

MAI 2019

UE2: La cellule et les tissus

Date : Mardi 14 Mai 2019 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 34 pages, numérotées de 1 à 34.
(première page de couleur JAUNE)

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. Les questions QCM sont à REPONSES MULTIPLES. Chaque question comporte cinq propositions.
- 3. Vous devez cocher sur la grille de réponse uniquement les propositions exactes de 0 à 5 possibilités par question.**
4. Toute marque qui apparaît en dehors des emplacements qui vous sont réservés peut motiver un zéro à votre épreuve.
5. 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 – MEIOSE

A propos de la méiose

- A- après toute réplication de l'ADN, les chromosomes sont constitués de 2 chromatides sœurs identiques, réunies par leur centromère.
- B- au cours de la 1^{ère} division de méiose, les chromosomes sont constitués de 2 chromatides sœurs identiques jusqu'à l'anaphase I.
- C- la fécondation permet la restauration de la diploïdie.
- D- l'appariement du complexe synaptonémal débute au stade zygotène et se termine au stade pachytène, en prophase I.
- E- les centrioles se dupliquent en métaphase I.

QUESTION 02 – MEIOSE

A propos de la méiose

- A- au stade leptotène de la prophase I, les chromosomes sont unis à la membrane nucléaire au niveau des télomères, la chromatine est condensée.
- B- au stade diplotène de la prophase I, les chromatides sœurs et les chromosomes homologues sont unis par leur centromère.
- C- au stade zygotène de la prophase I, les échanges intrachromosomiques débutent.
- D- en prophase II, les cellules sont toutes haploïdes (n chromosomes).
- E- les nodules de recombinaison correspondent à une condensation protéique du complexe synaptonémal où se situent les chiasmas.

QUESTION 03 – GAMETOGENESE

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

- A- l'ovocyte I en métaphase I et le spermatocyte I en anaphase I.
- B- les spermatogonies et les spermatocytes II dans le syndrome de Klinefelter.
- C- les spermatocytes II et les ovocytes II en métaphase II.
- D- les cellules somatiques en cas de syndrome de Klinefelter ou de syndrome de Turner.
- E- l'ovocyte II en métaphase II et le spermatozoïde.

QUESTION 04 – SPERMATOGENESE

A propos de la spermatogenèse et du spermatozoïde

- A- les chromosomes sexuels X et Y s'apparient au niveau de la région PAR (région pseudo-autosomale) des bras courts.
- B- au cours de la spermatogenèse, la méiose dure 24 jours et la spermiogenèse dure 23 jours.
- C- au cours de la spermiogenèse, l'acrosome se forme et est issu d'une vésicule golgienne, des ponts disulfures se forment entre les cystéines des protamines au niveau du noyau.
- D- le col du spermatozoïde est constitué de la plaque basale, du centriole proximal et de 9 colonnes segmentées recouverte du capitulum.
- E- les centrioles proximal et distal sont constitués de doublets de microtubules.

QUESTION 05 – OVOGENESE

A propos de l'ovogenèse

- A- la multiplication des ovogonies et la méiose des ovocytes I se chevauchent entre les 3^{ème} et 5^{ème} mois de la vie *in utero*.
- B- le blocage en prophase I stade diplotène des ovocytes est contrôlé, entre autres, par les cellules folliculeuses qui établissent des jonctions avec l'ovocyte.
- C- la synthèse d'ARNm a lieu au cours de la phase diplotène de la prophase I.
- D- le 1^{er} globule polaire reste bloqué en prophase I.
- E- la reprise de la méiose après le blocage en prophase I stade diplotène ne concerne qu'environ 400 ovocytes I.

QUESTION 06 – FECONDATION

Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est(sont) vraie(s) ?

- A- le syndrome de Turner résulte de la fécondation d'un ovocyte dépourvu de chromosome sexuel et d'un spermatozoïde (23, X) ou d'un ovocyte (23, X) et d'un spermatozoïde dépourvu de chromosome sexuel.
- B- au cours du transit épидидymaire, les antigènes de surface du spermatozoïde, impliqués dans la reconnaissance des gamètes sont démasqués.
- C- au cours de la capacitation, des résidus glucidiques sont éliminés ainsi que la gouttelette cytoplasmique du spermatozoïde.
- D- le mouvement linéaire des spermatozoïdes est acquis dans les voies génitales féminines.
- E- la liquéfaction du sperme a lieu environ 30 minutes après son émission.

