

PREMIERE ANNEE COMMUNE AUX ETUDES DE SANTE
« PACES » 2017/2018

MAI 2018

UE2: La cellule et les tissus

Date : Mardi 15 Mai 2018 de 8h30 à 10h

Enseignant Responsable: Dr LEDUQUE

Type de l'épreuve : QCM
Durée de l'épreuve : 1h30
Notations concours : sur 20

Le fascicule comporte 33 pages, numérotées de la page 2 à 33
(premières page de couleur jaune)

Nom du candidat :
Prénom :
Numéro de place

SIGNATURE

INSTRUCTIONS POUR L'EPREUVE

Usage de la calculatrice: NON AUTORISE

1. Assurez-vous que votre fascicule est complet : les pages doivent se suivre sans interruption.
2. Ce fascicule devra obligatoirement être rendu avec la grille de réponse à la fin de l'épreuve.
3. Les questions QCM sont à REPONSES MULTIPLES. Chaque question comporte cinq propositions.
- 4. Vous devez cocher sur la grille de réponse uniquement les propositions exactes de 0 à 5 possibilités par question.**
5. Toute marque qui apparaît en dehors des emplacements qui vous sont réservés peut motiver un zéro à votre épreuve.
6. Communications : depuis l'instant où vous aurez reçu votre cahier d'épreuves jusqu'à celui où vous aurez rendu la grille de réponse optique, **toute communication est interdite** quel qu'en soit le prétexte ou la nature. En cas de besoin, adressez-vous exclusivement aux surveillants présents dans la salle.

Attention : Vos réponses portées sur la grille de réponse QCM seront lues par un procédé optique qui implique obligatoirement que les cases correspondantes soient franchement et entièrement noircies et non pas seulement très légèrement ou partiellement crayonnées.

EMBRYOLOGIE

Dr Jacqueline LORNAGE – Dr Sandrine GISCARD D'ESTAING

Questions 1 – 20

QUESTION 01 – A propos de la méiose

A- avant la réplication de l'ADN qui précède la méiose, les cellules germinales sont toutes haploïdes.

B- la méiose est toujours précédée par une phase de multiplication des cellules germinales.

C- la méiose aboutit à la formation de 4 cellules filles haploïdes identiques à partir d'une cellule mère diploïde.

D- la prophase I est l'étape la plus longue de la méiose au cours de la spermatogenèse et de l'ovogenèse.

E- les synapsis correspondent aux zones d'appariement des bivalents.

QUESTION 02 – A propos de la méiose

A- les chromosomes sexuels sont attachés par leurs télomères à la membrane nucléaire du spermatocyte I et sont isolés dans la vésicule sexuelle, en prophase I, stade pachytène.

B- l'appariement du complexe synaptonémal se termine au cours de la prophase II, stade pachytène.

C- au cours de la 1^{ère} division de méiose, le brassage intrachromosomique correspond à un échange strictement homologue de matériel génétique entre chromatides non sœurs au sein d'un bivalent.

D- au cours de la 1^{ère} division de méiose, il y a environ 50 échanges de matériel génétique au sein d'une cellule germinale.

E- au cours de la prophase I stade diacinèse, la chromatine se condense, les chromosomes se détachent de l'enveloppe nucléaire et la vésicule sexuelle disparaît.

QUESTION 03 – A propos de la gamétogenèse

Parmi les cellules suivantes, quelle(s) est(sont) celle(s) qui a(ont) la même quantité d'ADN ?

- A- les cellules germinales issues d'une non-disjonction des chromosomes sexuels en 1^{ère} division de méiose.
- B- les cellules germinales primordiales et les spermatogonies en métaphase.
- C- les spermatocytes II issus d'une non-disjonction des chromatides du chromosome 21.
- D- une cellule de Leydig et une cellule de Sertoli avant toute réplication de l'ADN.
- E- un spermatozoïde et le pronucleus d'origine paternelle avant réplication de l'ADN.

QUESTION 04 – A propos de la spermatogenèse et du spermatozoïde

- A- l'aneuploïdie des spermatozoïdes est toujours secondaire à une non disjonction des chromosomes au cours de la 1^{ère} division de méiose.
- B- la spermatogenèse se poursuit dans les tubes droits.
- C- au cours de la spermiogenèse, les centrioles et les mitochondries migrent en arrière du noyau de la spermatide allongée.
- D- la pièce terminale du flagelle est dépourvue de mitochondries et de fibres denses.
- E- le centriole proximal fait partie du col du spermatozoïde.

QUESTION 05 – A propos de l'ovogenèse

- A- l'ovogenèse est un phénomène discontinu qui débute avec la différenciation de la crête génitale à la 8^{ème} semaine du développement embryonnaire.
- B- le noyau des ovocytes I est un noyau dictyé.
- C- on peut observer en même temps dans l'espace périvitellin un spermatozoïde et deux globules polaires en cas de fécondation normale.
- D- la maturation ovocytaire est caractérisée par une augmentation du diamètre de l'ovocyte.
- E- l'ovocyte I reprend sa méiose après le pic de LH.

QUESTION 06 – A propos de la fécondation

A- les molécules membranaires des spermatozoïdes sont acquises soit au cours de la spermiogenèse, soit au cours du transit épидидymaire.

B- le mouvement linéaire des spermatozoïdes est acquis au cours du transit épидидymaire.

C- au cours de la capacitation, la chromatine des spermatozoïdes se condense et des ponts disulfures s'établissent entre les histones.

D- la capacitation des spermatozoïdes est inhibée par le liquide spermatique.

E- le mouvement hyperactif des spermatozoïdes est secondaire à un afflux de calcium et à l'inversion du rapport stérols/phospholipides au niveau de la membrane acrosomique.

QUESTION 07 – A propos de la fécondation

A- le mucus cervical comme le mucus isthmique assurent un filtre lors du passage des spermatozoïdes.

B- seuls les spermatozoïdes ayant effectué leur réaction acrosomique sont capables de traverser les cellules folliculeuses.

C- la fixation primaire des spermatozoïdes à la zone pellucide est réversible et nécessite un afflux de calcium.

D- les chaînes saccharidiques des glycoprotéines ZP3 servent de ligand pour la fixation primaire des spermatozoïdes.

E- la fixation secondaire des spermatozoïdes à la zone pellucide fait suite à la réaction acrosomique.

QUESTION 08 – A propos de la fécondation

A- lors de la syngamie, les pronoyaux ont fusionné.

B- suite à la fixation primaire des spermatozoïdes à la zone pellucide, il y a une activation des voies de transmission intracellulaire, une agrégation des récepteurs membranaires.

C- le tératome ovarien est lié à un phénomène parthénogénétique et correspond à l'expression de 2 lots haploïdes (23, X).

D- le centriole distal du spermatozoïde intervient au cours de l'amphimixie et est à l'origine du 1^{er} fuseau de division cellulaire.

E- l'amphimixie est précédée d'une décondensation de la chromatine.

QUESTION 09 – A propos de la 1^{ère} semaine du développement embryonnaire

A- au cours de la segmentation, la division des blastomères est totale, asynchrone et asymétrique et le diamètre de l'embryon est constant.

B- les aquaporines ont une localisation latéro-basale et apicale au niveau des cellules trophoblastiques au stade blastocyste.

