

Partie Biologie et Physiopathologies Humaines

Phtalates, dioxines et pathologies associées

L'étude des perturbateurs endocriniens représente aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique.

La deuxième stratégie du Plan National Santé et Environnement 4 (2019-2022) vise à réduire l'exposition de la population aux perturbateurs endocriniens et la contamination de l'environnement par des actions de recherche et d'expertise, d'information du public, de formation des professionnels et un meilleur encadrement réglementaire.

L'exposition aux perturbateurs endocriniens a augmenté, provoquant de nombreuses inquiétudes quant aux risques encourus pour la santé humaine. Ces composés affectent potentiellement l'organisme à différents niveaux : métabolisme, fonctions reproductrices, système nerveux...

Deux perturbateurs endocriniens seront plus particulièrement étudiés les phtalates et les dioxines.

Le candidat traite obligatoirement la partie 1.

PARTIE 1 : Phtalates et reproduction

Les phtalates interviennent dans la fabrication d'un grand nombre de matériaux (peintures, vernis...) et de produits manufacturés (jouets, vêtements, cosmétiques...). Ils sont largement présents dans l'environnement.

Selon l'OMS, les phtalates diminueraient la fertilité masculine.

- **Action sur l'appareil génital masculin lors du développement fœtal**

Les phtalates ont la capacité de traverser la barrière placentaire et d'altérer le développement fœtal. Des études indiquent qu'ils pourraient entraîner des malformations de l'appareil génital masculin et altérer la production du sperme.

Situés initialement dans la cavité abdominale, les testicules du fœtus migrent normalement dans les bourses vers la fin de la grossesse. Si les testicules restent dans la cavité abdominale, le sujet est atteint de cryptorchidie ("testicules cachés").

Les conséquences sont les suivantes :

- la puberté se déroule normalement et les caractères sexuels se développent,
- l'adulte est stérile,
- la structure microscopique des testicules révèle des anomalies au niveau des tubes séminifères. Cependant, les cellules interstitielles, localisées entre les tubes séminifères, qui sécrètent la testostérone, sont parfaitement normales.

Le **document 1** présente un schéma de l'appareil reproducteur masculin (**1A**) ainsi qu'une observation microscopique de testicules d'un individu sain et d'un individu atteint de cryptorchidie (**1B**).

- 1.1. Reporter sur la copie les annotations correspondant aux repères 1 à 10 du **document 1A**.

- 1.2. Reporter sur la copie les annotations correspondant aux repères 1 à 3 du **document 1B**.

Au cours de la formation des gamètes mâles, les cellules souches, présentes dans les tubes séminifères des testicules, subissent des divisions et des transformations structurales pour devenir des spermatozoïdes matures.

- 1.3. Reporter sur la copie les annotations correspondant aux repères 1 à 5 du **document 1C** montrant les étapes de la formation des spermatozoïdes ainsi que les noms des divisions successives des cellules à l'origine des spermatozoïdes correspondant aux repères **A** et **B**.
- 1.4. Expliquer, à l'aide de l'analyse du **document 1B**, la stérilité des individus atteints de cryptorchidie.
- 1.5. Expliquer pourquoi le développement des caractères sexuels est normal chez l'individu souffrant de cryptorchidie.

Chez l'individu cryptorchide, la formation des gamètes mâles conduit à une mobilité des spermatozoïdes réduite. Cette anomalie est incompatible avec leur fonction. Le **document 2** schématise l'ultrastructure d'un spermatozoïde normal.

- 1.6. Mettre en évidence, à partir du **document 2**, deux éléments cellulaires permettant d'établir le lien entre la structure et la fonction du spermatozoïde.
- 1.7. Donner les termes correspondant aux deux expressions soulignées.

• **Régulation de la fonction reproductrice chez l'homme**

Une étude française publiée en 2012 a démontré que les phtalates diminuaient, *in vitro*, la production de testostérone de 30 %.

Les mécanismes de régulation de la production de la testostérone ont été étudiés grâce à des expériences historiques réalisées sur des animaux dont la physiologie est similaire à celle de l'homme.

En 1973, des chercheurs pratiquent des cultures de tubes séminifères de testicules de porc. Les tubes séminifères sont placés à 35°C pendant 20 jours dans un milieu nutritif complet. Les conditions et les résultats de ces expériences figurent dans le tableau ci-après.

Expérience réalisée	Tubes séminifères dans un milieu sans LH	Tubes séminifères dans un milieu avec LH
Résultat obtenu	Faible concentration de testostérone dans le milieu de culture	Concentration élevée de testostérone dans le milieu de culture

1.8. Déduire de ces résultats le rôle de la LH.

La concentration sanguine de LH en continu est mesurée chez des souris mâles. Deux lots de souris sont étudiés :

- des souris témoins ayant une production de testostérone normale,
- des souris castrées ne produisant plus de testostérone.

