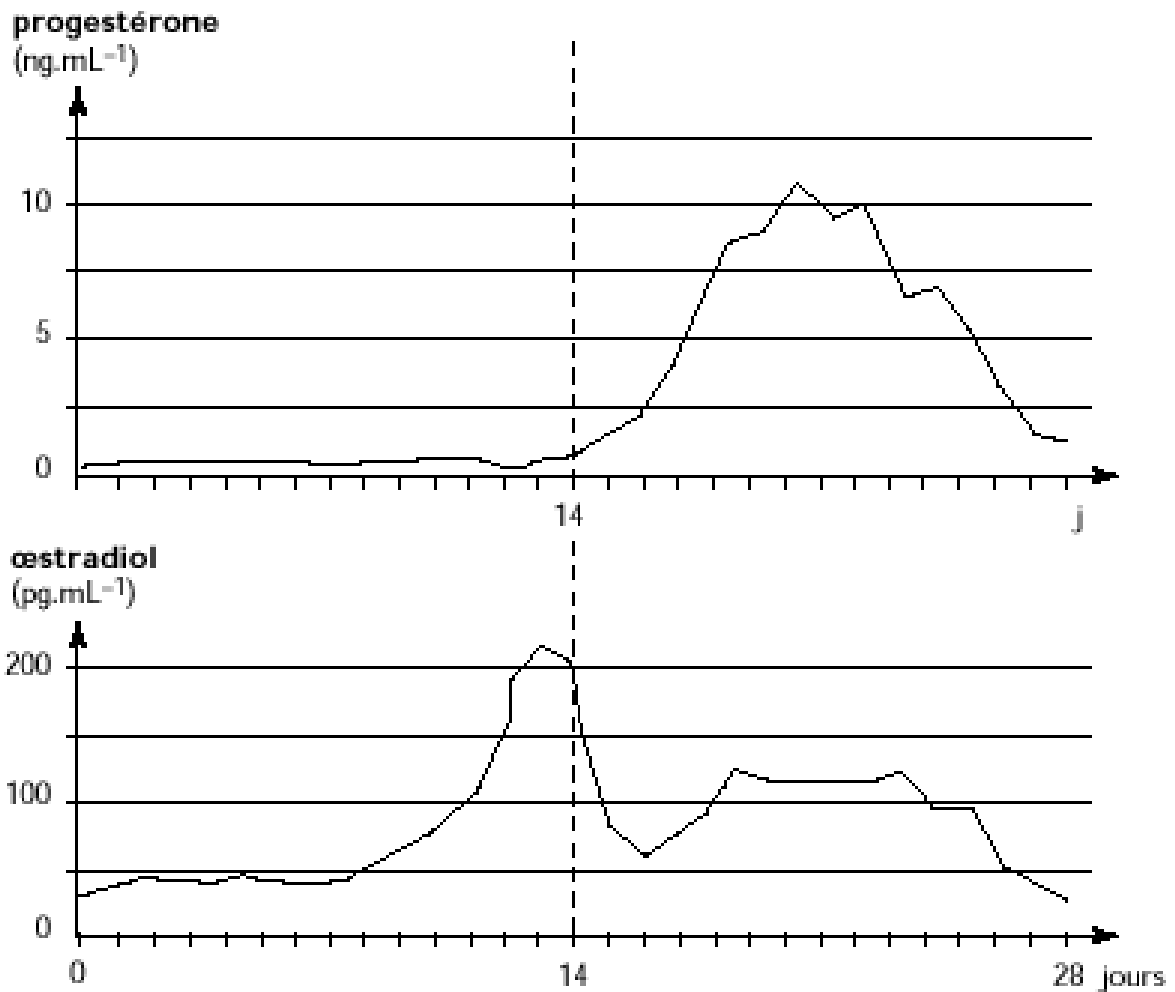
On mesure l'évolution des concentrations plasmatiques des hormones hypophysaires et ovariennes dans les jours qui suivent la mise en place de l'implant. **Les concentrations plasmatiques des hormones LH et FSH évoluent de façon comparable au cours de l'expérience.**



Exercice 7 :

Chez les Mammifères femelles, on observe des modifications cycliques de la muqueuse utérine. À l'aide des documents présentés, proposez une explication aux variations structurales cycliques observées.

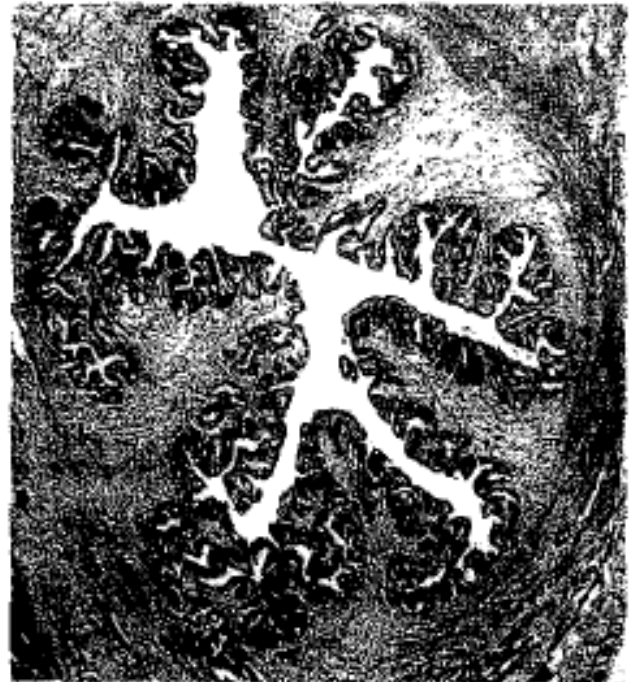
Document 1. Évolution du taux plasmatique des hormones ovariennes chez la Femme au cours d'un cycle menstruel



Document 2. Coupes d'utérus de rate observées au microscope optique (× 18)



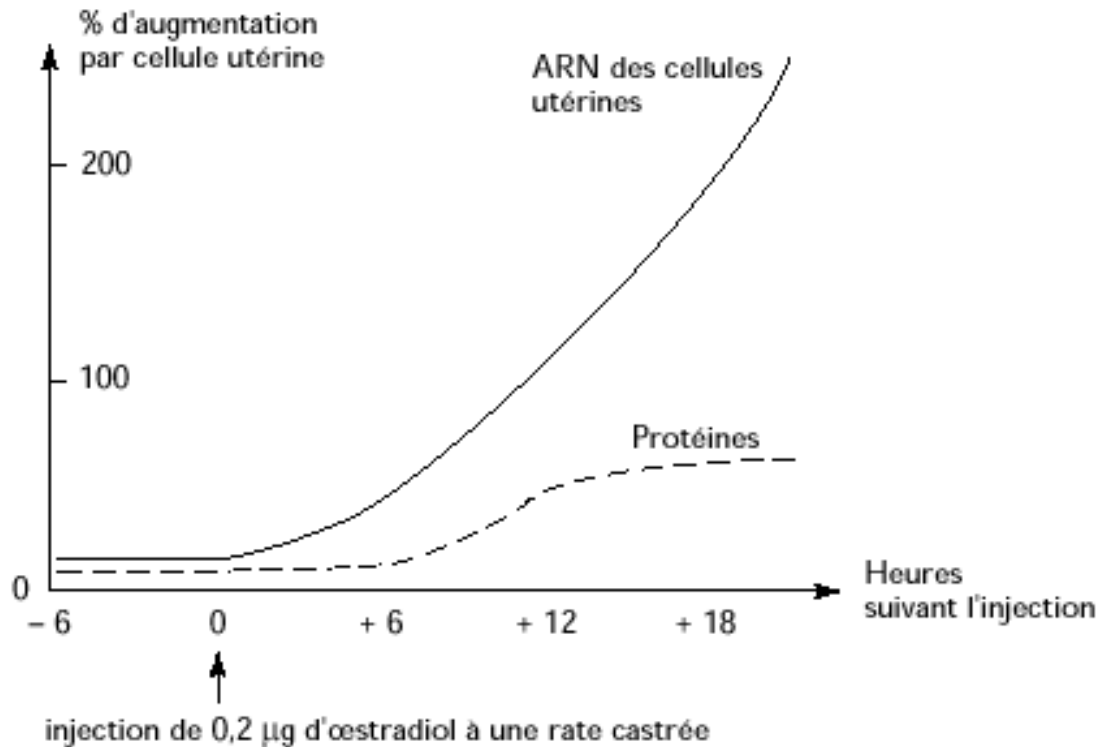
A



B

A : en phase pré-ovulatoire
B : en phase post-ovulatoire

Document 3. Évolution du taux de certains composés dans les cellules de la muqueuse utérine de rate, à la suite d'une injection d'œstradiol à la femelle ovariectomisée



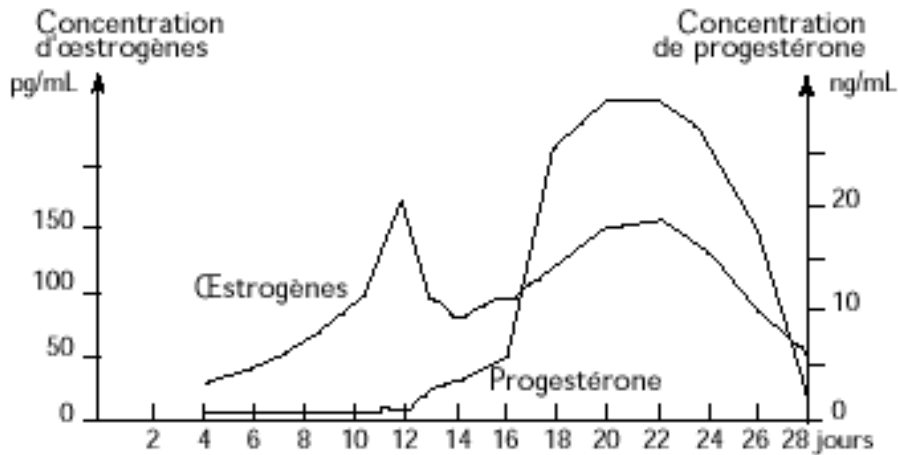
Document 4. Évolution de la concentration en récepteurs à la progestérone au niveau des cellules de la muqueuse utérine à la suite d'une injection d'œstradiol à une rate ovariectomisée

	Avant injection d'œstradiol	10 h après injection	20 h après injection
Concentration en récepteurs à la progestérone	+	++	+++

Exercice 8 :

A partir de la mise en relation des informations apportées par les documents, discutez de la diversité des effets du microprogestatif employé par Madame A et par Madame B comme moyen de contraception.