C- au cours de la 1^{ère} semaine du développement embryonnaire, la totalité du génome embryonnaire est reprogrammée.

D- la parthénogenèse est indépendante de l'activation du génome embryonnaire.

E- une monosomie est toujours viable.

QUESTION 10 – A propos de la 2^{ème} semaine du développement embryonnaire

A- l'adhésion du blastocyste à l'endomètre met en jeu des protéoglycannes, entre autres.

B- la formation du disque didermique précède la formation du lécithocèle primaire.

C- au 9^{ème} jour du développement embryonnaire, on peut observer des lacunes dans le syncytiotrophoblaste, non remplies par le sang maternel, la membrane de Heuser et des kystes exocœlomiques.

D- le coelome extra-embryonnaire se forme en même temps que le lécithocèle secondaire (ou vésicule vitelline secondaire).

E- la réaction déciduale limite l'invasion du syncytiotrophoblaste dans le myomètre.

QUESTION 11 – A propos de la 3^{ème} semaine du développement embryonnaire

- A- la formation du chordo-mésoblaste embryonnaire précède celle de l'entoblaste.
- B- l'entoblaste résulte, entre autres, d'une migration centripète appelée ingression des cellules épiblastiques.
- C- les cellules germinales primordiales apparaissent vers les îlots de Wolff et Pander dans la lame vitelline.
- D- la formation de la plaque neurale est due à l'induction de la plaque préchordale et de la corde.
- E- il existe une augmentation des potentialités cellulaires des 3 feuillets : ectoblaste, entoblaste et chordo-mésoblaste par rapport aux potentialités de l'épiblaste.

QUESTION 12 – A propos de la fin de la 3^{ème} semaine du développement embryonnaire, on peut observer sur une coupe transversale passant en avant du nœud de Hensen :

- A- la corde dorsale.
- B- l'allantoïde.
- C- la gouttière neurale ou le tube neural.
- D- la membrane cloacale.
- E- les somites ou le mésoblaste para-axial.

QUESTION 13 – A propos du placenta diffus et de la barrière placentaire

- A- la formation du placenta diffus aboutit à la mise en place de villosités tertiaires constituées à partir du chorion de l'œuf.
- B- la formation des hématies primordiales débute en premier dans les vaisseaux placentaires de la lame chorale.
- C- la barrière placentaire est constituée de différents éléments dont l'endothélium des vaisseaux vitellins.
- D- la barrière placentaire sépare les circulations maternelle et embryonnaire.
- E- les caduques placentaires se forment à partir de l'endomètre, et elles constituent une couche compacte qui persiste à la naissance.

QUESTION 14 – A propos des somites

- A- elles se forment de manière synchrone de part et d'autre de la corde dorsale.
- B- elles comportent 3 territoires organogènes différents à la 4^{ème} semaine du développement embryonnaire.
- C- elles s'individualisent à partir des domaines du mésoblaste intermédiaire.
- D- chaque somite participe à la formation d'une vertèbre.
- E- toutes les somites sont en place au 28^{ème} jour du développement embryonnaire.

QUESTION 15 – A propos de la délimitation de l'embryon

- A- elle implique des plicatures transversale, crâniale et caudale.
- B- elle positionne la zone cardiogène en arrière de la membrane pharyngienne.
- C- elle positionne le *septum transversum* en arrière de la zone cardiogène.
- D- elle a lieu à la 3^{ème} semaine du développement embryonnaire.
- E- elle comprend un retournement complet de 180 degrés des membranes cloacale et pharyngienne.

QUESTION 16 – A propos de la région caudale de l'embryon à la fin de la 4^{ème} semaine du développement embryonnaire

- A- l'intestin postérieur correspond à l'évolution de l'anse vitelline de l'intestin primitif.
- B- un bourgeon caudal et deux bourgeons des membres inférieurs sont visibles extérieurement.
- C- le neuropore postérieur reste ouvert dorsalement.
- D- le canal de Wolff s'est abouché dans la paroi postérieure de l'allantoïde.
- E- l'allantoïde est séparée du cloaque par le *septum transversum*.

QUESTION 17 – A propos de l'organogenèse des vaisseaux et du cœur

- A- la communication inter-auriculaire persiste tout au long de la vie fœtale.
- B- le sang du ventricule droit est essentiellement évacué dans l'aorte par le canal artériel.
- C- au cours du développement embryonnaire, deux tubes cardiaques fusionnent pour donner un tube unique.
- D- une veine cardinale commune naît de la réunion de deux veines cardinales antérieures.
- E- les veines vitellines apportent du sang oxygéné à l'embryon, leur rôle est très important dans l'organogenèse du cœur et des vaisseaux.

QUESTION 18 – A propos des arcs branchiaux (appelés aussi arcs pharyngiens) à la 4^{ème} semaine du développement embryonnaire

- A- chez l'homme, 4 arcs sont visibles extérieurement, séparés par 3 fentes ectobranchiales.
- B- chez l'homme, 6 arcs sont visibles intérieurement (2 rudimentaires), séparés par 5 poches entobranchiales.
- C- au centre des arcs se trouve le mésoblaste provenant uniquement du mésoblaste para-axial.
- D- chez les vertébrés, ces arcs apparaissent lors du développement de la tête et du cou.
- E- ces arcs sont des replis entoblastique et ectoblastique délimitant des massifs cellulaires de mésoblaste, disposés de chaque côté de l'intestin pharyngien.

QUESTION 19 – A propos de l'évolution du système nerveux central

A- il dérive totalement du tube neural.

B- la neurulation débute au cours de la 3^{ème} semaine du développement embryonnaire.

C- la fermeture du neuropore antérieur survient en milieu de 4^{ème} semaine du développement embryonnaire.

D- les crêtes neurales, en se différenciant, constituent une partie du système nerveux central.

E- à la fin de la 4^{ème} semaine du développement embryonnaire, le tube neural, dans sa région céphalique, présente 3 vésicules cérébrales.

QUESTION 20 – A propos de la protéine Sonic hedgehog (Shh), elle participe à la différenciation :

A- des vaisseaux sanguins.

B- du dermato-myotome.

C- de l'axe dorso-ventral du tube neural.

D- du sclérotome.

E- de l'épiderme de l'embryon.

HISTOLOGIE

Dr Patrick LEDUQUE – Dr Virginie DESESTRET

Questions 21 – 40

La fonction principale de l'appareil respiratoire est d'assurer les échanges gazeux entre le sang et l'air. D'un point de vue anatomique, l'appareil respiratoire comprend deux parties : les voies aériennes supérieures (fosses nasales, pharynx, larynx), et les voies aériennes profondes inférieures (trachée, bronches, bronchioles, et alvéoles pulmonaires). D'un point de vue fonctionnel, il existe deux types de structures en rapport avec deux fonctions importantes : les voies aériennes de conduction pour le transport et le conditionnement de l'air inspiré, et les alvéoles du parenchyme pulmonaire pour les échanges gazeux entre l'air et le sang. Les voies aériennes supérieures et l'arbre trachéobronchique ont pour fonction de conduire l'air inspiré des narines aux bronchioles – ce sont donc les voies de conduction de l'air –, mais aussi de le purifier, de le débarrasser de ses poussières, de l'humidifier et de le réchauffer. Enfin, c'est au niveau des alvéoles pulmonaires que se réalisent les échanges gazeux entre l'air inspiré et le sang (diffusion de l'oxygène vers le sang, diffusion du dioxyde de carbone vers les alvéoles).