Les résultats sont présentés dans le **document 3A**.

La synthèse de testostérone est inactivée chez des rats adultes. Certains animaux sont ensuite traités par des dépôts sous-cutanés de testostérone, qui délivrent l'hormone dans le fluide séminifère (liquide présent dans la lumière des tubes séminifères) à des concentrations allant de 5 à 20 ng.mL⁻¹. Après 60 jours, les animaux sont sacrifiés et les spermatozoïdes matures (sur le point de se transformer en spermatozoïdes) sont dénombrés. Les résultats sont présentés sur le **document 3B**.

1.9. Analyser et interpréter les résultats présentés dans le **document 3A**.

1.10. Indiquer l'effet de la testostérone mis en évidence dans le **document 3B**.

1.11. Réaliser un schéma présentant les relations entre LH, testostérone et spermatogénèse.

Le candidat traite au choix : soit la partie 2A, soit la partie 2B.

Le candidat indique clairement son choix sur la copie.

PARTIE 2A : Dioxines et cancers

Présentes à l'état naturel ou résultant des activités industrielles humaines, les dioxines se trouvent dans de nombreux compartiments de l'environnement et notamment dans l'air. En pénétrant dans l'organisme par voie respiratoire, puis en se propageant par voie sanguine, elles atteignent les différents organes et peuvent provoquer des cancers.

Le **document 4** schématise l'organisation de l'appareil respiratoire.

2A.1. Reporter sur la copie les annotations correspondant aux repères 1 à 6 du **document 4A**.

2A.2. Donner, à l'aide du **document 4B**, un argument montrant que la structure de la barrière alvéolo-capillaire est adaptée à sa fonction.

Le développement d'une **tumeur** résulte de **mutations** au niveau de **gènes** régulateurs du cycle cellulaire. Les dioxines sont reconnues comme étant des agents cancérogènes ou potentiellement cancérogènes.

2A.3. Proposer une définition des trois termes en caractères gras.

Le **document 5 (à rendre avec la copie de BPH)** représente la quantité d'ADN par cellule au cours du cycle cellulaire normal.

- 2A.4.** Délimiter la durée d'un cycle cellulaire sur le **document 5 (à rendre avec la copie de BPH)**.
- 2A.5.** Analyser le **document 5** afin de repérer et nommer les différentes phases du cycle cellulaire.
- 2A.6.** Indiquer le lien entre le développement d'une tumeur et le dérèglement du cycle cellulaire.

Le **document 6** illustre les étapes successives qui aboutissent au développement d'une tumeur.

- 2A.7.** Donner un nom à chaque étape du **document 6** en utilisant le vocabulaire médical approprié. Justifier la réponse.

Une tumeur pulmonaire peut être diagnostiquée à l'aide d'une technique d'imagerie médicale : la scanographie ou tomodensitométrie.

- 2A.8.** Présenter le principe de la scanographie et justifier l'utilisation du terme "opacité" pour désigner la tumeur visualisée sur le cliché du **document 7**.

Un traitement anticancéreux par rayonnement peut être mis en œuvre pour traiter une tumeur.

- 2A.9.** Donner le terme médical correspondant à l'expression soulignée puis présenter ce traitement.

PARTIE 2B : Dioxines et diabète de type 2

Présentes à l'état naturel ou résultant des activités industrielles humaines, les dioxines se trouvent dans de nombreux compartiments de l'environnement où elles participent à la contamination de la chaîne alimentaire. L'alimentation représente en effet la voie majeure d'exposition pour l'être humain. Cette molécule est absorbée au niveau intestinal et atteint, par la circulation sanguine, le foie et les autres organes où elle peut engendrer des pathologies, comme le diabète de type II.

Le document 8 présente un cliché d'endoscopie de la muqueuse intestinale duodénale. Ce dernier permet de visualiser des replis de cette dernière nommés valvules. Une biopsie des valvules met en évidence la présence de villosités.

- 2B.1.** Présenter le principe général de l'endoscopie.

Le **document 9** schématise la circulation sanguine générale et une villosité intestinale.

- 2B.2.** Donner, à l'aide des **documents 8 et 9**, deux arguments montrant que la structure de la muqueuse duodénale est bien adaptée à la fonction d'absorption.

2B.3. Placer sur le **document 9** (à rendre avec la copie de BPH) les cinq annotations suivantes : veine porte-hépatique, veine sus-hépatique, aorte, veine pulmonaire, artère pulmonaire.

2B.4. Flécher précisément sur le **document 9** le trajet de la molécule de dioxine depuis son lieu d'absorption dans le sang jusqu'au foie et au tissu adipeux.

Des études approfondies sur les populations touchées par les dioxines sont effectuées pour préciser le lien entre ce perturbateur endocrinien et le développement croissant de diabète de type II.