QUESTION 07 – FECONDATION

Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est(sont) vraie(s) ?

- A- au moment de l'ovulation, la progression du cumulus oophorus est active et assurée par le battement ciliaire des cellules ciliées de l'épithélium tubaire, par le liquide péritonéal, par le péristaltisme tubaire.
- B- les spermatozoïdes capables de traverser le cumulus oophorus ont une membrane plasmique instable (phospholipides > stérols).
- C- les spermatozoïdes ayant effectué une réaction acrosomique prématurée ne peuvent ni traverser le cumulus oophorus, ni se fixer à la zone pellucide.
- D- seuls les spermatozoïdes avec un mouvement hyperactif peuvent se fixer à la zone pellucide.
- E- la liaison primaire des spermatozoïdes à la zone pellucide nécessite un afflux de calcium, elle est irréversible.

QUESTION 08 – FECONDATION

Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est(sont) celle(s) qui est(sont) vraie(s) ?

- A- l'exocytose des granules corticaux de l'ovocyte précède la réaction acrosomique des spermatozoïdes.
- B- la réaction acrosomique est un processus d'exocytose du contenu de l'acrosome suite à la fusion de la membrane plasmique et de la membrane acrosomique externe du spermatozoïde.
- D- la PH20, protéine impliquée dans la reconnaissance de la zone pellucide, migre vers la membrane interne de l'acrosome après la réaction acrosomique des spermatozoïdes.
- E- la formation des pronoyaux est secondaire à la reprise de la méiose de l'ovocyte II.
- E- le zygote est un embryon constitué de 2 blastomères.

QUESTION 09 – 1^{ère} SEMAINE DU DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est(sont) vraie(s) ?

- A- la 1^{ère} semaine du développement embryonnaire correspond à la 1^{ère} semaine de la phase lutéale du cycle ovarien.
- B- au cours de la compaction, les cellules perdent leur totipotence et les cellules sont polarisées.
- C- l'activation du génome embryonnaire est nécessaire pour que l'embryon atteigne le stade blastocyste.
- D- le maintien de la pression osmotique au sein du blastocèle est assuré, entre autres, par l'entrée d'eau par les aquaporines localisées aux pôles apical et latéro-basal des cellules trophoblastiques.
- E- la reprogrammation épigénétique a lieu au cours du développement embryonnaire précoce.

QUESTION 10 – 2^{ème} SEMAINE DU DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

Parmi les propositions suivantes, quelle(s) est (sont) celle(s) qui est(sont) vraie(s) ?

- A- au moment de l'éclosion du blastocyste, le disque embryonnaire est didermique.
- B- à J8, la cavité amniotique et le lécithocèle primaire sont constitués, le mésenchyme extra-embryonnaire prolifère.
- C- l'épiblaste a une orientation dorsale et l'hypoblaste a une orientation ventrale.
- D- Les cellules mononuclées du trophoblaste sont à l'origine, entre autres, du syncytiotrophoblaste, constitué de cellules plurinucléées.
- E- à J11, les lames mésenchymateuses sont en place et les lacunes du syncytiotrophoblaste sont remplies de sang maternel.

QUESTION 11 – A PROPOS DE LA GASTRULATION

- A- le développement de la partie caudale du disque embryonnaire est plus précoce que celui de la partie céphalique.
- B- l'épaississement de la ligne primitive résulte de la migration de cellules épiblastiques grâce aux mouvements cellulaires morphogénétiques d'ingression.
- C- le mésoblaste est formé à partir de l'épiblaste ; les cellules épiblastiques effectuent une transition épithélio-mésenchymateuse.
- D- la ligne primitive est une structure transitoire, elle disparaît après la formation des trois feuilletts fondamentaux.
- E- les cellules s'infiltrant par le nœud de Hensen, constituant le processus chordal, donneront la corde dorsale (notochorde).