En utilisant les connaissances fondamentales enseignées cette année en Histologie, vous les replacerez dans le contexte tissulaire de l'appareil respiratoire.

Techniques Histologiques : QCM 21 - 24

QUESTION 21 – Types d'échantillons

L'étude de la biologie de l'appareil respiratoire peut être abordée sur différents types d'échantillons. En fonction de vos connaissances générales en histologie, vous pouvez proposer qu'il puisse s'agir :

A- de cellules qui, dans des conditions particulières, peuvent se multiplier en-dehors d'un organisme, dans le cadre d'un protocole de « cultures *in vitro* ».

B- de cellules mises en culture dans des boîtes de Pétri, dans un milieu adapté, et placées dans des étuves à 37°C, en atmosphère enrichie en CO₂.

C- de cellules vivantes directement observées à l'aide d'un microscope inversé à contraste de phase, après coloration « vitale » au bleu trypan.

D- de cellules prélevées chez un patient, dans le cadre d'un protocole de « cultures *ex vitro* ».

E- de cellules en suspension recueillies à partir d'un liquide pleural, puis mises en culture dans un milieu adapté, dans le cadre d'un protocole d'obtention de lignées cellulaires.

QUESTION 22 – Types d'échantillons

L'étude de la biologie de l'appareil respiratoire peut être abordée par des techniques histologiques. En fonction de vos connaissances générales en histologie, vous pouvez proposer que les techniques de préparation en microscopie optique, appliquées à un fragment de tissu solide, puissent correspondre à l'utilisation :

A- d'une fixation au Paraformaldéhyde dans un tampon Phosphate de sodium 0,1M, pH 7,2-7,4.

B- d'une déshydratation par passage dans des bains d'alcool de degré croissant (70°, 95°, 100°), puis de xylène.

C- d'un passage dans la paraffine maintenue à 50°- 60°C.

D- de la réalisation de coupes semi-fines (épaisseur 1 micron) à l'aide d'un microtome.

E- d'une coloration, laquelle sera précédée d'un déparaffinage par un solvant suivi d'une réhydratation.

QUESTION 23 – Colorations

L'étude de la biologie de l'appareil respiratoire peut être abordée par des techniques histologiques. En fonction de vos connaissances générales en histologie, vous pouvez proposer l'utilisation des colorations suivantes :

- A- l'Hématéine-Eosine (HE), appliquée à l'observation des mastocytes.
- B- l'orcéine, appliquée à la recherche de fines fibres rectilignes, anastomosées.
- C- l'acide périodique-réactif de Schiff (PAS), appliqué à l'observation des mastocytes.
- D- le trichrome de Masson, appliqué à la recherche de faisceaux de fibres musculaires lisses à disposition spiralée.
- E- le bleu de toluidine, appliqué à l'observation des mastocytes.

QUESTION 24 – Techniques histologiques

L'étude de la biologie de l'appareil respiratoire peut être abordée par des techniques histologiques. En fonction de vos connaissances générales en histologie, et après préparation d'un fragment de tissu solide en vue de son observation en microscopie électronique, vous pouvez proposer diverses études *in situ* des molécules constitutives, par exemple une approche :

- A- par histoenzymologie, afin de déceler et de localiser *in situ* des activités enzymatiques.
- B- par histochimie, afin de déceler et de localiser divers constituants biochimiques de la cellule (lipides, glucides et protéines) à partir de réactions chimiques *in situ*, en particulier la réaction à l'acide périodique-réactif de Schiff (PAS).
- C- par autoradiographie, dans le but de repérer les sites de synthèse et d'étudier le cheminement des composés biologiques.
- D- par immunohistologie, après incubation de l'anticorps primaire (I) suivie d'une révélation par un fluorochrome couplé à l'anticorps secondaire (II).
- E- par hybridation *in situ*, pour détecter et localiser une séquence spécifique d'ADN ou d'ARN, la sonde étant couplée directement à un fluorochrome.

Tissu Epithélial : QCM 25 - 28

La trachée part du larynx et conduit l'air jusqu'aux deux bronches souches, renforcée par la succession de seize à vingt arceaux cartilagineux ayant la forme d'un fer à cheval. Ces arceaux cartilagineux sont ouverts dans leur partie postérieure, et les bords libres sont reliés par des fibres musculaires lisses. La paroi de la trachée comporte, de dedans en dehors, une muqueuse, une sous-muqueuse, une tunique cartilagineuse et une adventice. L'épithélium de la muqueuse est de type respiratoire, et le chorion de la muqueuse est riche en fibres élastiques, sous forme d'une densification séparant la muqueuse de la sous-muqueuse, en absence de toute couche de fibres musculaires lisses (*muscularis mucosae*) ; le chorion de la muqueuse est également riche en tissu lymphoïde diffus, vaisseaux et nerfs ; la sous-muqueuse est une couche de tissu conjonctif contenant des glandes exocrines acineuses ramifiées ; l'adventice est une couche conjonctivo-adipeuse très lâche dans laquelle sont logés des vaisseaux sanguins, dont des branches d'artères de types élastique et musculaire, et des nerfs.

QUESTION 25 – Renouvellement de l'épithélium de revêtement

Les épithéliums de revêtement se renouvellent à partir de cellules souches, caractérisées par leur état indifférencié, leur durée de vie longue, leur capacité de division, et leur possibilité d'engendrer des cellules filles qui vont se différencier en cellules épithéliales. En fonction de vos connaissances générales en histologie sur l'emplacement et le devenir des cellules souches, vous pouvez proposer que leur remplacement dans l'épithélium respiratoire trachéal s'effectue dans un contexte :

A- d'épithélium (pluri)stratifié.

B- d'épithélium à vitesse de renouvellement extrêmement rapide.

C- de cellules souches regroupées en zones germinatives.

D- de multiplication et de différenciation sans perte de contact avec la membrane basale.

E- de renouvellement de la population cellulaire épithéliale, en particulier les cellules ciliées et les cellules caliciformes.

L'épithélium des voies aériennes joue un rôle de barrière physique et fonctionnelle entre l'hôte et l'environnement, assuré par plusieurs mécanismes de défense, dont le maintien de l'intégrité de la barrière épithéliale, assuré par un système de jonctions intercellulaires : jonctions serrées au niveau apical de la membrane basolatérale des cellules, desmosomes maculaires et jonctions adhérentes au niveau des membranes latérales ; des bandelettes obturantes ne sont toutefois pas observées en microscopie optique.

QUESTION 26 – Jonction serrée

Dans le cadre de l'existence d'un épithélium respiratoire dans la trachée, et en fonction de vos connaissances générales sur les jonctions serrées, vous pouvez proposer :

- A- qu'elles filtrent le passage de l'eau, des électrolytes et diverses macromolécules entre deux compartiments contenant des fluides de composition proche.
- B- qu'elles entrent dans la composition de « complexes de jonction », comme observées en microscopie optique, après coloration au Noir ammoniacal.
- C- qu'elles se présentent comme un réseau de structures linéaires, sinueuses entrelacées, comme observées en microscopie électronique après cryofracture.
- D- qu'elles sont constituées de molécules transmembranaires (e.g., occludine, claudines) reliées à des protéines cytoplasmiques (e.g., ZO, cinguline).
- E- qu'elles se présentent sous forme d'accolements successifs sur de courtes distances des membranes de deux cellules adjacentes, comme observées en microscopie électronique à transmission.