Dans la démarche du diagnostic du diabète, un endocrinologue peut prescrire au patient un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). Lors de ce test, le patient doit absorber une solution glucosée (2 mol.L^{-1}) en moins de 5 minutes. Le diabète est confirmé si la glycémie du patient est supérieure ou égale à $11,1 \text{ mmol.L}^{-1}$ après deux heures. Les résultats de la glycémie et la glycosurie sont consignés dans le tableau du **document 10**. L'insulinémie du patient est également mesurée, celle-ci est comprise dans les valeurs de référence.

2B.5. Proposer une définition des termes glycémie, glycosurie et hépatocyte.

2B.6. Analyser les résultats concernant la glycémie présentés dans le **document 10** et conclure sur l'état du patient.

2B.7. Établir la relation entre l'évolution de la glycémie et de la glycosurie.

Afin d'expliquer l'hyperglycémie chez les patients diabétiques, un modèle animal est utilisé. Des hépatocytes de souris diabétiques et non diabétiques sont incubées en présence d'insuline radioactive. La quantité d'insuline fixée sur les récepteurs membranaires des hépatocytes a été mesurée. Les résultats sont présentés dans le **document 11**.

2B.8. Expliquer le mode d'action de l'insuline au niveau des hépatocytes dans les conditions physiologiques.

2B.9. Comparer les deux courbes du **document 11**.

2B.10. Proposer une hypothèse qui pourrait expliquer l'état du patient étudié.

Le candidat réalise obligatoirement la synthèse.

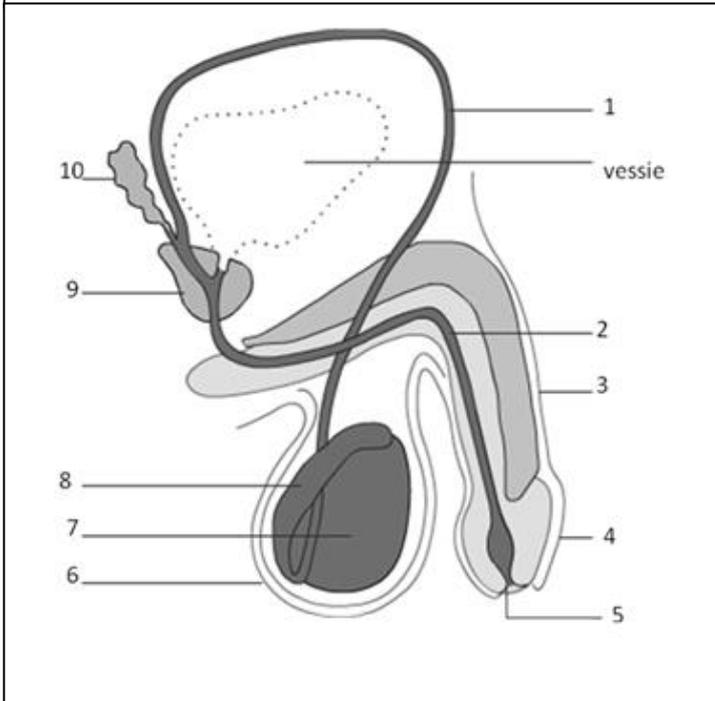
SYNTHÈSE

Exposer, à l'aide d'un texte court, d'une carte mentale, d'un schéma ou d'un tableau, les effets potentiels des perturbateurs endocriniens sur l'organisme à un niveau systémique en précisant les organes cibles et les conséquences observées.

Le candidat effectue la synthèse à partir des éléments de la partie 1 et de la partie 2 qu'il a traitée.

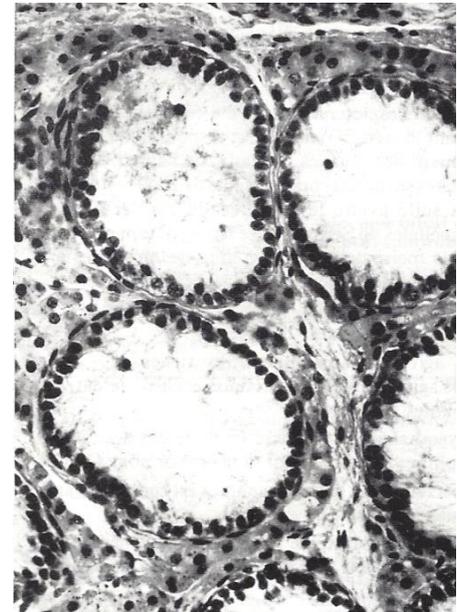
PARTIE 1 - Document 1 : Organisation de l'appareil reproducteur masculin