QUESTION 12 – AU MILIEU DE LA 3^{ème} SEMAINE DU DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

On peut observer sur une coupe transversale passant en avant du nœud de Hensen :

- A- la plaque chordale ou la corde dorsale.
- B- la plaque neurale.
- C- le tube neural.
- D- le mésoblaste para-axial.
- E- les îlots de Wolff et Pander dans la lame chorale.

QUESTION 13 – LES PHENOMENES POSTGASTRULAIRES

A propos de la métamérisation ou la segmentation du mésoblaste :

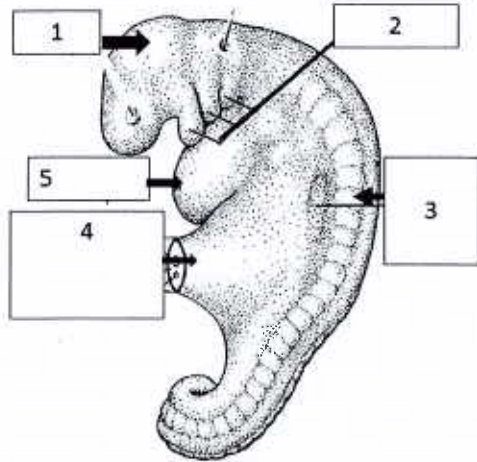
- A- il s'agit de la segmentation d'un domaine mésoblastique dans le sens céphalo-caudal.
- B- tous les domaines mésoblastiques formés se métamérisent.
- C- les somites sont des éléments métamérisés.
- D- les néphrotomes sont des éléments métamérisés.
- E- dans certains domaines, la métamérisation ne se termine qu'au cours de la 5^{ème} semaine du développement embryonnaire.

QUESTION 14 – CONCERNANT LA FORMATION DU PEDICULE EMBRYONNAIRE ET DU CORDON OMBILICAL

- A- le pédicule embryonnaire se constitue au cours de la 3^{ème} semaine du développement embryonnaire.
- B- le pédicule embryonnaire est à l'origine d'une partie du cordon ombilical.
- C- les cellules mésenchymateuses du pédicule embryonnaire se différencient en cellules germinales primordiales.
- D- le cordon ombilical est situé dans la paroi ventrale de l'embryon à la fin de la 4^{ème} semaine du développement embryonnaire.
- E- à la fin de la 4^{ème} semaine du développement embryonnaire, le cordon ombilical contient deux artères et deux veines ombilicales.

QUESTION 15 – 4^{ème} SEMAINE DU DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

Concernant la vue externe de profil de l'embryon :



- A- la légende 1 correspond au bourgeon céphalique.
- B- la légende 2 correspond aux arcs branchiaux.
- C- la légende 3 correspond aux vertèbres.
- D- la légende 4 correspond à la face ventrale au niveau du cordon ombilical.
- E- la légende 5 correspond à une anomalie digestive pathologique : un omphalocèle.

QUESTION 16 – 4^{ème} SEMAINE DU DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

Parmi les événements suivants, le(s)quel(s) survien(nen)t :

- A- la mise en place de l'axe céphalo-caudal.
- B- la neurulation secondaire.
- C- la délimitation de l'embryon.
- D- l'apparition de la première paire de somites.
- E- l'apparition de la dernière paire de somites.

QUESTION 17 – CONCERNANT LA NEURULATION

- A- la neurulation est la transformation de l'ectoblaste médian en un tube neural.
- B- la neurulation comporte 3 stades : plaque neurale, gouttière neurale et tube neural.
- C- la fusion des bords latéraux de la gouttière neurale débute à l'extrémité caudale de cette gouttière.
- D- le neuropore antérieur se ferme avant le neuropore postérieur.
- E- la sécrétion de la protéine Sonic hedgehog (Shh) par le complexe notochorde-plancher serait responsable de l'induction des neurones moteurs.

QUESTION 18- L'INTESTIN POSTERIEUR :

- A- correspond à l'évolution de l'anse vitelline de l'intestin primitif.
- B- constituera la totalité du côlon.
- C- communique largement avec l'allantoïde à la fin de la 4^{ème} semaine du développement embryonnaire, au niveau du cloaque.
- D- s'ouvre dans la cavité amniotique par résorption de la membrane cloacale à la fin du 1^{er} mois du développement embryonnaire.
- E- est à l'origine du canal vitellin.