QUESTION 27 – Desmosome maculaire

Dans le cadre de l'existence d'un épithélium respiratoire dans la trachée, vous pouvez proposer la présence de jonctions d'ancrage comme les desmosomes maculaires, lesquels comportent :

A- des molécules transmembranaires, comme la gamma-caténine.

B- une ligne dense extracellulaire centrale due au chevauchement des molécules transmembranaires.

C- des molécules des plaques de la famille des cadhérines, comme les desmoglénines et desmocollines.

D- des microfilaments d'actine au contact des molécules des plaques.

E- un espace extracellulaire réduit.

QUESTION 28 – Cellule glandulaire

Dans le cadre de l'existence d'un épithélium respiratoire dans la trachée, et d'une sous-muqueuse contenant des glandes exocrines acineuses ramifiées, vous pouvez proposer la présence :

A- de glandes de type muco-séreux dans la sous-muqueuse, comme observées après coloration au trichrome de Masson.

B- de cellules glandulaires exocrines muqueuses isolées les unes des autres dans l'épithélium respiratoire, comme observées après la réaction à l'acide périodique-réactif de Schiff (PAS).

C- de croissants séreux de Gianuzzi, comme observés après coloration au trichrome de Masson.

D- de multiples ramifications des canaux excréteurs (portions excrétrices) débouchant dans un canal excréteur commun.

E- de multiples acini (portions glandulaires), à lumière large.

Tissu Conjonctif : QCM 29 - 32

La trachée part du larynx et conduit l'air jusqu'aux deux bronches souches, renforcée par la succession de seize à vingt arceaux cartilagineux ayant la forme d'un fer à cheval. Ces arceaux cartilagineux sont ouverts dans leur partie postérieure, et les bords libres sont reliés par des fibres musculaires lisses. La paroi de la trachée comporte, de dedans en dehors, une muqueuse, une sous-muqueuse, une tunique cartilagineuse et une adventice. L'épithélium de la muqueuse est de type respiratoire, et le chorion de la muqueuse est riche en fibres élastiques, sous forme d'une densification séparant la muqueuse de la sous-muqueuse, en absence de toute couche de fibres musculaires lisses (muscularis mucosae) ; le chorion de la muqueuse est également riche en tissu lymphoïde diffus, vaisseaux et nerfs ; la sous-muqueuse est une couche de tissu conjonctif contenant des glandes exocrines acineuses ramifiées ; l'adventice est une couche conjonctivo-adipeuse très lâche dans laquelle sont logés des vaisseaux sanguins, dont des branches d'artères de types élastique et musculaire, et des nerfs.

QUESTION 29 – Matrice extracellulaire

En fonction de vos connaissances générales en histologie, vous pouvez affirmer que l'étude histologique du chorion de la muqueuse trachéale montre que :

A- les fibres de collagène regroupent deux types de fibres : les fibres dites « de collagène » et les fibres dites « de réticuline ».

B- les fibres dites « de collagène » apparaissent en vert ou en bleu après un trichrome de Masson.

C- les fibres dites « de réticuline » sont mises en évidence après imprégnation argentique.

D- en microscopie électronique, les fibres dites « de collagène » sont toujours formées d'un assemblage de fibrilles de diamètre élevé, rassemblées en gros trousseaux, et à striation périodique.

E- en microscopie électronique, les fibres dites « de réticuline » sont constituées de fibrilles de petit diamètre, isolées les unes des autres ou regroupées en petits trousseaux, et à striation périodique.

QUESTION 30 – Matrice extracellulaire

En fonction de vos connaissances générales en histologie, vous pouvez affirmer que l'approche biochimique du chorion de la muqueuse trachéale montre que :

A- les fibres de collagène sont constituées d'une part de collagènes dits « fibrillaires », par exemple le collagène de type IV.

B- et d'autre part, les fibres de collagène sont constituées de collagènes dits « non fibrillaires », par exemple le collagène de type III.

C- les nombreuses fibres élastiques du chorion de la muqueuse trachéale ont un aspect hétérogène, montrant une double composante, microfibrillaire et amorphe.

D- la substance fondamentale amorphe apparaît parfois finement granuleuse en microscopie optique.

E- située à l'interface entre la matrice extracellulaire et l'épithélium respiratoire, la membrane basale correspond à trois régions contiguës, dont la pars fibroreticularis, partie de tissu conjonctif d'épaisseur variable, où les fibrilles de collagène de type VII (collagène non fibrillaire) ne forment pas de fibres.

QUESTION 31 – Cellules du tissu conjonctif

En fonction de vos connaissances générales en histologie, vous pouvez proposer que les cellules du tissu conjonctif de la trachée puissent être :

A- des cellules non circulantes, les mastocytes, observées préférentiellement autour des vaisseaux sanguins, et dont le noyau central est masqué par des granulations rougeâtres en Hématéine-Eosine.

B- des plasmocytes (lymphocytes B activés), à cytoplasme très basophile sauf pour un halo clair près du noyau excentré.

C- des macrophages, à noyau central indenté et à cytoplasme pouvant contenir des particules phagocytées.

D- des lymphocytes, de forme régulière arrondie, avec un noyau généralement bilobé.

E- des polynucléaires éosinophiles, à noyau occupant la quasi-totalité de la cellule, et à granulations cytoplasmiques éosinophiles apparaissant rouge-orangé au May-Grünwald-Giemsa.

QUESTION 32 – Tunique cartilagineuse

En fonction de vos connaissances générales en histologie, vous pouvez affirmer que l'étude histologique de la tunique cartilagineuse trachéale est composée :

A- d'un cartilage élastique.

B- de chondrocytes positionnés dans des logettes, les chondroplastes, limités par la matrice extracellulaire.

C- d'une zone péricellulaire immédiatement adjacente aux chondrocytes, dépourvue de collagènes non fibrillaires.

D- d'une région intermédiaire entre la zone péricellulaire et la zone territoriale, riche en glycosaminoglycanes et protéoglycanes.

E- d'une zone territoriale, comprenant un collagène fibrillaire ne s'assemblant pas en fibres observables en microscopie optique, le collagène de type II.

Tissu Musculaire : QCM 33 - 37

La trachée part du larynx et conduit l'air jusqu'aux deux bronches souches, renforcée par la succession de seize à vingt arceaux cartilagineux ayant la forme d'un fer à cheval. Ces arceaux cartilagineux sont ouverts dans leur partie postérieure, et les bords libres sont reliés par des fibres musculaires lisses. La paroi de la trachée comporte, de dedans en dehors, une muqueuse, une sous-muqueuse, une tunique cartilagineuse et une adventice. L'épithélium de la muqueuse est de type respiratoire, et le chorion de la muqueuse est riche en fibres élastiques, sous forme d'une densification séparant la muqueuse de la sous-muqueuse, en absence de toute couche de fibres musculaires lisses (*muscularis mucosae*) ; le chorion de la muqueuse est également riche en tissu lymphoïde diffus, vaisseaux et nerfs ; la sous-muqueuse est une couche de tissu conjonctif contenant des glandes exocrines acineuses ramifiées ; l'adventice est une couche conjonctivo-adipeuse très lâche dans laquelle sont logés des vaisseaux sanguins, dont des branches d'artères de types élastique et musculaire, et des nerfs.