1A : Schéma de l'appareil génital masculin

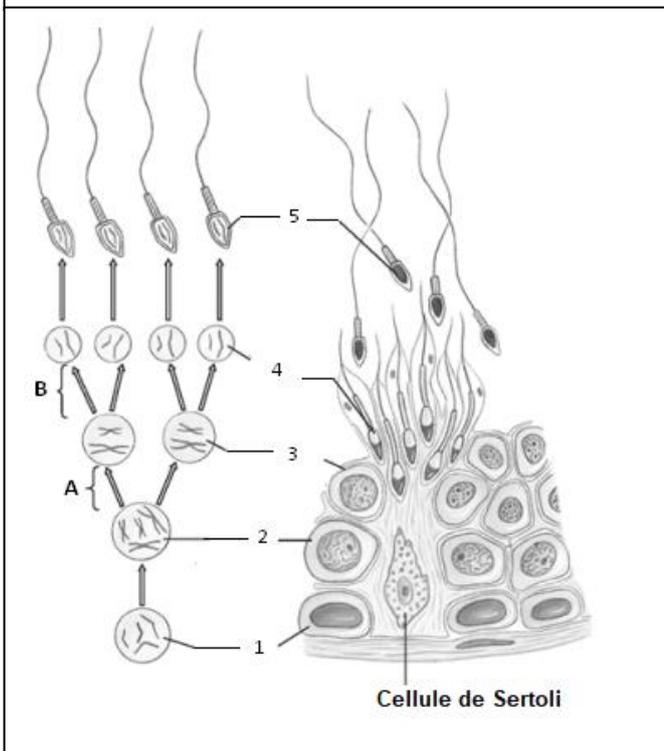


1B : Microphotographies de testicules en coupe transversale

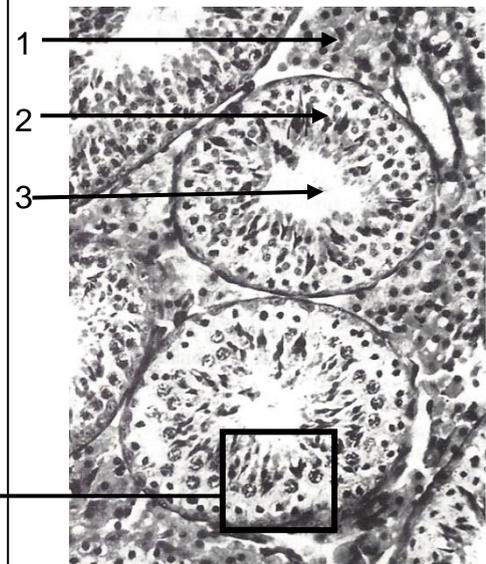
Testicule cryptorchide



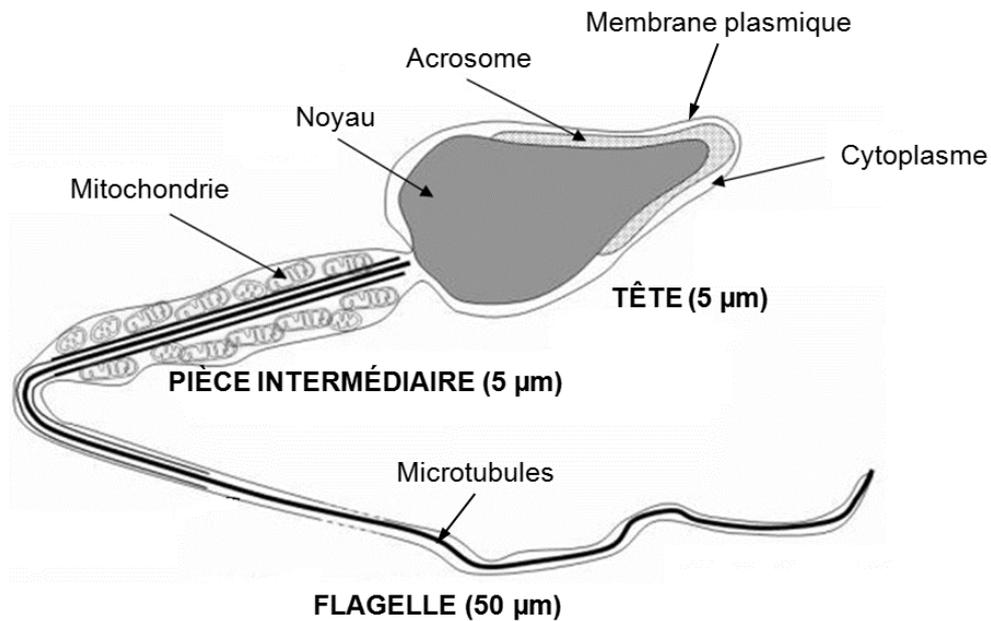
1C : Étapes de la formation des gamètes mâles