QUESTION 19 – A LA FIN DE LA 7^{ème} SEMAINE DU DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

Concernant l'organogenèse de l'appareil circulatoire :

- A- le tube cardiaque primitif a fait place au cœur à quatre cavités.
- B- les ventricules et les oreillettes sont tous les deux séparés par une cloison complète.
- C- le cloisonnement du bulbe artériel en 2 troncs aortique et pulmonaire a eu lieu.
- D- la crosse de l'aorte est formée en totalité à partir de la segmentation du bulbe artériel, de l'aorte ventrale gauche jusqu'au 4^{ème} arc aortique gauche et de la totalité du 4^{ème} arc aortique gauche.
- E- l'artère pulmonaire rejoint le 6^{ème} arc aortique de chaque côté pour constituer l'artère pulmonaire droite et l'artère pulmonaire gauche et ceci jusqu'à la moitié ventrale du 6^{ème} arc aortique et ensuite les artères sont néoformées dans les poumons.

QUESTION 20 – CHEZ LES JUMEAUX MONOZYGOTES

Une grossesse bichoriale biamniotique est observée quand la duplication de l'œuf se fait :

A- au stade deux blastomères.

B- au stade quatre blastomères.

C- au stade blastocyste.

D- lorsqu'il y a un dédoublement complet de la ligne primitive.

E- lorsqu'il y a 2 fécondations simultanées : 2 ovocytes en métaphase II sont fécondés chacun par 1 spermatozoïde.

HISTOLOGIE

Dr Patrick LEDUQUE

Questions 21 – 32

Une Greffe de Peau Génétiquement Modifiée

La peau occupe une place stratégique et privilégiée à l'interface entre l'extérieur et l'intérieur de l'organisme, et elle est reliée aux tissus sous-jacents ou au périoste. Grâce à cette position, à sa structure étagée, à ses amarres et à ses annexes, la peau remplit de nombreuses fonctions : protection et cohésion, information et sensibilité, métabolisme général et thermorégulation, signalisation sexuelle. Particulièrement intéressante est la zone de jonction entre l'épiderme et le derme (également appelée membrane basale épidermique), zone de soutien, d'adhérence et d'échange reliant deux couches de densité différente, l'épiderme et le derme : la cohésion dermo-épidermique est en effet le résultat d'interactions moléculaires complexes entre le cytosquelette des kératinocytes, les hémidesmosomes et les molécules d'ancrage dermo-épidermique ; en revanche, les systèmes de jonction d'adhérence en rapport avec le cytosquelette d'actine ne participent pas au maintien de cette cohésion dermo-épidermique.

La jonction dermo-épidermique est cependant une région où du liquide peut s'accumuler et séparer l'épiderme du derme, en formant une bulle basale : cela peut résulter par exemple d'affections héréditaires au cours de laquelle cette région pathologique ne résiste pas à des traumatismes, même minimes. En utilisant les connaissances fondamentales enseignées cette année en Histologie, vous les replacerez dans le contexte tissulaire d'une de ces affections héréditaires, l'Épidermolyse Bulleuse Jonctionnelle (JEB), une maladie génétique grave, ne pouvant être guérie, et souvent mortelle, liée à la mutation de plusieurs types possibles de gènes :

Ainsi, en juin 2015, un enfant de sept ans a été admis dans l'unité de chirurgie des brûlés et plastie pédiatrique de l'Hôpital Universitaire Bergmannsheil de Bochum (Allemagne), atteint depuis sa naissance d'une JEB. Depuis sa naissance, le patient avait développé des bulles sur tout le corps, ressemblant à des ampoules ou à des cloques (en particulier sur les membres, le dos et les flancs), et laissant le derme à vif ; son état s'était gravement détérioré six semaines avant son admission, à cause d'une double infection bactérienne. Peu de temps après son admission, il avait perdu 60% de son épiderme. Au cours des semaines suivantes, toutes les approches thérapeutiques avaient échoué, et le pronostic à court terme du patient était défavorable. L'Autorité de Régulation Régionale et le Comité d'Éthique de l'Université ont alors autorisé une approche combinée de thérapies cellulaire et génique ex vivo, afin de générer un épiderme fonctionnel.