QUESTION 33 – Fibres musculaires lisses

En fonction de vos connaissances générales en histologie, vous pouvez affirmer que l'étude histologique des fibres musculaires lisses dans la paroi de la trachée montre :

A- un petit muscle bien individualisé, le muscle trachéal.

B- sous l'épithélium respiratoire, des faisceaux de fibres musculaires lisses à disposition spiralée, le muscle de Reissessen.

C- dans le chorion de la muqueuse, des péricytes à la périphérie des cellules endothéliales des capillaires continus.

D- dans la sous-muqueuse, des cellules myoépithéliales situées entre la membrane basale et le pôle basal des cellules épithéliales de la portion sécrétrice des glandes de type muco-séreux.

E- dans l'adventice, des cellules rameuses observées entre les lames élastiques de la média d'artères élastiques.

QUESTION 34 – Fibres musculaires lisses

En fonction de vos connaissances générales en histologie, vous pouvez affirmer que l'étude histologique des fibres musculaires lisses du petit muscle bien individualisé montre que :

A- en coupe longitudinale, les léiomyocytes apparaissent fusiformes avec deux extrémités effilées et une partie moyenne plus large, et un noyau unique en position centrale prenant un aspect plissé lors de la contraction.

B- le sarcoplasme (ou cytoplasme), d'aspect homogène avec une légère striation longitudinale à faible grossissement, est dépourvu de striations transversales.

C- les myofilaments fins d'actine sont regroupés en faisceaux insérés sur les corps denses.

D- les myofilaments épais de myosine sont intercalés au sein de ces mêmes faisceaux sans aucun contact avec les corps denses.

E- Les corps denses contiennent de l'alpha-actinine, et sont par ailleurs en relation avec les filaments intermédiaires de cytokératines.

QUESTION 35 – Fibres musculaires lisses

En fonction de vos connaissances générales en histologie, vous pouvez affirmer que l'étude histologique au niveau de l'interface entre deux fibres musculaires lisses du petit muscle bien individualisé montre :

A- un tissu conjonctif vascularisé constitué de collagène de type III.

B- une membrane basale accompagnée d'une disposition en spirale (manchon pellucide) de collagène de type I.

C- une glycoprotéine extracellulaire, la bêta-dystroglycane.

D- des jonctions communicantes, lesquelles assurent le couplage électrique d'un groupe de léiomyocytes.

E- des plaques d'attache, avec une ligne dense médiane (intercellulaire) consécutive à la fusion des deux membranes basales, et une plaque dense membranaire où viennent s'insérer les filaments intermédiaires en relation avec les corps denses, assurant ainsi le couplage mécanique.

QUESTION 36 – Appareil myofilamentaire et contraction

En fonction de vos connaissances générales en histologie, vous pouvez affirmer que l'approche biochimique de la contraction des fibres musculaires lisses du petit muscle bien individualisé montre que :

A- les myofilaments épais sont constitués par l'assemblage de molécules de myosine, chaque molécule de myosine étant constituée de deux chaînes lourdes associées à deux paires de chaînes légères.

B- les myofilaments fins sont constitués de deux polymères d'actine G associés en double hélice.

C- dans le sillon de cette double hélice se loge des protéines régulatrices, la tropomyosine et la troponine.

D- en rapport étroit avec le réticulum sarcoplasmique, la membrane plasmique du léiomyocyte présente des invaginations, les cavéoles, espacées entre les corps denses sarcoplasmiques.

E- les cavéoles sont considérées comme l'équivalent fonctionnel des tubules T du muscle strié.

QUESTION 37 – Sténose congénitale trachéale

Souffrant d'un rétrécissement congénital de la trachée, une patiente de douze ans a bénéficié d'une reconstruction complète réussie de cet organe réalisée à partir de ses propres tissus. La trachée artificielle a été fabriquée grâce à un lambeau d'un muscle du dos, le muscle grand dorsal, recouvert de peau et de fragments de cartilage prélevés sur des côtes (N Engl J Med 2018 ; 378 :1355-1357). Sachant que le grand dorsal (muscle superficiel du dos) est un muscle squelettique, et en fonction de vos connaissances générales en histologie, vous pouvez alors rappeler que le rhabdomyocyte se caractérise par :

A- le caractère multinucléé, et la localisation périphérique des noyaux.

B- une membrane basale.

C- une association avec des cellules de réserve, les cellules satellites, cellules quiescentes possédant un seul noyau.

D- des myofilaments de myosine disposés au milieu du sarcomère, à l'emplacement de la strie A, la strie M correspondant à leur renflement médian ; dans la strie H, ils sont seuls présents.

E- dans les parties latérales de la strie A, en revanche, des myofilaments fins et épais se chevauchant, les myofilaments fins se disposant entre les myofilaments épais selon un mode octogonal régulier.

Tissu Nerveux : QCM 38 - 41

Un patient est suivi depuis 4 ans pour un carcinome bronchopulmonaire (cancer du poumon). Il contacte son médecin traitant car il a depuis plusieurs jours des céphalées importantes et des nausées et vomissements, surtout le matin au réveil. Adressé aux urgences, un scanner cérébral est réalisé et révèle une volumineuse lésion cérébelleuse d'allure tumorale comprimant le 4^{ème} ventricule et responsable d'une dilatation des cavités ventriculaires en amont.

QUESTION 38 – Concernant le liquide cérébro-spinal :

- A- il circule dans les ventricules, les espaces sous-arachnoïdiens, les organes circumventriculaires et le canal épendymaire.
- B- il est sécrété par les épendymocytes ciliés des plexus choroïdes.
- C- il est sécrété par un type de cellules gliales spécialisées.
- D- il est réabsorbé par les épendymocytes tapissant les cavités ventriculaires.
- E- il ne diffuse pas dans le parenchyme cérébral grâce aux jonctions serrées liant les cellules gliales de l'épendyme.

Une biopsie de la tumeur cérébelleuse est réalisée. Dans le compte rendu anatomo-pathologique, la présence de cellules tumorales d'origine bronchopulmonaire est confirmée. Ces cellules tumorales sont au contact d'un cortex cérébelleux anormal, siège d'une gliose importante, c'est-à-dire d'une activation et prolifération de cellules gliales, notamment de la glie de Bergman.

QUESTION 39 – Concernant le cortex cérébelleux :

- A- il contient les corps cellulaires de neurones, de cellules gliales, et de cellules endothéliales.
- B- il contient des axones, des dendrites, et des synapses.
- C- il contient des neurones de projection de type Golgi I.
- D- il contient des neurones d'association de type Golgi II.
- E- il est situé dans la partie interne des hémisphères cérébelleux.

QUESTION 40 – Concernant les cellules gliales :

A- la glie de Bergman est constituée de cellules microgliales activées situées au contact des cellules de Purkinje.

B- elles dérivent toutes des cellules souches neurales.

C- elles peuvent produire des cytokines et présenter des antigènes aux lymphocytes.

D- elles sont moins nombreuses que les neurones mais régulent la transmission synaptique neuro-neuronale.