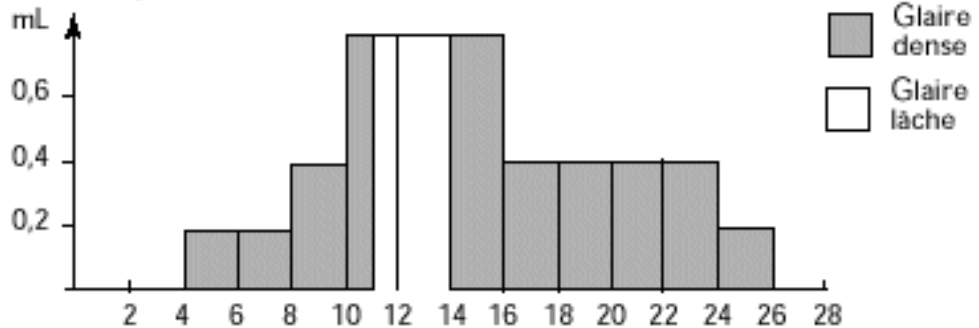
Document 1. Variations de quelques paramètres du cycle normal des femmes A et B, en absence de contraception chimique



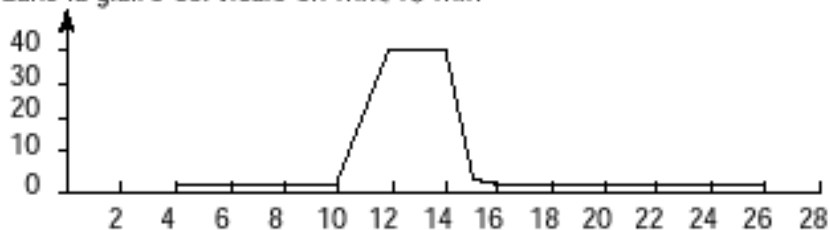
La montée au-dessus de 20 ng/mL de la concentration de progestérone pendant la seconde moitié du cycle est l'indice que l'ovulation a eu lieu.

Développement normal de l'endomètre

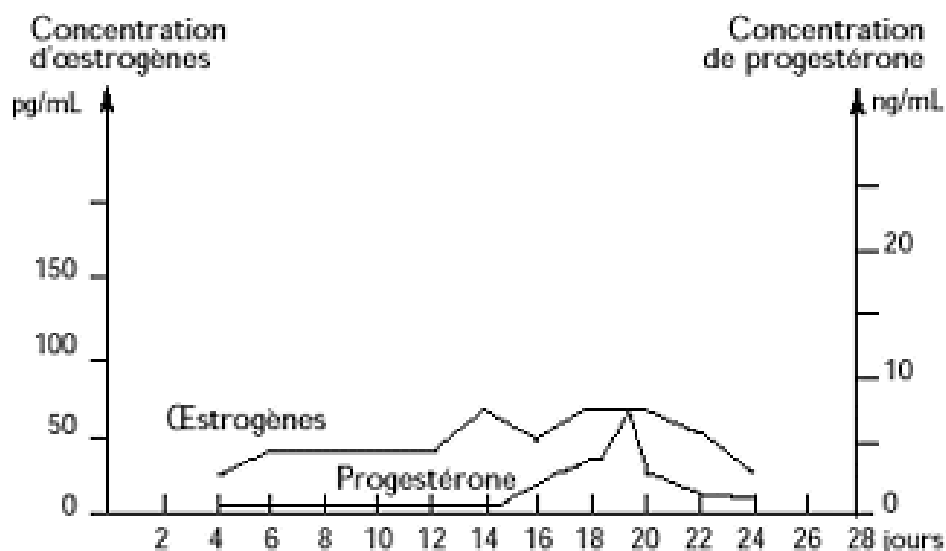
Volume de glaire cervicale



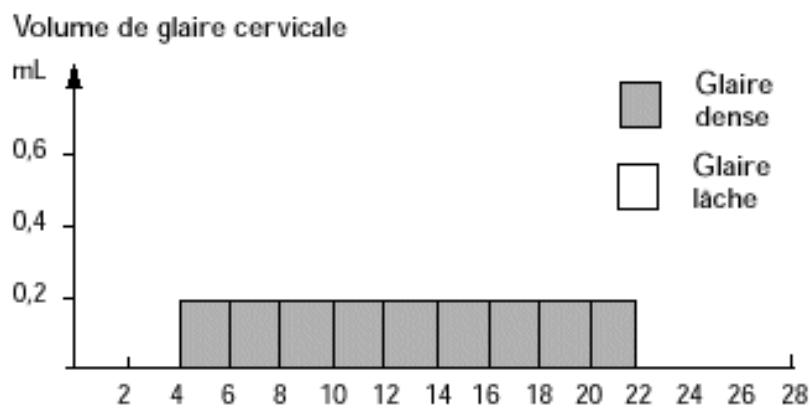
Vitesse de progression des spermatozoïdes dans la glaire cervicale en mm/15 min



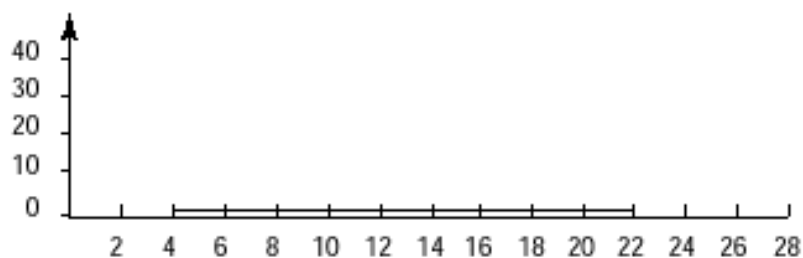
Document 2. Variations des paramètres du cycle de la femme A prenant quotidiennement un microprogestatif (Norgestriénone – 350 µg/jour)



Développement perturbé et insuffisant de l'endomètre



Vitesse de progression des spermatozoïdes dans la glaire cervicale en mm/15 min




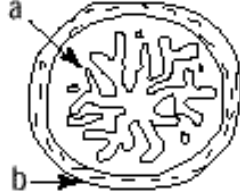



Exercice 9 :

Les connaissances acquises dans le domaine de la régulation du taux des hormones sexuelles femelles ont rendu possible la mise au point de méthodes contraceptives.

En faisant une synthèse des informations fournies par les quatre documents proposés, expliquer le mode d'action de la pilule contraceptive RU 486.