Techniques Histologiques : QCM 21 - 24

QRM 21 – Méthodes d'Etude Standard de la Peau Humaine.

Elles peuvent correspondre à l'observation de différents types d'échantillons hospitaliers, à savoir :

A- des cellules vivantes simplement maintenues en survie : on parlera de « cultures *ex vivo* ».

B- des fragments de peau simplement maintenus en survie : on parlera de « conditions *ex vivo* ».

C- des cellules vivantes qui, dans des conditions particulières, peuvent se multiplier : on parlera de « cultures *in vitro* ».

D- des fragments de peau, trop épais pour être observés directement au microscope, coupés alors en tranches « fines » (après fixation et inclusion), et montés sur grille (de nickel ou de cuivre) pour une observation en microscopie optique en champ proche (MOCP).

E- des cellules en suspension recueillies à partir d'un liquide pathologique, puis étalées sur lame et séchées à l'air, dans le cadre d'une détection *in situ*.

QRM 22 – Techniques de Préparation de la Peau Humaine.

Des cellules souches ont été initialement sélectionnées à partir d'un échantillon de peau intacte du patient, et mises en culture *in vitro*. Dans le cadre d'une étude des molécules entrant initialement dans la composition de la membrane basale, vous pouvez affirmer que les techniques de préparation en microscopie optique appliquées à des cultures *in vitro* peuvent correspondre à l'utilisation :

A- d'un mélange de Formol 4% - Glutaraldéhyde 0,5%, suivie d'une post-fixation au Tétroxyde d'Osmium.

B- suivie d'une détection *in situ* des Laminines initialement présentes dans la membrane basale.

C- suivie d'une révélation *in situ* du complexe antigène-anticorps par des immunoglobulines G (IgG) marquées par un fluorochrome, la Rhodamine.

D- suivie d'une déshydratation puis d'une inclusion en résine Epoxy pour l'obtention de coupes dites « ultrafines ».

E- suivie de la réalisation de coupes à partir d'un ultramicrotome, lesquelles seront déposées sur des grilles de cuivre et contrastées pour une approche morphologique.

QRM 23 – Techniques de Préparation de la Peau Humaine.

Dans le cadre d'une étude des molécules entrant initialement dans la composition de la membrane basale, vous pouvez affirmer que les moyens optiques peuvent correspondre à l'utilisation :

A- d'un microscope à contraste de phase, pour l'étude des cellules vivantes et l'observation de préparations non colorées à partir de cultures *in vitro* de cellules souches.

B- d'un microscope à fluorescence, pour la détection en immunohistologie des Intégrines transmembranaires à partir de biopsies cutanées.

C- d'un microscope à contraste de phase, pour l'évaluation du pourcentage de cellules vivantes après coloration au Bleu Trypan, à partir de cultures *in vitro* de cellules souches.

D- d'un microscope confocal, pour une représentation tridimensionnelle des interactions entre les Intégrines et le Collagène VII à partir de biopsies cutanées.

E- d'un microscope à fluorescence à feuille de lumière, pour une détection en histoenzymologie de l'activité Estérase à partir de cultures *in vitro* de cellules souches.

QRM 24 – Techniques de Préparation de la Peau Humaine.

Dans le cadre d'une étude ciblant le cytosquelette des kératinocytes, les hémidesmosomes et les molécules d'ancrage dermo-épidermique, l'examen immunohistologique en microscopie optique des molécules entrant initialement dans la composition de la membrane basale peut être complété par une approche similaire en microscopie électronique à transmission. Vous pouvez alors affirmer que les techniques de préparation peuvent correspondre à l'utilisation :

A- d'un mélange de Formol 4% - Glutaraldéhyde 0,5%, suivie d'une post-fixation au Tétroxyde d'Osmium.

B- suivie d'une déshydratation puis d'une inclusion en résine Epoxy.

C- suivie de la réalisation de coupes dites « ultrafines » déposées sur des grilles de nickel.