E- les prolongements astrocytaires reposant sur la lame basale des capillaires fenestrés cérébraux contribuent à la barrière hémato-encéphalique.

Le patient est traité par radiothérapie encéphalique. Plusieurs années après ce traitement, le patient présente des troubles de la marche, de l'attention et de la mémoire liés à une complication iatrogène de la radiothérapie appelée leucopathie post-radique. L'imagerie cérébrale révèle des lésions de la substance blanche.

QUESTION 41 – Concernant la substance blanche cérébrale :

A- elle contient des oligodendrocytes interfasciculaires.

B- sa myéline contient 50% de lipides, parmi lesquels des glycolipides caractéristiques, comme le galactosyl-céramide.

C- elle contient des microtubules associés à des protéines de kinésine et dynéine.

D- elle contient des corps de Nissl neuronaux.

E- elle ne contient ni synapse, ni capillaire sanguin.

BIOLOGIE CELLULAIRE

Pr Germain GILLET - Pr Serge LEBECQUE

Questions 42 – 51

QUESTION 42 – Membranes

En fonction de vos connaissances en biologie cellulaire, vous pouvez affirmer que :

- A- en milieu aqueux, les phospholipides s'organisent spontanément en vésicules sphériques appelées liposomes.
- B- la protéine Ras est une protéine à ancre GPI située sur le feuillet interne de la membrane plasmique.
- C- les sphingolipides comportent à la fois des glycolipides et des phospholipides.
- D- chez les eucaryotes, la composition de la membrane externe de la mitochondrie est proche de celle de la membrane plasmique.
- E- les composés glucidiques présents au niveau de la membrane de l'appareil de Golgi sont tous situés sur le feuillet cytosolique de celle-ci.

QUESTION 43 – Signalisation

En fonction de vos connaissances en biologie cellulaire, vous pouvez affirmer que :

- A- lorsque l'on stimule les cellules photo-réceptrices de la rétine des vertébrés, on observe une dépolarisation de la membrane plasmique.
- B- lorsque l'on stimule les cellules photo-réceptrices de la rétine des vertébrés on observe une baisse de la concentration intracellulaire de GMP cyclique.
- C- lorsque l'on stimule les cellules photo-réceptrices de la rétine des vertébrés celles-ci libèrent des quantités accrues de glutamate.
- D- le récepteur de l'insuline appartient à la catégorie des récepteurs-tyrosine kinases.
- E- au niveau des hépatocytes, la fixation du glucagon sur ses récepteurs provoque une dégradation du glycogène en glucose *via* l'augmentation de la concentration intracellulaire d'AMP cyclique.

QUESTION 44 – Cycle cellulaire

En fonction de vos connaissances en biologie cellulaire, vous pouvez affirmer que :

A- dans des cellules de mammifères en culture, la surexpression artificielle, par transfection d'un vecteur plasmidique, d'une forme mutée non phosphorylable de la protéine p105^{Rb} provoque un blocage des cellules en phase G2 du cycle cellulaire.

B- au cours du cycle cellulaire, la baisse de l'activité CDK1/Cycline B est indispensable au déroulement de la cytokinèse.

C- pour être active, la kinase CDK1 doit être associée à une cycline et être entièrement déphosphorylée.

D- sur des cellules de mammifères proliférant en culture, les radiations ionisantes provoquent des cassures double brin de l'ADN et un arrêt du cycle cellulaire ; il s'agit d'une méthode permettant de synchroniser l'ensemble des cellules en phase S.

E- au cours du cycle cellulaire des cellules somatiques, à la fin de la cytokinèse, le nombre de chromosomes est diminué de moitié dans chacune des deux cellules filles comparativement à la cellule mère en début de la mitose.

QUESTION 45 – Cytosquelette

En fonction de vos connaissances en biologie cellulaire, vous pouvez affirmer que :

A- le centrosome joue le rôle important de centre organisateur des microtubules. A ce niveau, les microtubules croissent à partir d'anneaux de *beta*-tubuline situés dans la proche périphérie des centrioles.

B- l'hétérotopie périventriculaire (syndrome d'Ehlers-Danlos) est une maladie génétique liée au sexe due à une mutation du gène de la filamine A.

C- au niveau des plaques focales des cellules adhérentes, ce sont les cadhérines qui assurent les interactions cellule-matrice extracellulaire.

D- l'épidermolyse bulleuse est due à un défaut d'organisation du réseau de microfilaments.

E- la tropomyosine est une protéine stabilisatrice des microfilaments d'actine.

On donne les potentiels de réduction standard des couples redox suivants :

Potentiel de réduction standard	E'_0 (V)
NAD ⁺ /NADH	-0,29
Ménadione oxydée/Ménadione réduite	-0,05
Vitamine C réduite/Vitamine C oxydée	+ 0,06
Cytochrome C oxydé/Cytochrome C réduit	+0,25
O ₂ /H ₂ O	+0,82

La chaîne respiratoire mitochondriale assure le transport des électrons depuis le NADH jusqu'à l'oxygène en actionnant 3 pompes à protons (figure 1).

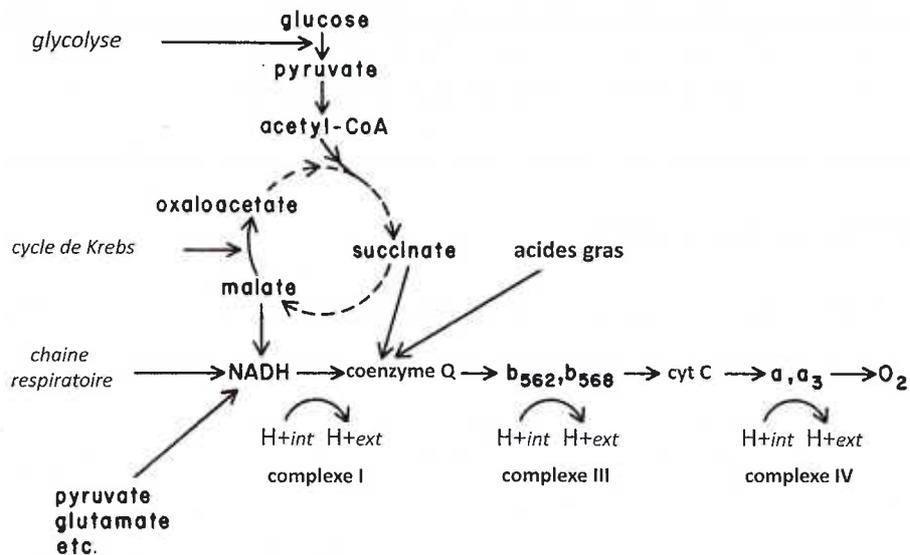


Figure 1

Chez une jeune patiente myopathe atteinte d'acidose lactique ainsi que sur un sujet sain, on mesure par RMN du phosphore 31 le rapport phosphocréatine / phosphate (PCr/Pi) au niveau du muscle squelettique. Ce rapport est directement proportionnel à la concentration intracellulaire d'ATP. La figure 2 donne les valeurs de ce rapport à l'effort et au repos pour la patiente ainsi que pour un sujet sain (témoin).