Testicule sain

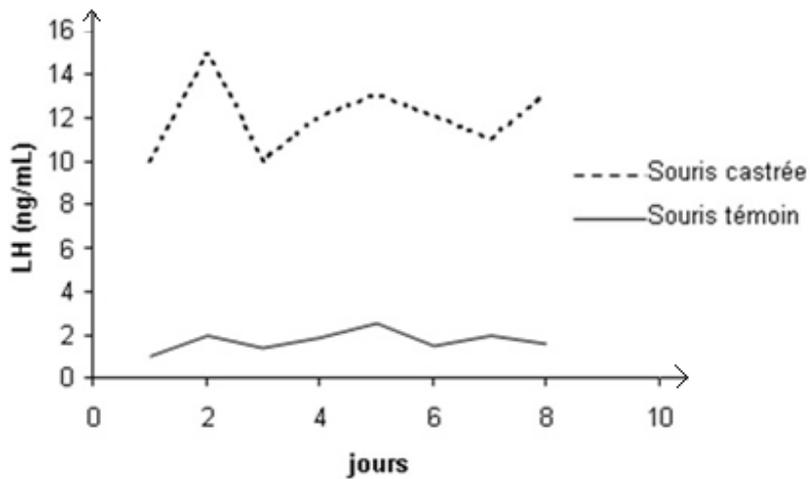


PARTIE 1 - Document 2 : Schéma de l'ultrastructure d'un spermatozoïde mature

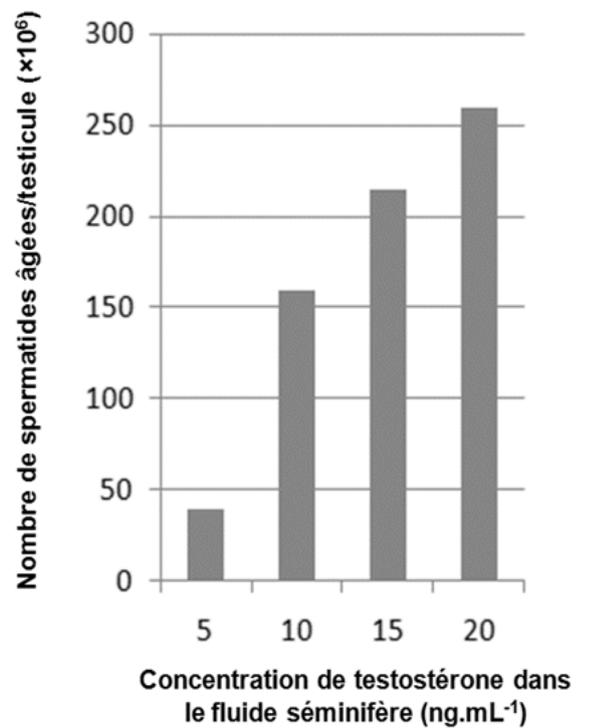


PARTIE 1 - Document 3 : Relations entre la testostérone et la LH

3A : Concentration de LH chez deux souris