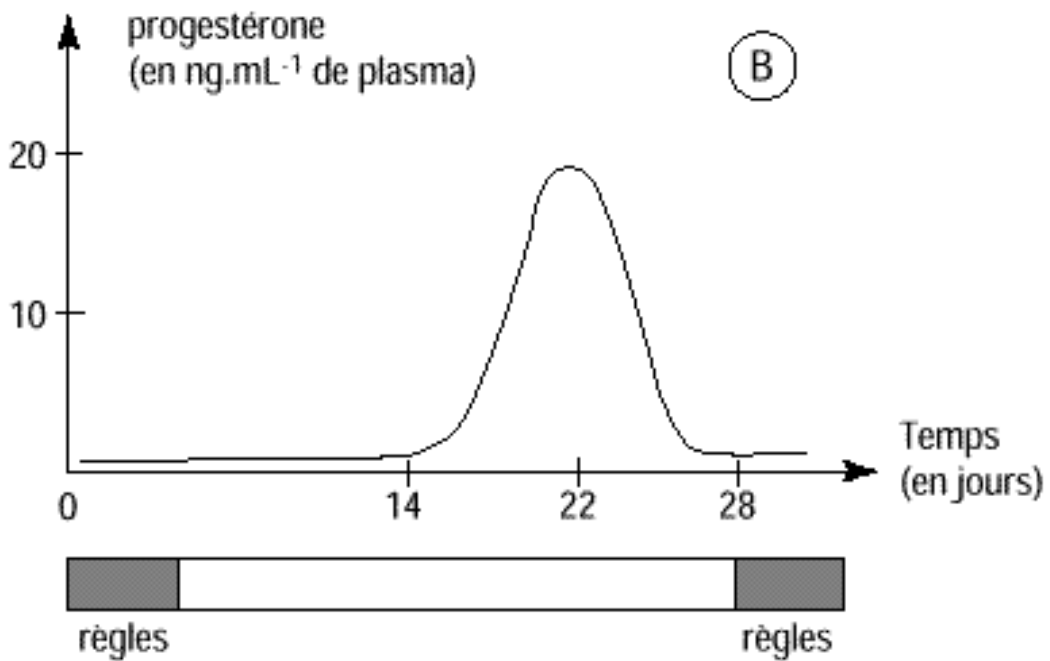
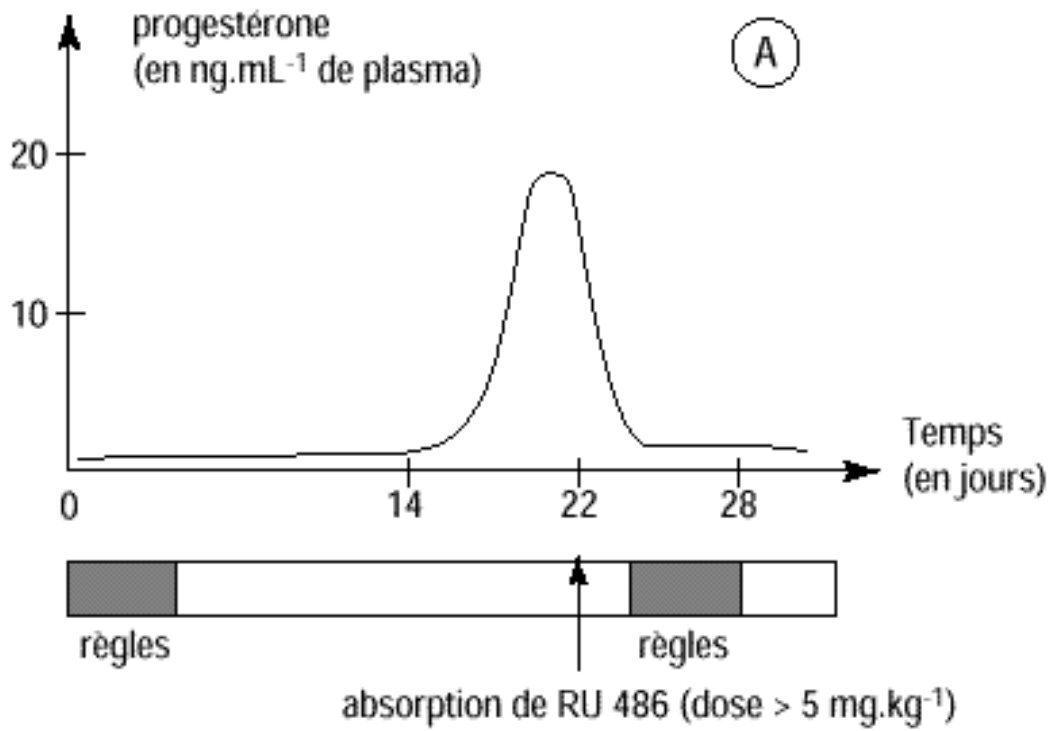
Document 1

En 1980, E.E. Baulieu cherche à mettre en évidence l'action de la mifépristone (RU 486). Après avoir traité trois lots de lapines impubères par une injection d'oestradiol (de façon que leur utérus soit sensible à l'action de la progestérone), il poursuit l'expérience selon le protocole indiqué et obtient les résultats suivants :

	Numéro du lot	1	2	3		
Protocole	Injection intraveineuse	Oestradiol	Oestradiol puis progestérone	Oestradiol puis progestérone		
	Absorption orale de RU 486	non	non	oui		
				1 mg/kg	5 mg/kg	20 mg/kg
Résultats	Coupe transversale d'utérus * à la fin du traitement					

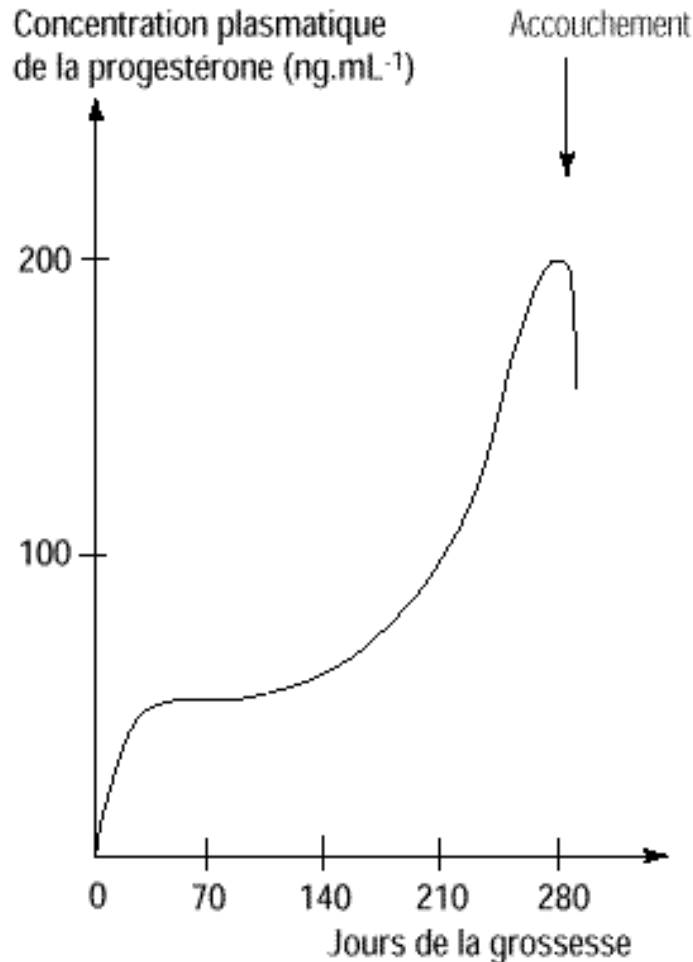
* tous les schémas des coupes transversales sont à la même échelle
a. endomètre ou muqueuse utérine
b. myomètre

Document 2



Effets du RU 486 sur des femmes (courbe A) par rapport à un groupe témoin (courbe B)

Document 3



Evolution de la concentration plasmatique de la progestérone au cours d'une grossesse normale chez la femme.

Document 4

On marque des molécules de progestérone et de RU 486 au tritium. On pratique des injections à des rattes réparties en trois lots :

Premier lot : injection de RU 486 marqué au tritium

Deuxième lot : injection de progestérone marquée au tritium

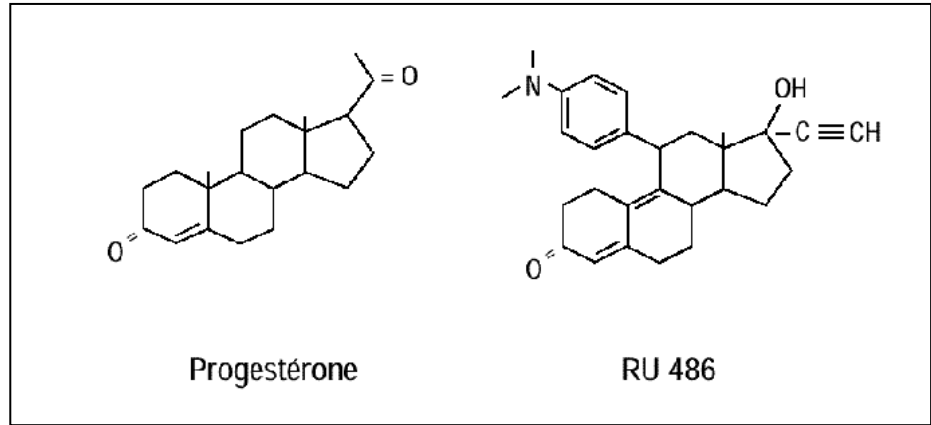
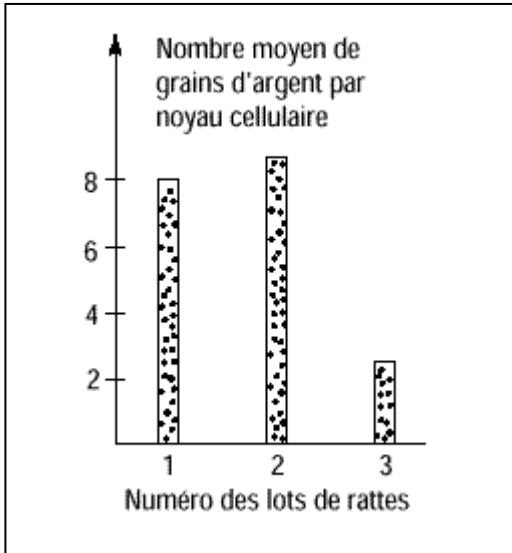
Troisième lot : injection de RU 486 non marqué puis de progestérone marquée

On prélève leur utérus au bout de 15 minutes. Des coupes fines sont alors réalisées et placées à l'obscurité après avoir été recouvertes d'une émulsion photographique. Sur les autoradiographies ainsi obtenues, on constate l'existence de grains d'argent dans les noyaux

COMPILBAC
T^{le} S2

cellulaires, visualisant la présence de molécules radioactives (on précise que les récepteurs à la progestérone sont intranucléaires).

Les documents ci-dessous illustrent le résultat du comptage des grains d'argent effectué sur 300 cellules de la muqueuse utérine, ainsi que les formules chimiques développées des molécules injectées.



Exercice 10 :

Après avoir exposé, dans un devoir structuré et correctement illustré, les mécanismes de régulation hormonale de l'ovulation, vous montrerez en quoi leur connaissance a permis la mise au point d'une méthode de contraception orale.