D- suivie d'une détection *in situ* des molécules des plaques intracytoplasmiques en rapport avec les Intégrines transmembranaires, notamment la Taline et la Vinculine.

E- suivie d'un contraste à l'aide d'Acétate d'Uranyle et de Citrate de Plomb pour visualiser les structures dont la taille est inférieure au pouvoir séparateur du microscope optique (200 nm) appartenant aux contacts en foyer.

Tissu Epithélial : QCM 25 - 28

Les biologistes ont prélevé un échantillon de 4 cm² de peau intacte, et ont réalisé à partir de cette biopsie une culture *in vitro*, afin de sélectionner une sous-population de kératinocytes dotée des propriétés d'auto-renouvellement caractéristiques des cellules souches, et requises pour promouvoir une culture à long terme de ces cellules (ce modèle remet en cause la notion de progéniteurs épidermiques équipotents et soutient un nouveau modèle de cellules souches spécifiques donnant naissance à des pools de progéniteurs persistants pendant différentes périodes, reconstituant les cellules différenciées et contribuant à court terme à la cicatrisation des plaies). Ils les ont ensuite infectées avec un vecteur viral transportant la version saine du gène défectueux. Ces cellules se sont multipliées et différenciées, et ont permis une régénération de la quasi-totalité de l'épiderme.

QRM 25 – Cellules Souches de l'Epiderme.

En fonction de vos connaissances générales en histologie sur l'emplacement et le devenir des cellules souches, vous pouvez proposer que le remplacement dans l'épiderme s'effectue dans un contexte :

A- de cellules souches caractérisées par leur état indifférencié, leur durée de vie longue, et leur capacité de division.

B- de cellules souches ayant la possibilité d'engendrer des cellules filles qui vont se différencier en cellules épithéliales.

C- de cellules souches situées dans la couche basale de l'épiderme. Là, elles se divisent et l'une des cellules filles reste en position basale, tandis que l'autre va migrer en position infrabasale.

D- de cellules modifiant leur morphologie jusqu'à la surface de l'épithélium.

E- de cellules acquérant de nouvelles molécules et fonctions : par exemple, la disparition des molécules desmosomales Desmogléine 1 et Desmocolline 1 au cours de la migration des kératinocytes de la couche basale à la couche granuleuse.

QRU 26 – Constituants de la Membrane Basale.

La jonction dermo-épidermique est constituée de zones différenciées particulières et d'un réseau de macromolécules qui forment la membrane basale. En microscopie électronique à transmission, cette région fonctionnelle apparaît alors constituée de trois couches : de l'épiderme vers le derme, on décrit successivement (a) la membrane cellulaire du pôle basal des kératinocytes basaux contenant les hémidesmosomes ; (b) la membrane basale proprement dite ; et enfin (c) une zone riche en fibres de collagènes isolées les unes des autres. En fonction de vos connaissances générales des hémidesmosomes, vous pouvez affirmer que ces structures fonctionnelles spécialement responsables de la cohésion de l'épiderme au derme :

A- sont des systèmes de jonction d'adhérence, en rapport avec les filaments intermédiaires du cytosquelette, la Vimentine.

B- sont des systèmes de jonction visibles en microscopie électronique à balayage.

C- sont des structures différenciées asymétriques.

D- comportent une plaque membranaire riche en molécules, notamment la Plectine, l'IFAP 300 et la p200, en relation avec les filaments intermédiaires du cytosquelette.

E- comportent une plaque intracytoplasmique riche en glycoprotéines transmembranaires, les Intégrines.

QRM 27 – Constituants de la Membrane Basale.

La JEB est liée à la mutation de plusieurs types possibles de gènes codant pour un composant de la membrane basale : la Laminine-5 ; et de gènes codant pour diverses molécules transmembranaires, dont des Intégrines. L'enfant de sept ans atteint de JEB est porteur d'une mutation dans le gène *LAMB3* : cette mutation affecte l'épissage de l'ARN messager et conduit à l'absence de la protéine codée par ce gène, la Laminine-5. En fonction de vos connaissances générales de la membrane basale, vous pouvez rappeler que les études immunohistochimiques en microscopie optique et en microscopie électronique à transmission ont montré trois grandes classes de molécules dans la composition de la zone de la membrane basale :

A- des Intégrines, qui sont des molécules transmembranaires en relation à la fois avec la plaque intracytoplasmique hémidesmosomale et la membrane basale.