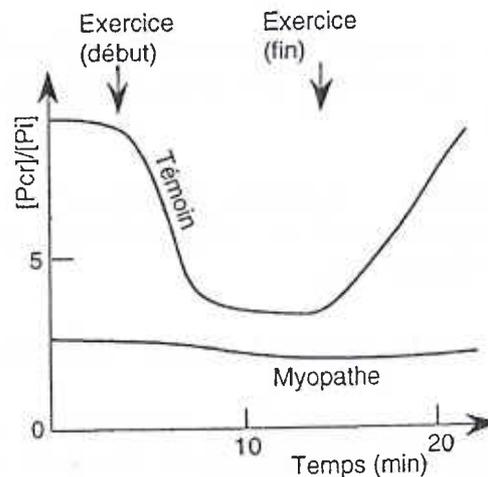


Figure 2

On effectue à nouveau ces mesures après que la patiente myopathe ait été traitée par administration conjointe d'acide ascorbique (vitamine C) et de ménadione (vitamine K3). Les résultats sont montrés figure 3. Il convient de noter que ce traitement permet à la patiente de marcher à nouveau normalement et même de gravir plusieurs marches d'escalier, ce dont elle était auparavant incapable.

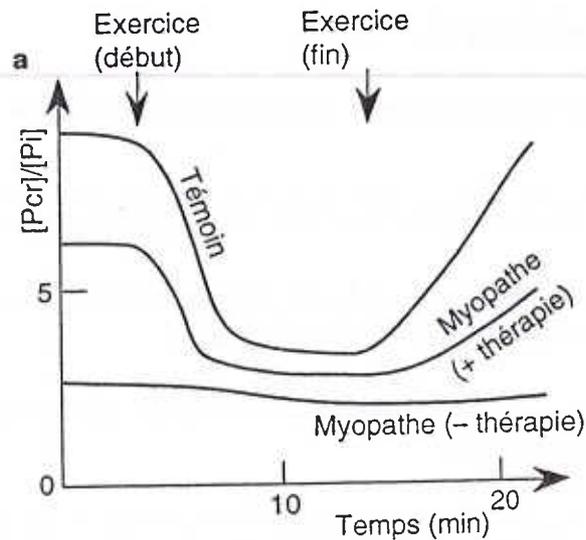


Figure 3

QUESTION 46 – Bioénergétique

Sur la base de ces éléments et en fonction de vos connaissances en biologie cellulaire, vous pouvez affirmer que :

- A- l'acidose lactique observée chez cette patiente est due à un déficit de réoxydation du NADH par la chaîne respiratoire.
- B- chez le sujet sain, la baisse du rapport PCr/Pi (illustrant la baisse de la concentration intramusculaire d'ATP) est due à une augmentation de l'activité de l'ATPase mitochondriale.
- C- chez la patiente myopathe, la faiblesse du rapport PCr/Pi est vraisemblablement la conséquence du blocage du transport des électrons au niveau d'un ou plusieurs complexes de la chaîne respiratoire.
- D- l'enthalpie libre standard ($\Delta G'_0$) de la réaction de réduction de l'oxygène en eau est de signe positif.
- E- chez la patiente myopathe, le blocage du transport des électrons se situe en amont du complexe IV de la chaîne respiratoire.

Plusieurs myopathies congénitales résultent de l'accumulation dans les myotubes de protéines mal repliées. Des chercheurs ont étudié les mécanismes d'élimination de protéines mal repliées dans les cellules musculaires.

QUESTION 47 – Cytosquelette

En fonction de vos connaissances en biologie cellulaire vous pouvez affirmer que :

- A- les myotubes sont des cellules musculaires lisses possédant plusieurs noyaux.
- B- le contrôle des protéines mal repliées par les cellules dépend exclusivement du système ubiquitine/protéasome ou de l'autophagie.
- C- les sarcomères sont des unités contractiles contenues dans le réticulum sarcoplasmique des myotubes.
- D- l'ubiquitination correspond à la création d'une liaison covalente permanente entre une ubiquitine et son substrat protéique.
- E- le raccourcissement des sarcomères lors de la contraction musculaire s'accompagne d'une dépolymérisation des filaments d'actine.

La myotubularin-1 (MTM1) est une phosphoinositide phosphatase qui est mutée dans la myopathie centronucléaire liée au chromosome X. Les chercheurs ont voulu savoir si MTM1 jouait un rôle dans l'élimination des protéines mal repliées dans les cellules musculaires. Ils ont réalisé une co-immunoprécipitation d'un lysat de cellules musculaires de souris avec un anticorps anti-MTM1. Les protéines précipitées ont été analysées sur gel de polyacrylamide et analysées par spectrométrie de masse (figure 3). Pour le contrôle, un peptide correspondant à l'épitope reconnu par l'anticorps anti-MTM1 a été ajouté en excès au lysat cellulaire avant l'immunoprécipitation. Les noms des protéines identifiées sont indiqués à droite du gel. DES correspond à la desmine.

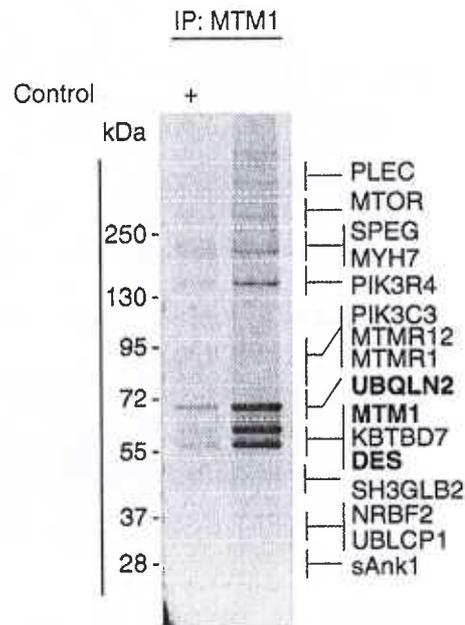


Figure 3

QUESTION 48 – Techniques

En fonction de vos connaissances en biologie cellulaire et des résultats de la figure 3 vous pouvez affirmer que :

- A- la protéine MTM1 porte une charge négative nette plus importante que la protéine PLEC.
- B- une mole de la protéine MTM1 pèse approximativement 70.000 fois plus qu'une mole de carbone.
- C- la spectrométrie de masse permet d'identifier les protéines en fournissant une représentation de leur structure.
- D- les protéines UBQLN2 et MTM1 sont en contact direct dans les cellules musculaires étudiées.
- E- la desmine est une protéine qui compose des filaments intermédiaires présents dans les cellules musculaires.

UBQLN2 est une protéine qui collabore avec HSP70 pour transporter des protéines jusqu'au protéasome. Les chercheurs ont inhibé par siRNA l'expression des gènes *Mtm1* et *Ubqln2* dans une lignée de myotubes de souris, ils ont lysé les cellules avec du Triton 0,5%, ils ont séparé la fraction soluble (S) et la fraction insoluble (P) par centrifugation, puis ils ont analysé les 2 fractions (traitées au dithiothréitol et avec du SDS) par Western Blot avec les anticorps indiqués (Figure 4). VIM = vimentine ; Poly-Ub : anticorps reconnaissant les chaînes d'ubiquitine reliées en K48. Scramble = siRNA contrôle, qui n'inhibe l'expression d'aucun gène. Double KD = suppression de l'expression des 2 gènes.