Exercice 11 :

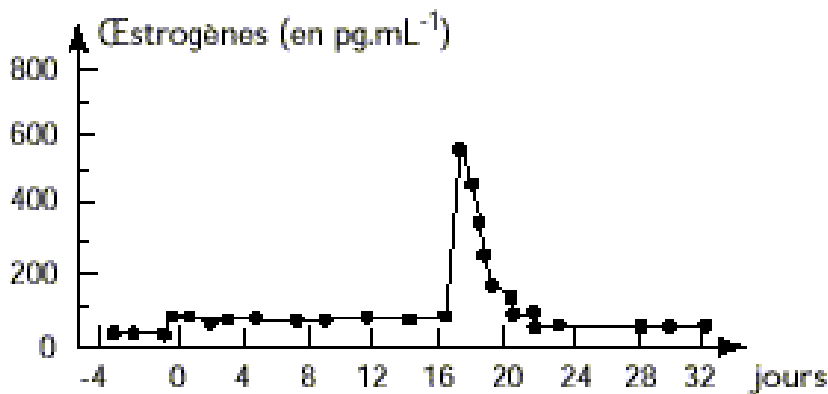
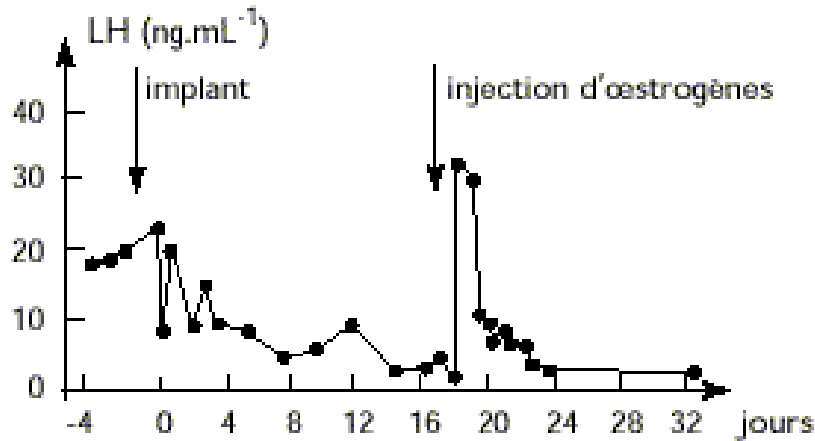
Mme X consulte un médecin pour cause de stérilité. Celui-ci prescrit des examens sanguins puis un traitement au clomiphène qui est un analogue structural des œstrogènes. À partir de l'étude des quatre documents ci-joints, justifiez le traitement prescrit et précisez si le couple pourra avoir un enfant.

Document 1

Chez les Mammifères, l'ovulation est provoquée par une brusque augmentation de la sécrétion de LH. L'étude expérimentale suivante apporte des précisions sur le déterminisme de la sécrétion de cette hormone.

Quelques mois après la castration, un implant d'œstrogènes est introduit sous la peau de Guenons :

- La libération d'œstrogènes dans le milieu intérieur des Guenons est telle que le taux plasmatique d'œstrogènes se maintient pendant de nombreux jours à des taux voisins de ceux qui existent au début de la phase folliculaire du cycle (environ 60 pg.mL^{-1}).*
- 17 jours après la mise en place de l'implant, des œstrogènes sont injectés par voie intraveineuse de telle sorte que la concentration plasmatique d'œstrogènes s'élève à des taux voisins de ceux existant en fin de phase folliculaire d'un cycle normal.*



Document 2

Le tableau ci-dessous donne les valeurs du dosage quotidien de LH avant prescription du traitement.

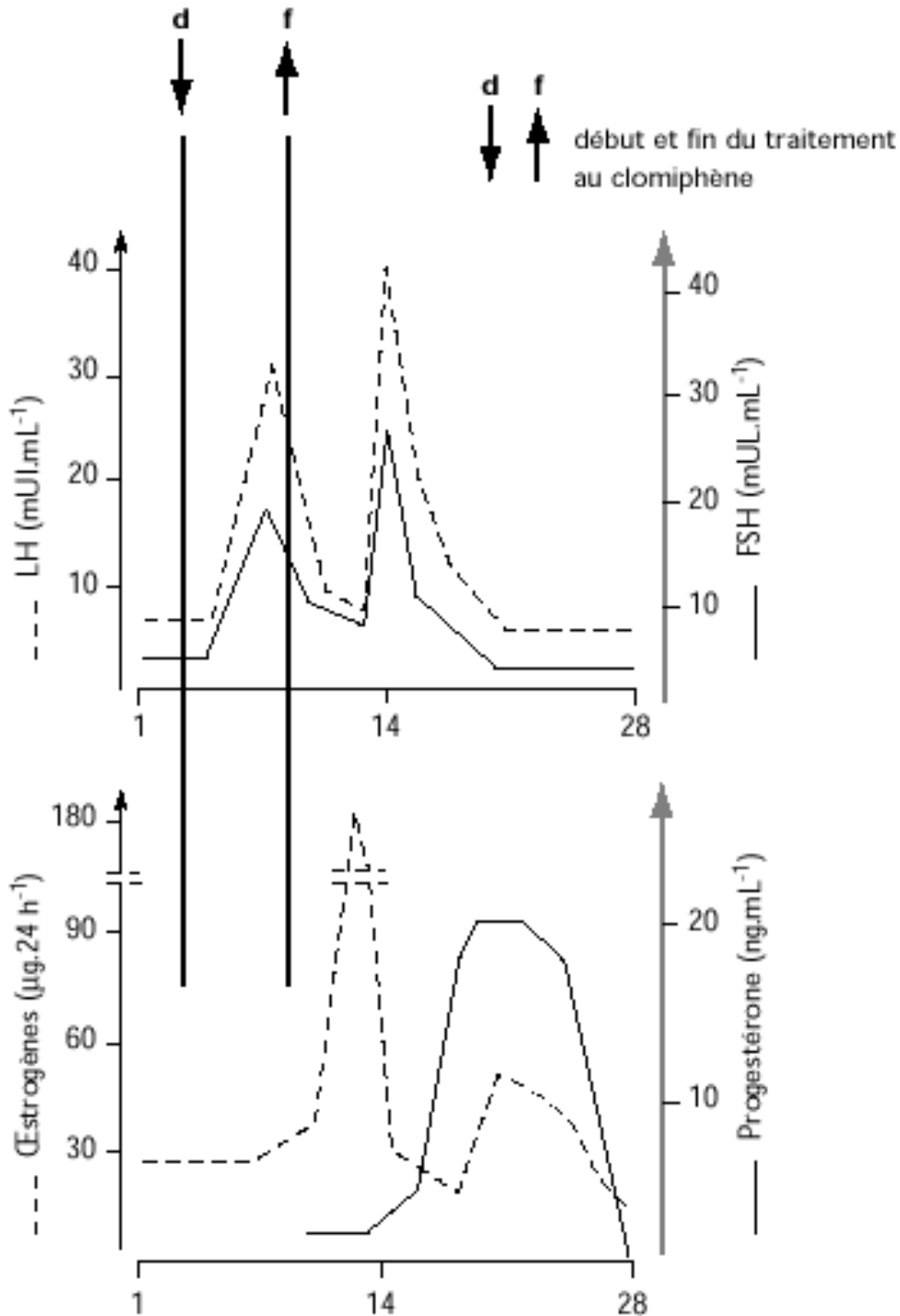
Jour après les règles	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
LH plasmatique (mUI/mL)	5,5	7,2	8,2	7,1	6,8	5,8	6,4	6,8	6	5,8	6,4	7	7,1	6,2
Jour après les règles	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
LH plasmatique (mUI/mL)	6,5	6,8	5,6	5,9	5,4	6,2	6,3	6,8	5,8	6,5	7	7,2	6,4	6,2

Document 3

Le clomiphène est un analogue structural des oestrogènes dont il inhibe l'action en se fixant préférentiellement sur les récepteurs en complexe hypothalamo-hypophysaire.

Document 4. Résultat du traitement au clomiphène

On rappelle que FSH et LH sont deux hormones hypophysaires qui stimulent la croissance folliculaire et la sécrétion d'œstrogènes par les follicules.



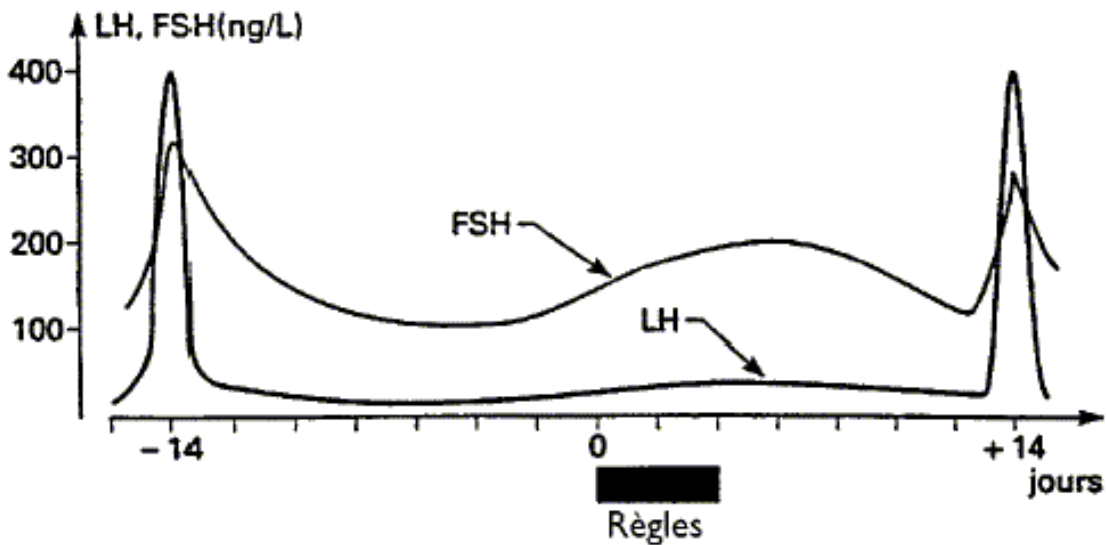
Exercice 12 :

L'emploi de la pilule contraceptive normodosée (composée d'œstradiol et de progestérone de synthèse) se fonde sur les caractéristiques d'un système de régulation qui conduit, dans les conditions normales, à l'ovulation cyclique.