B- des Laminines, composées de trois chaînes α , β , γ , en forme de croix en microscopie à transmission.

C- des Laminines, qui sont des ligands des Intégrines, et forment un premier réseau dans la *lamina lucida*.

D- des Collagènes IV, qui forment un second réseau dans la *lamina densa*, interconnecté au premier par l'intermédiaire de plusieurs molécules, notamment l'Entactine, le Perlécane et l'Agrine.

E- des Laminines, dont la taille dépassant nettement l'épaisseur de sa région d'origine, sont interconnectées en conséquence avec des collagènes dits « non fibrillaires ».

QRM 28 – Complexe d'ancrage.

Plus généralement, toute mutation de gènes codant pour une molécule appartenant à la jonction dermo-épidermique peut être à l'origine d'anomalies, lesquelles provoqueront en conséquence le décollement de l'épiderme du derme sous-jacent. En fonction de vos connaissances générales de la membrane basale, vous pouvez rappeler que le complexe d'ancrage de l'épiderme sur le derme sous-jacent comporte entre autres :

A- des filaments d'ancrage de Laminines de la *lamina lucida* se liant aux glycoprotéines transmembranaires pour former un complexe avec les hémidesmosomes.

B- des filaments d'ancrage de Laminines de la *lamina lucida* se liant au Collagène IV situé dans la *lamina densa*.

C- de la Fibronectine de la *lamina densa* se liant aux glycoprotéines transmembranaires.

D- de la Fibronectine de la *lamina densa* se liant au Collagène III de la *pars fibro-reticularis*.

E- des fibres oxytalanes du derme réticulaire traversant la *pars fibro-reticularis* et se liant aux Laminines de la *lamina densa*.

Tissu Conjonctif : QCM 29 - 32

QRM 29 – Cellules du Tissu Conjonctif.

Dans le cadre d'examens à visée de prévention des complications, des biopsies ont été réalisées 4, 8 et 21 mois après la greffe, au cours d'un suivi sur une période de 21 mois (soit plus de 20 cycles de renouvellement de l'épiderme in situ). Une attention particulière était apportée à la survenue d'éléments indésirables associés, liés à la présence de cellules spécifiques, de cellules résidentes et de cellules mobiles, certaines étant impliquées dans la défense de l'organisme. En fonction de vos connaissances générales sur le tissu conjonctif, vous pouvez alors rappeler les éléments cellulaires présents dans le derme :

A- les cellules du tissu conjonctif constituent deux populations : une population de cellules résidentes et une population de cellules mobiles d'origine hématopoïétique.

B- la population de cellules résidentes comprend les fibroblastes/fibrocytes, myofibroblastes et plasmocytes.

C- le fibroblaste est une cellule jeune et très active, capable de se transformer en fibrocyte, lequel est moins actif, mais peut être réactivé en fibroblaste à la demande.

D- la population de cellules mobiles comprend d'une part des cellules transitant par la circulation sanguine sous forme de précurseurs, et se transformant dans le tissu conjonctif en macrophages, mastocytes et plasmocytes.

E- la population de cellules mobiles comprend d'autre part des cellules sanguines traversant la barrière capillaire par « roulade - adhérence – migration » : lymphocytes et granulocytes éosinophiles.

QRM 30 – Fibroblastes.

En fonction de vos connaissances générales sur les fibroblastes, vous pouvez alors rappeler les caractéristiques suivantes :

A- ils dérivent de cellules mésenchymateuses CD34⁺ (Cluster of Differentiation).

B- ce sont des cellules allongées plus ou moins étoilées ; leur noyau est clair et ovalaire, allongé dans le grand axe de la cellule. Le plus souvent, seul leur noyau dense peut être distingué sur une préparation standard (coloration HES ou Trichrome de Masson).

C- en immunohistochimie, ils expriment un marqueur spécifique, la vimentine, une protéine des filaments intermédiaires.

D- en microscopie électronique à transmission, ils ont de longs et fins prolongements cytoplasmiques unis par des jonctions communicantes et des desmosomes maculaires.