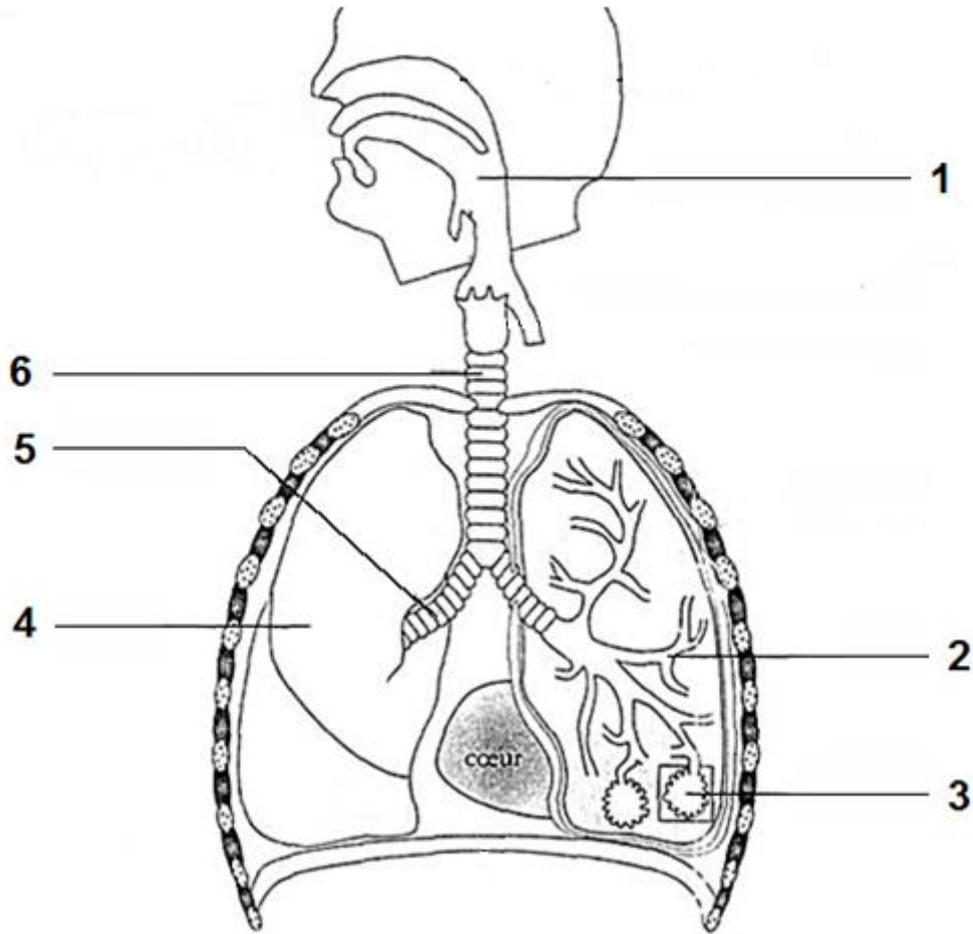


3B : Nombre de spermatozoïdes en fonction de la concentration de testostérone

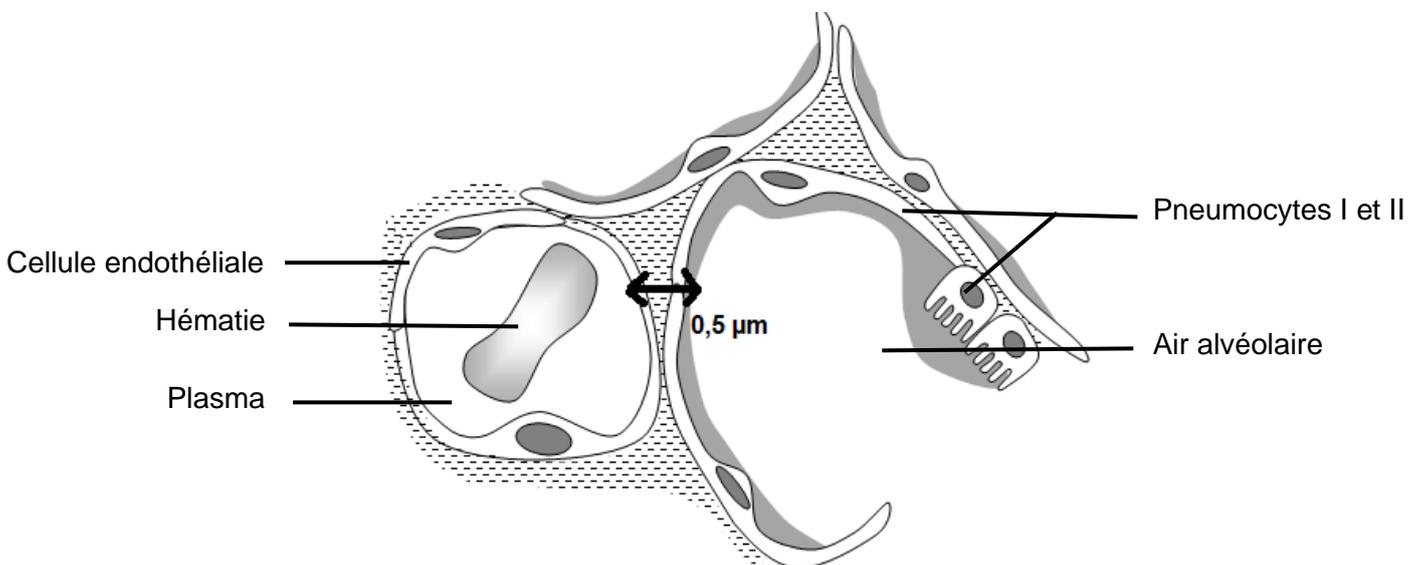


PARTIE 2A - Document 4 : Organisation de l'appareil respiratoire

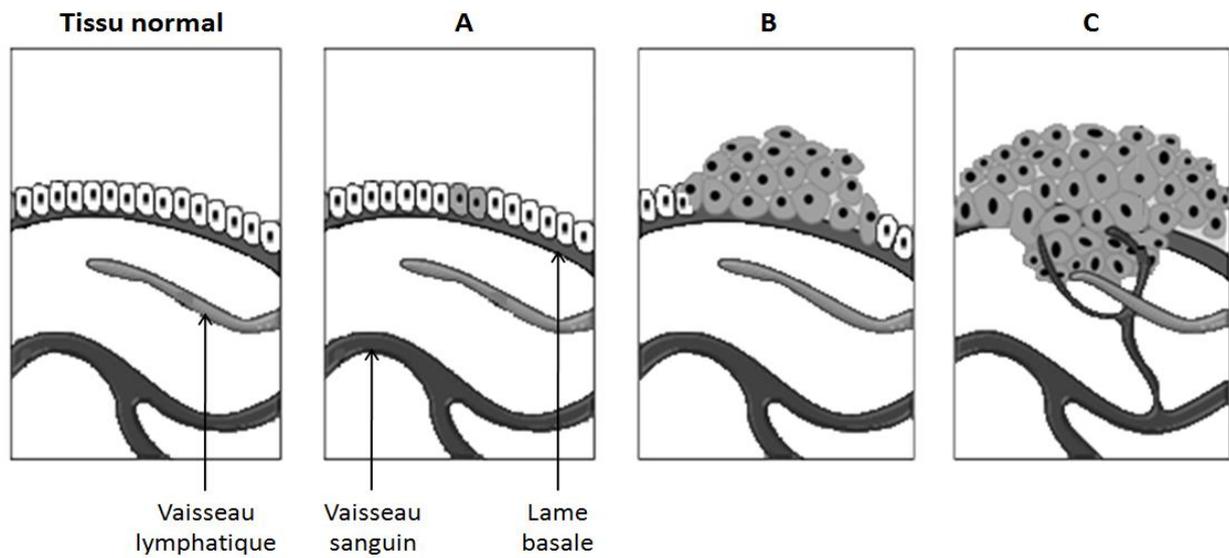
Document 4A : Schéma de l'appareil respiratoire