À partir de l'exploitation des documents 1 et 2 et en utilisant vos connaissances concernant les mécanismes de régulation de l'activité cyclique naturelle, vous expliquerez l'action contraceptive de ce type de pilule.

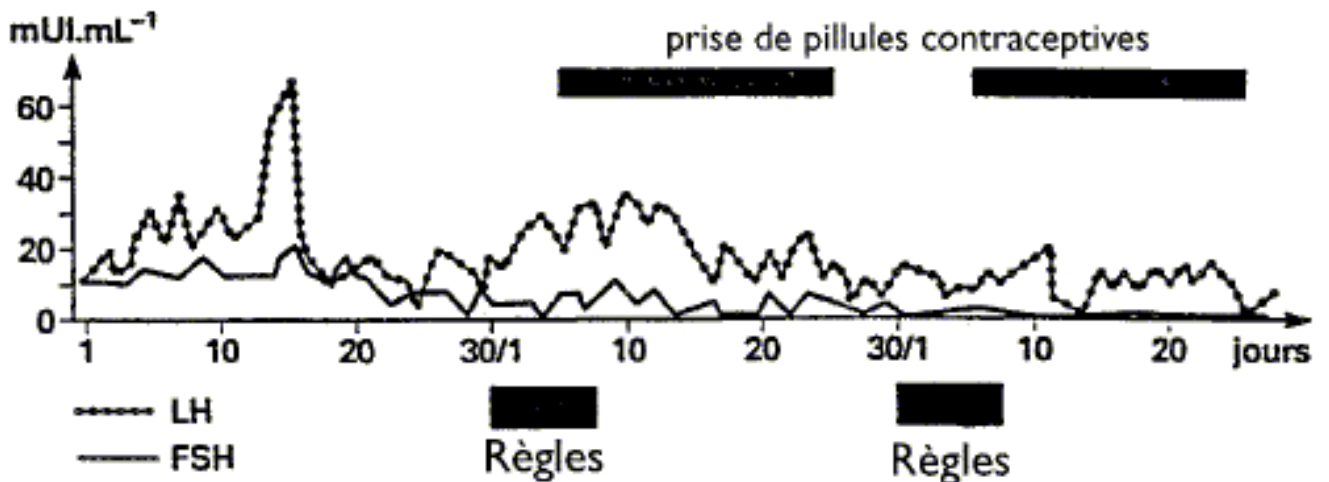
Document 1

Concentrations plasmatiques des hormones hypophysaires au cours du cycle menstruel chez la femme



Document 2

Concentrations plasmatiques de LH et FSH chez une femme au cours d'un cycle naturel suivi de deux cycles sous pilules.



Exercice 13 :

A partir d'une étude rigoureuse des documents 1 et 2 et à l'aide de vos connaissances, justifiez le traitement prescrit et précisez si après celui-ci le couple pourra avoir un enfant.

Madame X consulte un médecin pour cause de stérilité. Celui-ci prescrit des examens sanguins. A la suite des résultats d'un dosage quotidien de LH pendant un mois (tableau ci-dessous), le médecin propose un traitement au clomiphène qui est un analogue structural des oestrogènes et inhibe leur action en se fixant préférentiellement sur les récepteurs hypothalamiques.

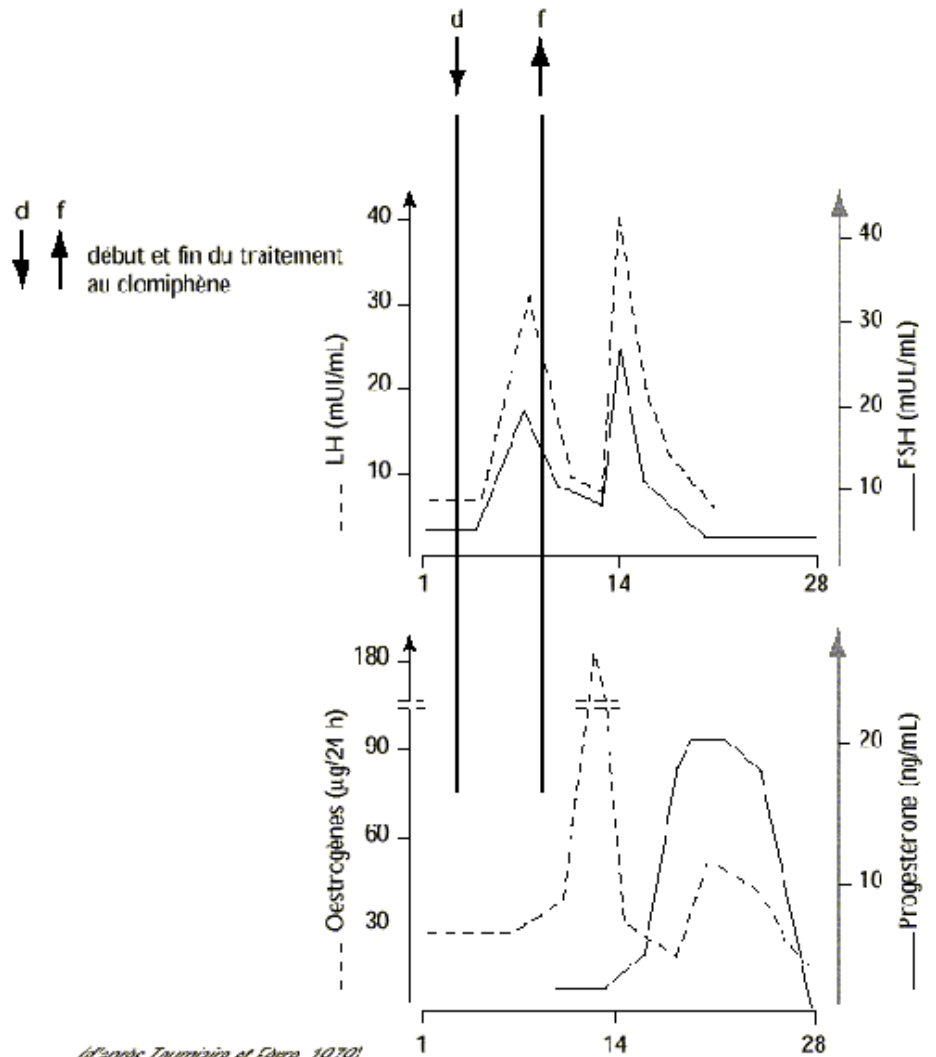
Document 1.

Dosage quotidien de LH avant la prescription du traitement.

Jour après les règles	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
LH plasmatique (mU/mL)	5.5	7.2	8.2	7.1	6.8	5.8	6.4	6.8	6	5.8	6.4	7	7.1	6.2	6.5	6.8	5.6	5.9	5.4	6.2	6.3	6.8	5.8	6.5	7	7.2	6.4	6.2

Document 2.

Résultat du traitement au clomiphène.



(d'après Tournière et Faure, 1979)

Exercice 14 :

Montrez comment la méiose conduit à des gamètes génétiquement différents en partant d'un schéma d'une cellule diploïde à 4 chromosomes et 3 gènes (chacun sous deux formes alléliques). Chaque étape essentielle du brassage génique sera illustrée par un schéma.

Exercice 15 :

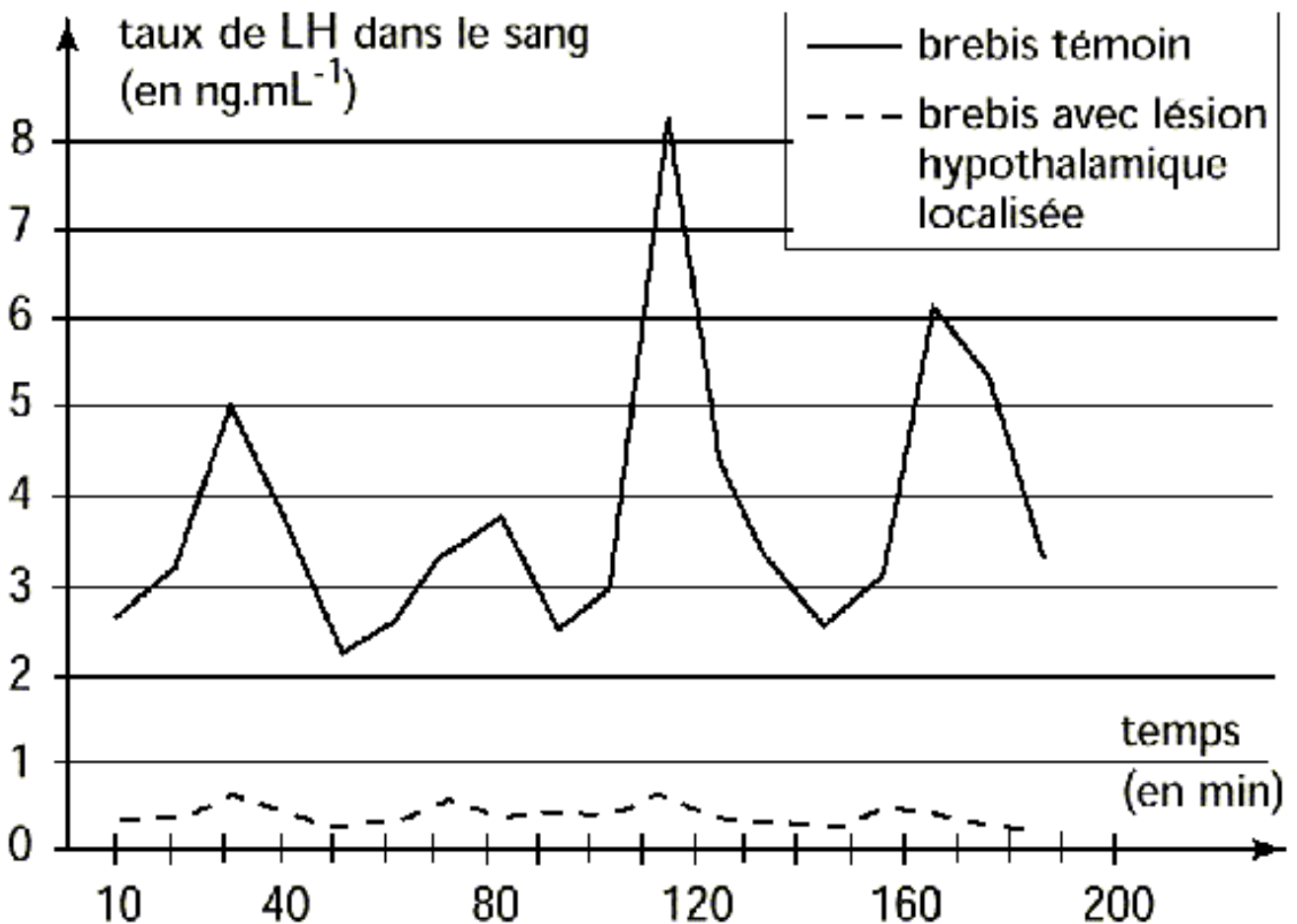
Montrez comment, grâce à la méiose, s'effectue le brassage de l'information génétique. L'exposé sera illustré par des schémas montrant l'évolution de la distribution de 3 couples d'allèles Aa, Bb, Ee, dont deux sont liés.