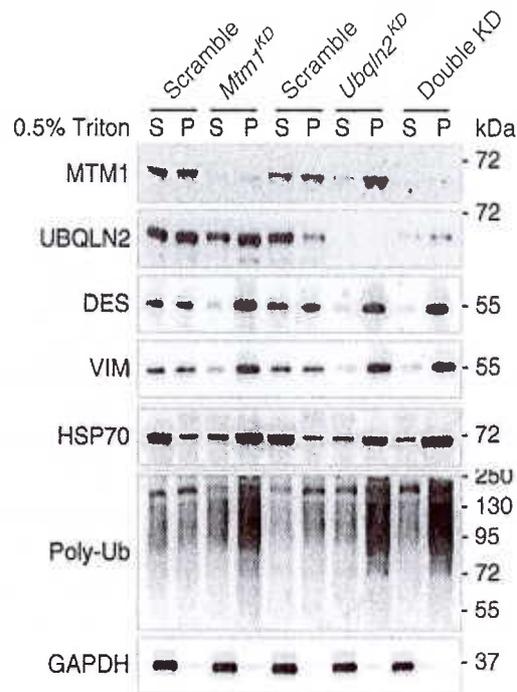


Figure 4

QUESTION 49 – Techniques

En fonction de vos connaissances en biologie cellulaire et des résultats de la figure 4 vous pouvez affirmer que :

- A- le siRNA dirigé contre *Mtm1* diminue l'expression de la desmine et de la vimentine.
- B- la proportion de desmine peu soluble dans les myotubes traitées avec le siRNA dirigé contre *Ubqln2* augmente par rapport aux cellules contrôles.
- C- HSP70 est une protéine chaperone qui reconnaît les protéines polyubiquitinées.
- D- les protéines polyubiquitinées accumulées dans la fraction peu soluble après suppression de l'expression de MTM1 et/ou UBQLN2 auraient du être détruites dans des cellules normales par le protéasome.
- E- la GAPDH représente le contrôle de charge d'une protéine soluble sur le Western Blot.

Les chercheurs ont voulu évaluer la conséquence de l'absence de la protéine MTM1 sur l'organisation de la desmine et de l' α -actinine dans le muscle tibial de souris. Ils ont réalisé des analyses en microscopie à fluorescence avec les anticorps indiqués sur la figure 5 du muscle tibial de souris sauvage (WT) ou de souris dont le gène *Mtm1* a été invalidé (*Mtm1*^{-/-}).

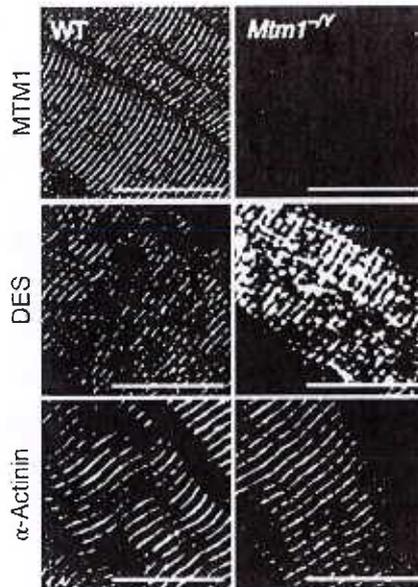


Figure 5

QUESTION 50 – Techniques/Cytosquelette

En fonction de vos connaissances en biologie cellulaire et des résultats de la figure 5 et des informations précédentes vous pouvez affirmer que :

- A- la suppression de l'expression de *Mtm1* entraîne la disparition des sarcomères.
- B- l' α -actinine est une protéine qui en se liant aux filaments d'actine favorise la formation de faisceaux de filaments d'actine.
- C- la desmine constitue des filaments polarisés.
- D- l'absence de la protéine MTM1 favorise l'agrégation de la desmine dans les muscles striés.
- E- la longueur des échelles de taille blanche sur la figure 5 est de 5 μ m.

UBQLN2 est aussi impliquée dans la destruction des protéines mal repliées dans le réticulum endoplasmique. Pour déterminer la spécificité de l'activité de dégradation par le complexe MTM1/UBQLN2 des protéines adressées dans différents compartiments cellulaires, les chercheurs ont exprimé dans les myotubes différentes formes recombinantes de la GFP :

- NLS-GFP adressée au noyau ;
- GFP-CASQ1, protéine soluble adressée au RE et au réticulum sarcoplasmique (RS) ;
- GFP-GLUR1 adressée à la membrane du RE et du RS ;
- et 3 formes cytoplasmiques : GFPu et GFP-VIM-1B et GFP-VIM -2B (toutes deux associées à la vimentine).

Cette dernière expérience a permis de démontrer que le complexe MTM1/UBNLN2 favorise spécifiquement la dégradation des filaments de vimentine.

La figure 6 montre les images en immunofluorescence des myotubes en culture exprimant ces différentes formes de la GFP :

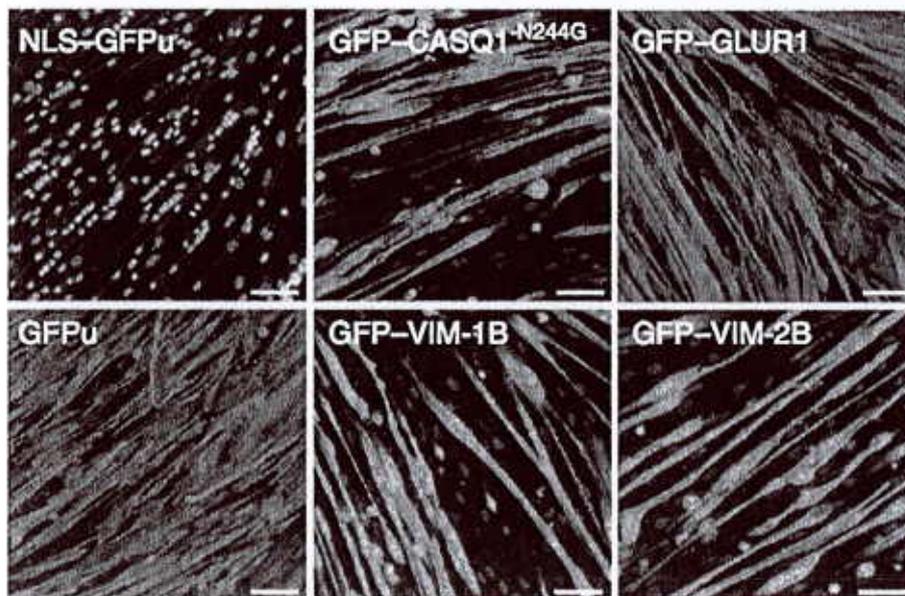


Figure 6

QUESTION 51 – Trafic des protéines, transport vésiculaire

En fonction de vos connaissances en biologie cellulaire et des résultats de la figure 6 et des informations précédentes vous pouvez affirmer que :

- A- l'adressage de la NLS-GFP dépend de l'activité d'une RAN-GEF dans le noyau.
- B- la GFP-CASQ1 possède une séquence Lys-Asp-Glu-Leu à son extrémité C-terminale.
- C- la GFP-GLUR1 est reconnue par le récepteur au mannose 6-phosphate.
- D- la GFPu est synthétisée au niveau du réticulum endoplasmique rugueux.
- E- la kinésine se déplace vers les extrémités positives des filaments intermédiaires de vimentine.