Document 4B : Schéma de la barrière alvéolo-capillaire



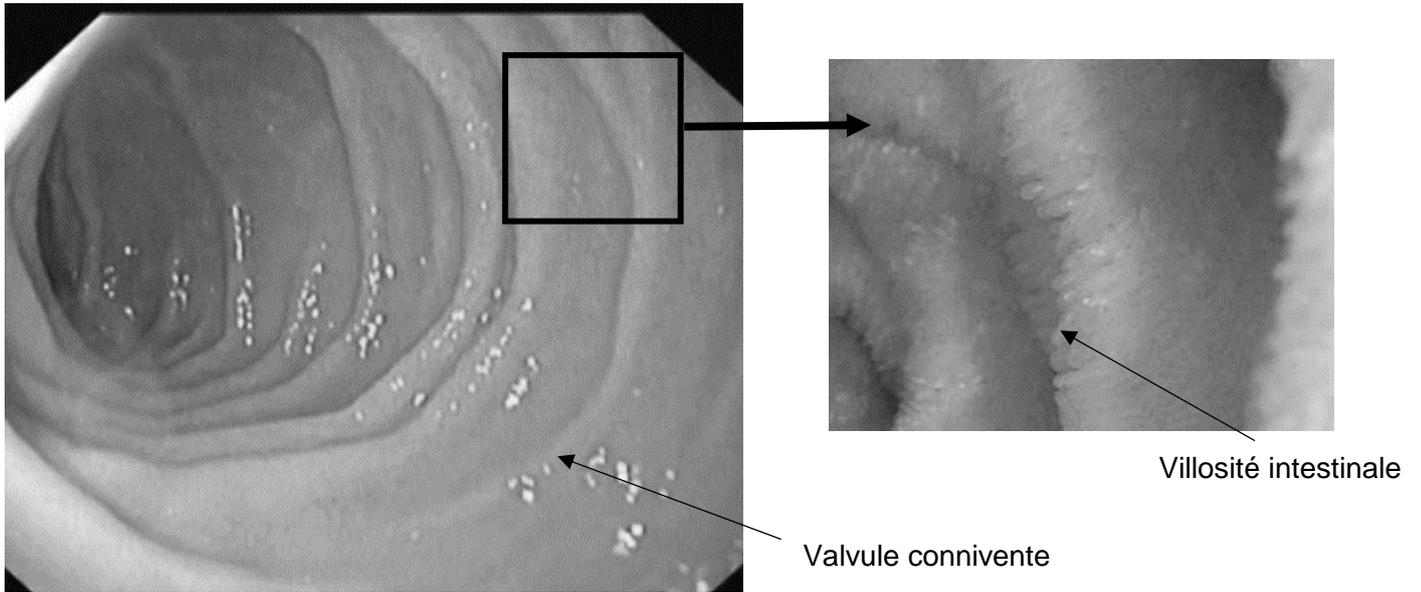
PARTIE 2A - Document 6 : Les étapes de la tumorigenèse