Exercice 16 :

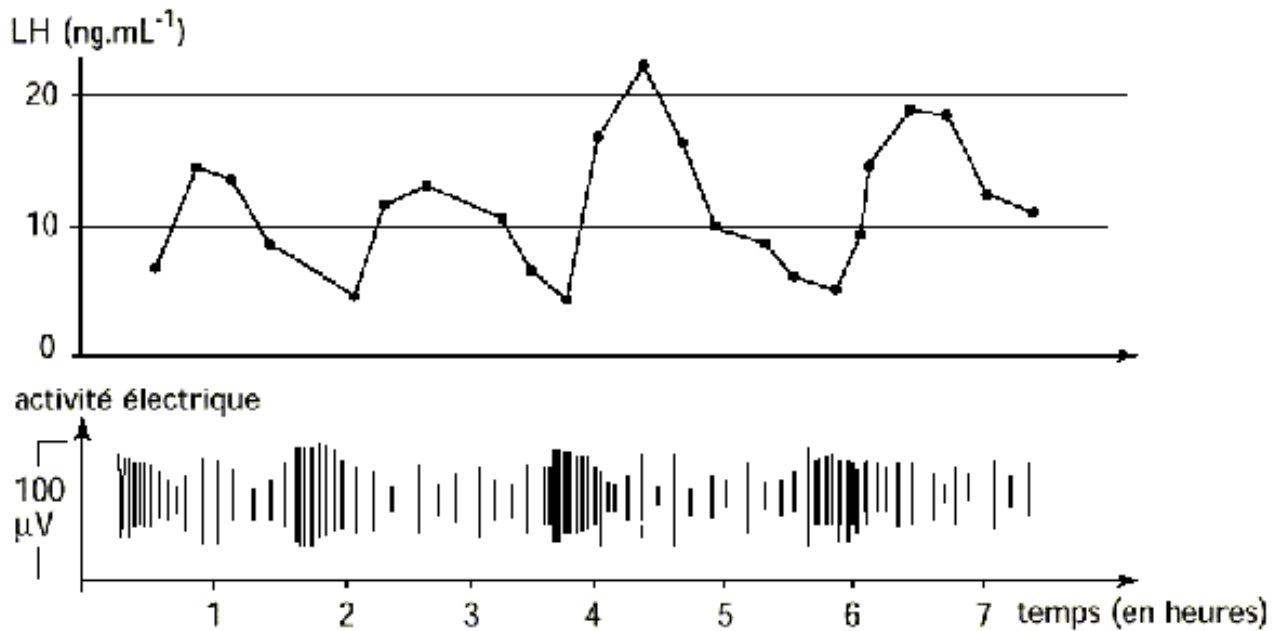
Expliquez, en exploitant les documents 1 et 2 et en utilisant vos connaissances, comment les relations entre l'hypothalamus, l'hypophyse et l'ovaire peuvent conduire à l'ovulation.

Document 1.

a) Conséquence d'une lésion localisée de l'hypothalamus sur la sécrétion de LH (d'après J.C. Thiéry, INRA de Nouzilly)

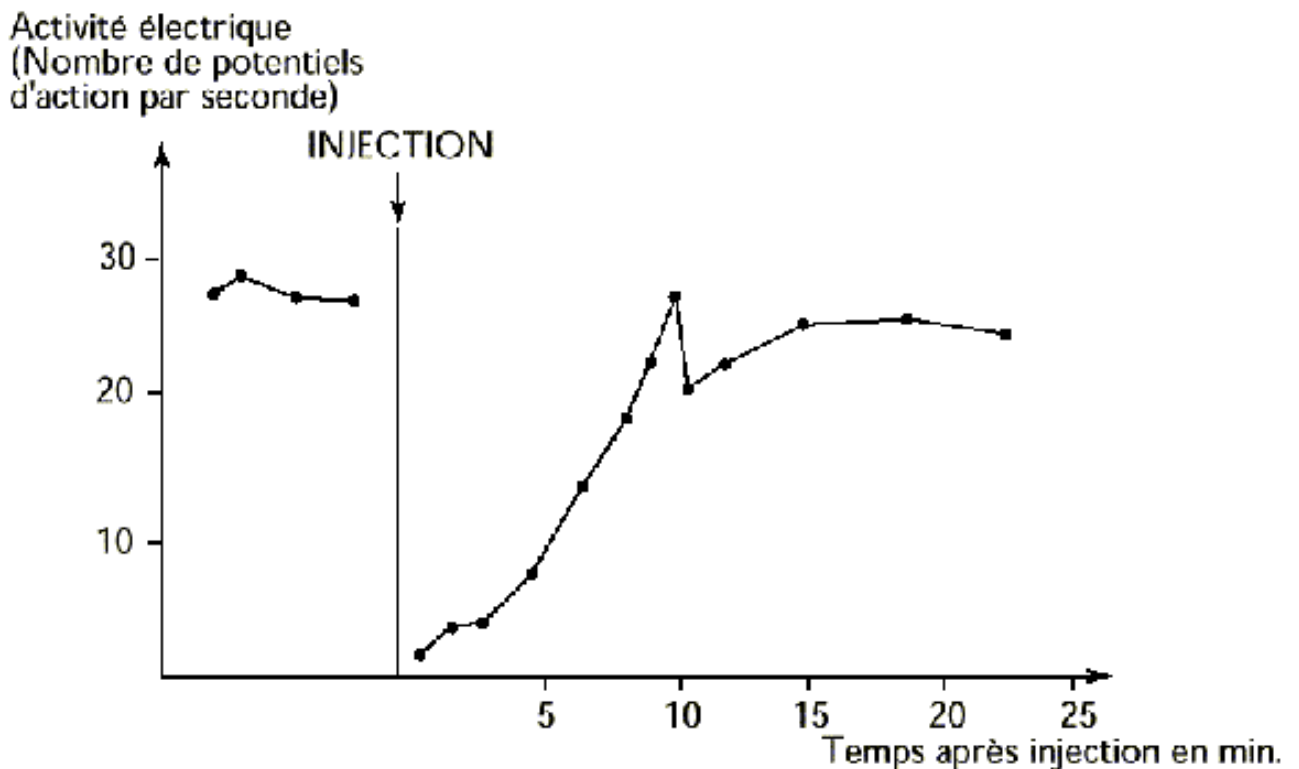


b) Variation de l'activité électrique d'un ensemble de cellules de l'hypothalamus (après traitement informatique des PA) et dosage simultané de la LH plasmatique sur le même animal.



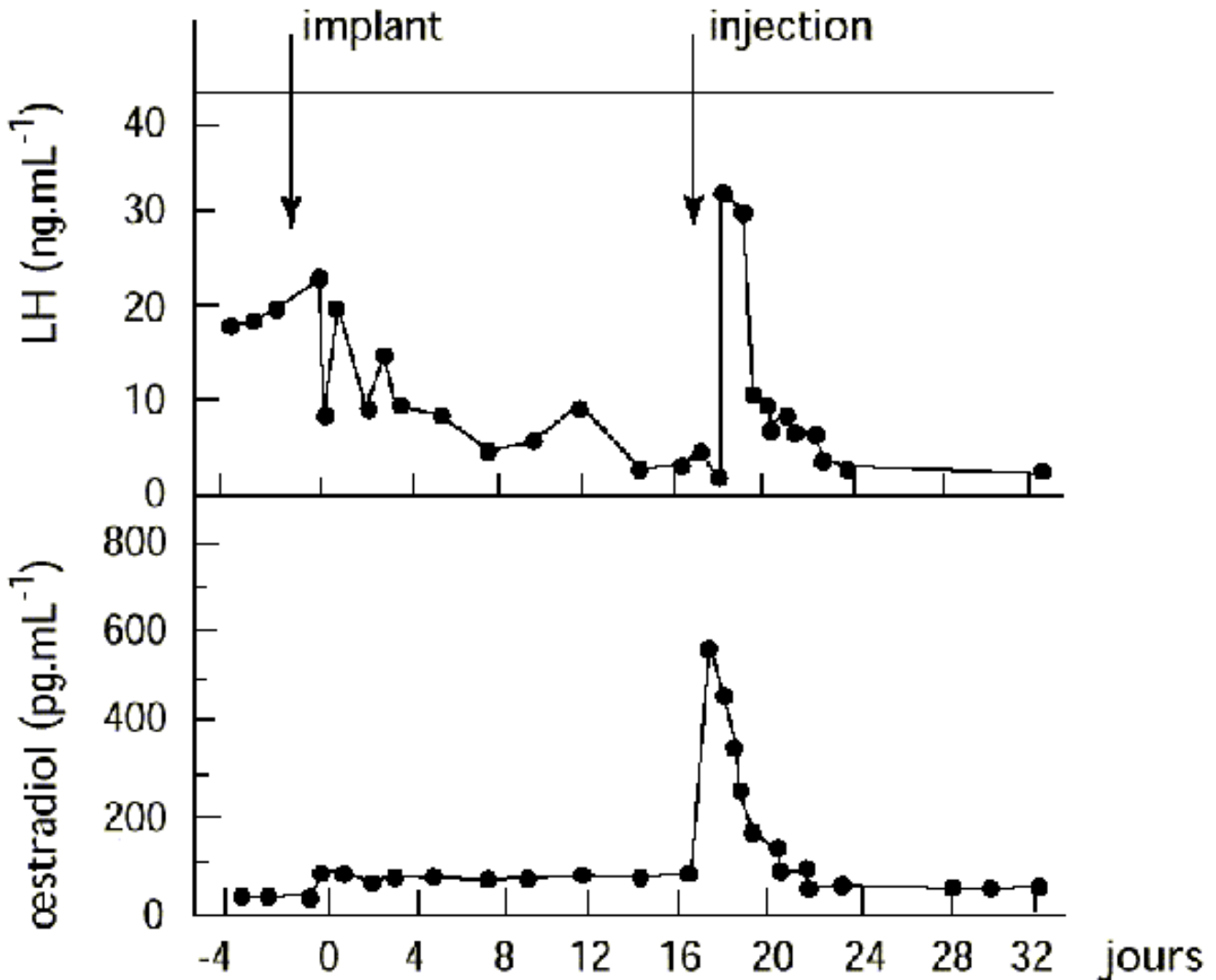
Document 2.

a) Enregistrement de l'activité électrique d'un neurone hypothalamique avant et après l'injection d'oestrogènes dans la circulation générale d'une lapine ovariectomisée ; l'injection d'oestrogènes correspond au taux plasmatique habituellement observé en début de phase folliculaire.



b) Quelques mois après la castration, un implant d'oestradiol est introduit sous la peau de guenons :

- La libération d'oestradiol dans le milieu intérieur des guenons est telle que le taux plasmatique d'oestrogènes se maintient pendant de nombreux jours à des taux voisins de ceux qui existent au début de la phase folliculaire du cycle (environ 60 pg/mL) :
- 17 jours après la mise en place de l'implant, de l'oestradiol est injecté par voie intraveineuse de telle sorte que la concentration plasmatique d'oestradiol s'élève à des taux voisins de ceux existant en fin de phase folliculaire d'un cycle normal.



Exercice 17 :

A partir de l'exploitation des documents et de vos connaissances, expliquez les interactions ovaires-hypophyse au cours d'un cycle chez les Mammifères.

NB : Les modalités de la régulation sont semblables chez la Souris et la Guenon, comme chez tous les Mammifères.

Document 1.

Expériences d'ablation et de greffe chez une Souris pubère.

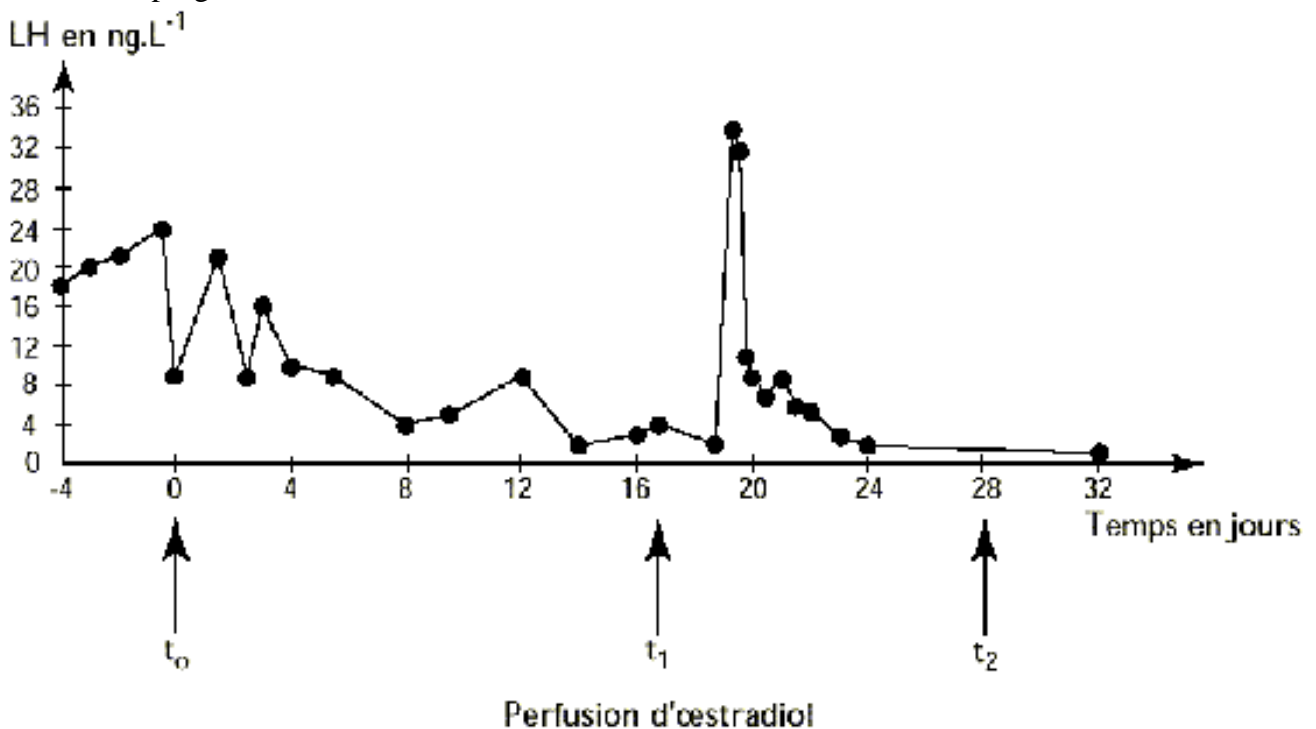
Conditions expérimentales	Résultats
Souris témoin	Activité cyclique de l'appareil génital (ovaires, utérus, vagin)
Ablation de l'antéhypophyse d'une Souris	Atrophie des ovaires et arrêt de leur activité cyclique
Ablation de l'antéhypophyse, puis greffe en place	Reprise de l'activité cyclique des ovaires

Document 2.

Variations de la concentration plasmatique de LH chez une Guenon ovariectomisée

Chez une Guenon ovariectomisée, des injections d'oestradiol sont réalisées de la manière suivante :

- au temps t_0 et jusqu'à la fin de l'expérience, une perfusion continue d'oestradiol maintient le taux d'oestradiol à une valeur faible ;
- au temps t_1 , on réalise une injection supplémentaire d'une forte dose d'oestradiol ;
- au temps t_2 , on réalise une injection simultanée d'une forte dose d'oestradiol et de progestérone.



Exercice 18 :

Montrer que les connaissances acquises dans le domaine de la régulation du taux des hormones sexuelles femelles ont rendu possible la mise au point de méthodes permettant d'assurer la maîtrise de la reproduction humaine.

Exercice 19 :

Il existe des cycles hormonaux chez la Femme. Exposer le fonctionnement du système de régulation des hormones sexuelles chez la femme. Un schéma fonctionnel récapitulatif illustrera votre exposé. On ne demande pas un schéma des structures histologiques.

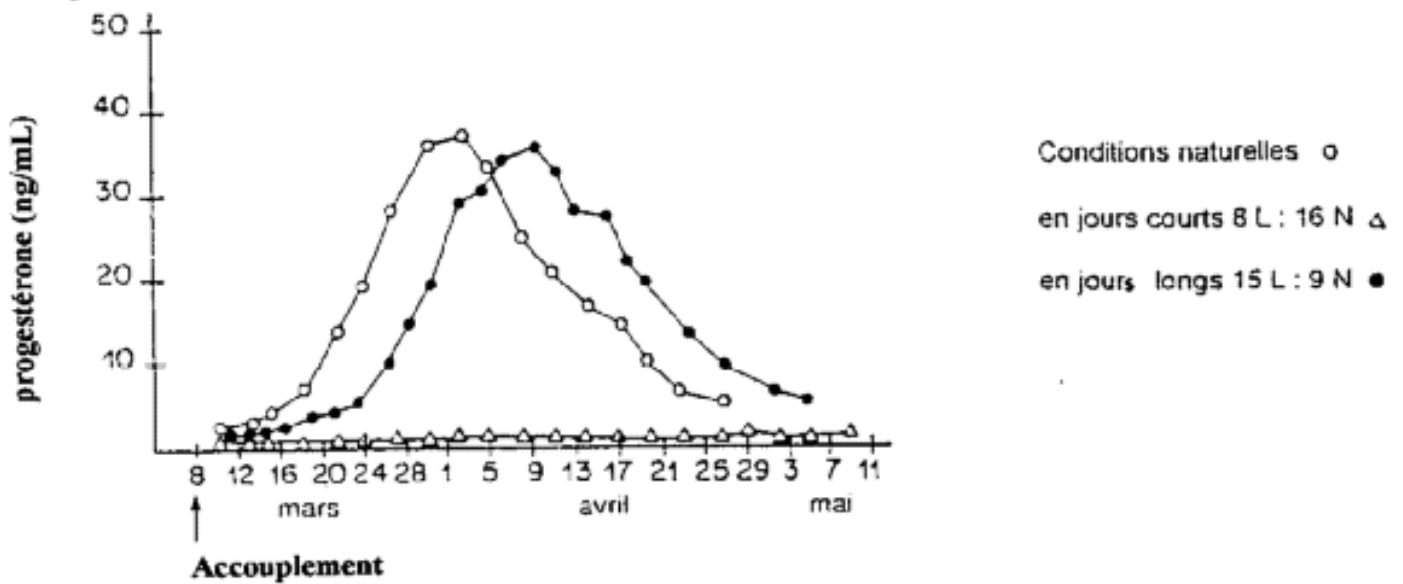
Exercice 20 :

On se propose d'étudier quelques aspects de la reproduction chez les Mammifères en fonction de l'environnement.