PARTIE 2A - Document 7 : Scanner thoracique



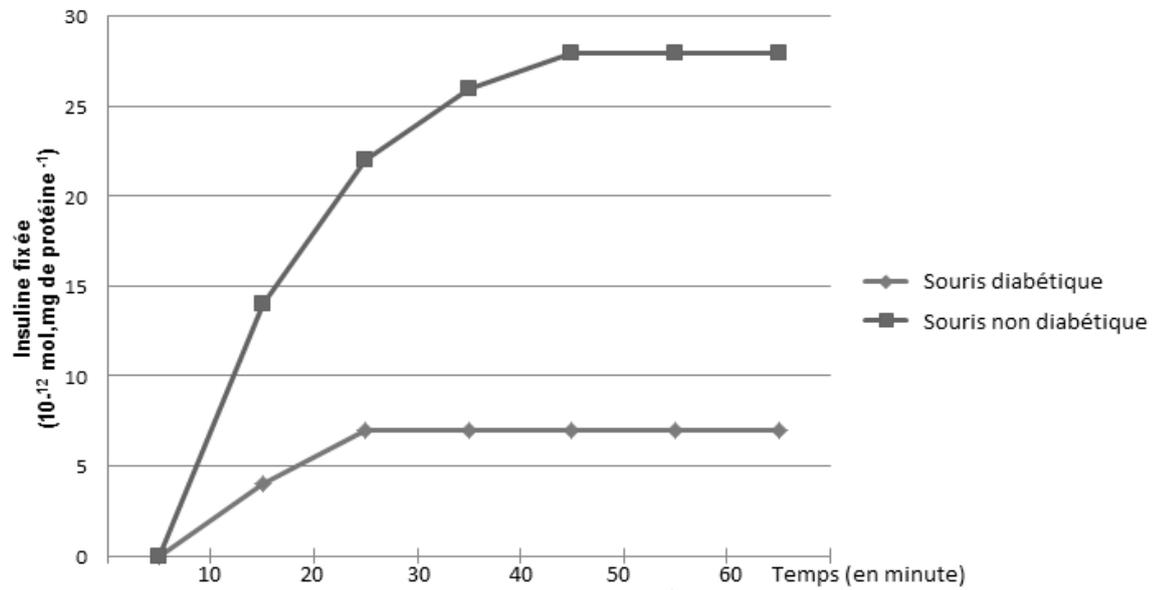
PARTIE 2B - Document 8 : Cliché par endoscopie de la muqueuse duodénale (avec zoom)



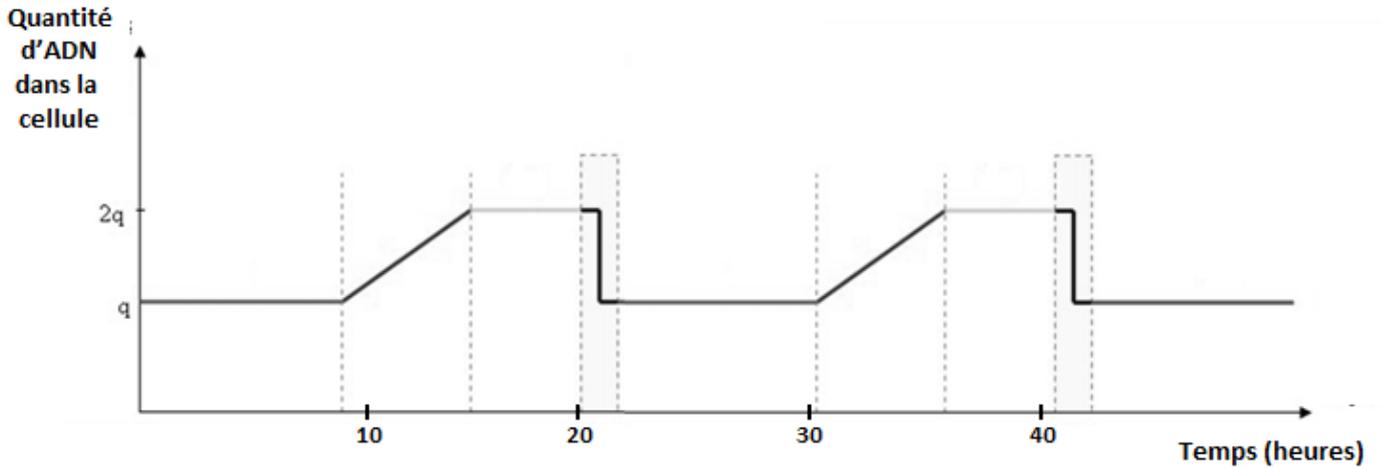
PARTIE 2B - Document 10 : Résultats du test HGPO

Temps (minutes)	Patient		Sujet témoin	
	Glycémie (mmol.L ⁻¹)	Glycosurie (mmol.L ⁻¹)	Glycémie (mmol.L ⁻¹)	Glycosurie (mmol.L ⁻¹)
0	8,34	0	5,56	0
30	10,00	11,12	7,89	0
60	15,57	33,36	8,45	0
90	15,57	38,92	6,78	0
120	14,45	38,92	6,12	0
150	13,90	36,14	5,00	0
180	12,23	27,80	5,28	0
210	11,12	26,69	5,00	0
240	10,56	19,46	5,56	0

PARTIE 2B - Document 11 : Résultats de la quantité d'insuline fixée sur les récepteurs membranaires hépatiques



PARTIE 2A - Document 5 : Évolution de la quantité d'ADN par cellule au cours du cycle cellulaire



PARTIE 2B - Document 9 : Schéma de la circulation sanguine générale et d'une villosité intestinale