De nombreux animaux ne se reproduisent que pendant une période déterminée de l'année. Ainsi, le Vison se reproduit au mois de mars, les mises-bas ayant lieu en mai.

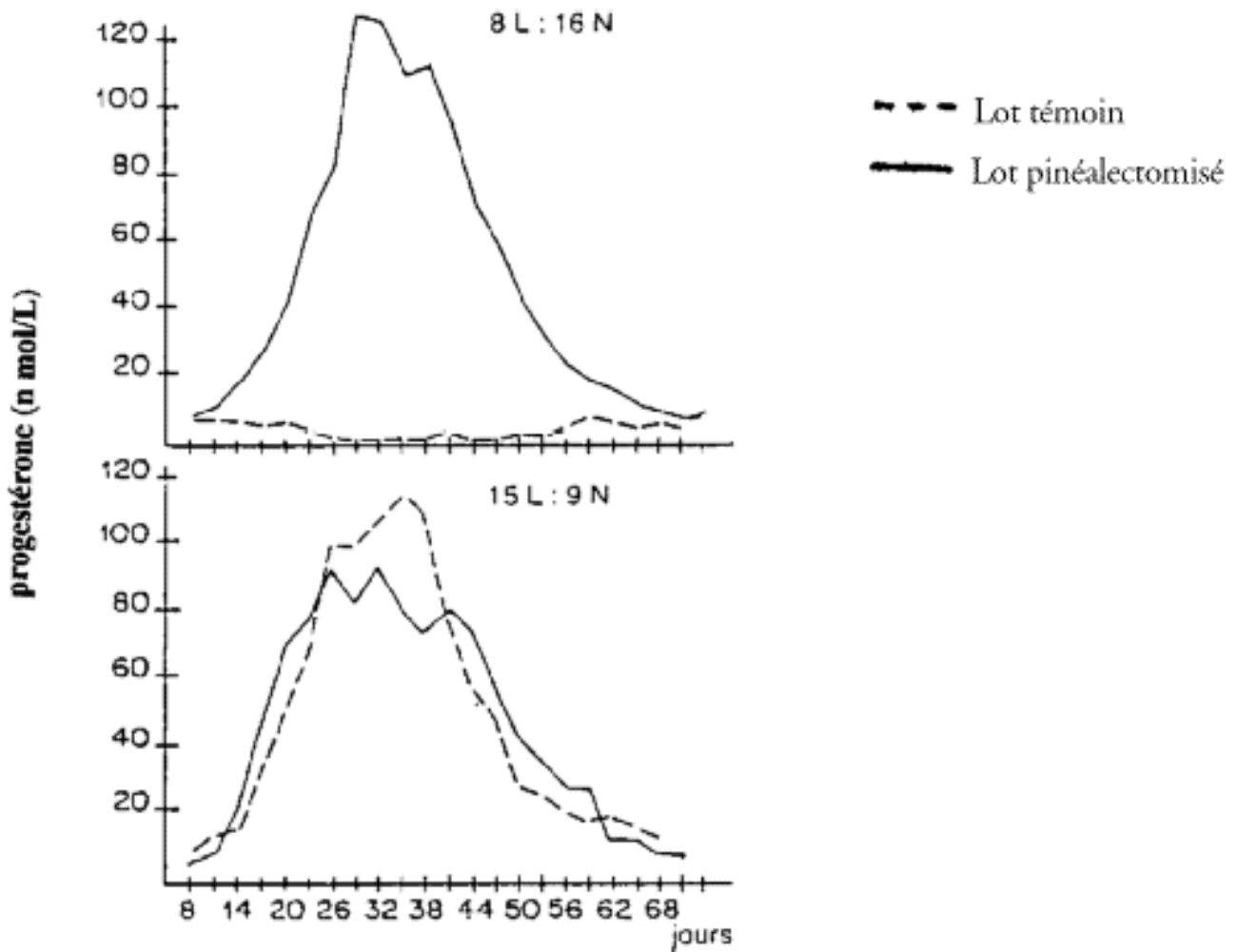
document 1

Évolution de la concentration plasmatique de progestérone chez la Visonne, après accouplement, dans différentes conditions d'éclairage.



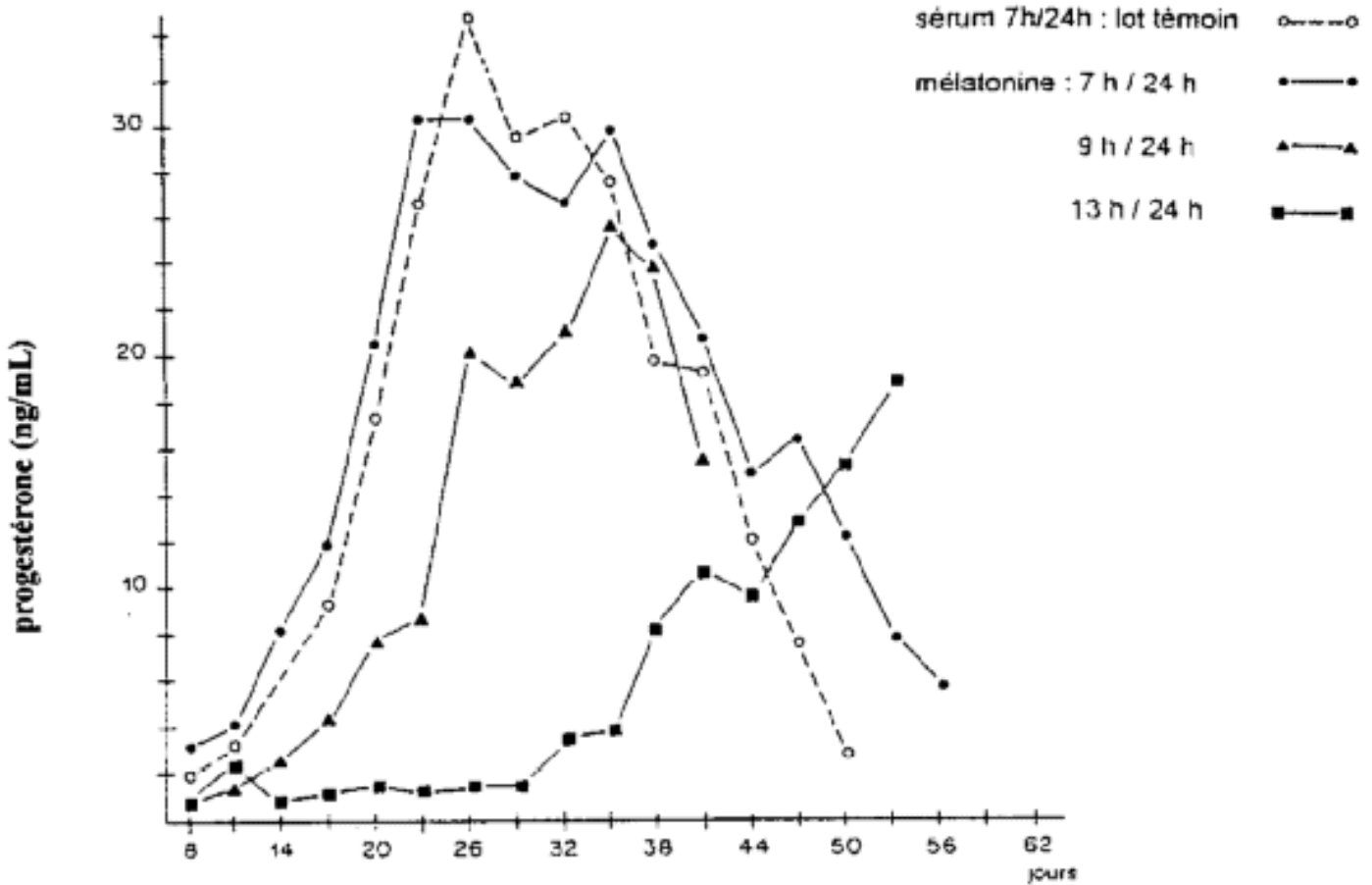
document 2

Évolution de la concentration plasmatique de progestérone en jours courts et en jours longs chez des Visonnes pinéalectomisées ou non



document 3

Évolution de la concentration plasmatique de progestérone de visonnes gestantes soumises à des perfusions quotidiennes plus ou moins longues de mélatonine



Tirer de l'exploitation des documents proposés une relation entre l'activité de reproduction de la visonne et certaines influences externes.

Exercice 21 :

Présentez le brassage génétique au cours de la méiose et de la fécondation. Vous illustrerez votre exposé en prenant deux couples d'allèles (A,a et B,b) situés respectivement sur deux paires différentes de chromosomes.