E- ils sont responsables avant tout de la synthèse de toutes les macromolécules de la matrice extracellulaire du tissu conjonctif, et participent à la biosynthèse de la membrane basale à la jonction dermo-épidermique.

QRM 31 – Fonctions des Fibroblastes.

Dans la peau humaine, les fibroblastes coopèrent avec les kératinocytes pour organiser la jonction dermo-épidermique : les deux types cellulaires produisent des Collagènes IV et VII ; les fibroblastes sont quant à eux une source majeure de l'Entactine, et les kératinocytes de Laminine-5. En fonction de vos connaissances générales sur le(s) rôle(s) des fibroblastes, vous pouvez alors rappeler que :

A- à l'écart de la jonction dermo-épidermique, ils sont responsables avant tout de la synthèse de toutes les macromolécules de la matrice extracellulaire dermique, à savoir Collagènes, Elastine, Protéines des Microfibrilles et Protéoglycanes.

B- ils participent au renouvellement de la matrice extracellulaire en synthétisant des métalloprotéases capables de la dégrader.

C- ils interviennent dans le métabolisme du Cholestérol.

D- ils interviennent dans la défense de l'organisme en synthétisant des médiateurs chimiques comme l'Histamine.

E- ils peuvent se transformer en myofibroblastes, riches en alpha-actine du muscle lisse et de myosine, acquérant à ce moment-là des caractéristiques de cellules contractiles.

QRM 32 – Cellules Mobiles.

Les fibroblastes constituent donc une population cellulaire hétérogène et multifonctionnelle. Chez le patient, une attention particulière était apportée à la survenue d'éléments indésirables associés, liés en particulier au rôle des fibroblastes considérés comme des cellules « sentinelles ». En fonction de vos connaissances générales sur les cellules mobiles, vous pouvez alors rappeler que :

A- les macrophages dits « dermiques » sont des cellules à noyau indenté et excentré, à cytoplasme pouvant contenir des particules phagocytées, riches en NADPH oxydase et NO synthétase.

B- les mastocytes sont des cellules ovalaires, au noyau central masqué par de nombreuses granulations cytoplasmiques PAS⁺, riches en médiateurs comme l'Héparine.

C- les lymphocytes sont des cellules arrondies, au noyau central occupant la quasi-totalité de la cellule, au cytoplasme faiblement coloré par le May-Grünwald-Giemsa, et participant à l'immunité dite « adaptative » où les lymphocytes deviendront « activés » après stimulation par un antigène.

D- les plasmocytes sont des cellules ovoïdes, à noyau excentré dont la chromatine est disposée en « rayons de roue », à cytoplasme très basophile, sauf pour un halo clair près du noyau, et synthétisant des immunoglobulines de classes IgG et IgM dans le derme.

E- les granulocytes éosinophiles sont des cellules au noyau généralement bilobé, et au cytoplasme apparaissant orangé au May-Grünwald-Giemsa par la présence de granulations contenant des formations cristalloïdes allongées riches en peroxydase et hydrolases acides.

En conclusion - Environ 80% de l'épiderme du patient a été restauré par l'épiderme transgénique, en utilisant suffisamment de greffes épidermiques (octobre et novembre 2015, janvier 2016) pour couvrir toute la surface corporelle dénudée. Cet épiderme entièrement fonctionnel est ainsi alimenté par un nombre limité de cellules souches, capables de s'autorenouveler *in vitro* et *in vivo*. Le patient est sorti de l'hôpital en février 2016. Son épiderme est actuellement stable et robuste et résistant aux contraintes mécaniques, et n'a pas développé de cloques, ne pique pas, ne nécessite pas de pommade ni de médicament, et n'a pas développé de réaction de rejet occasionné par ses défenses immunitaires.

HISTOLOGIE

Dr DESESTRET

Questions 33 – 40

Tissu Musculaire : QCM 33 - 36

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative grave, caractérisée par une paralysie musculaire progressive due à une dégénérescence des motoneurones du cortex moteur primaire et des motoneurones de la corne antérieure de la moelle épinière.

QRM 33 – Concernant les motoneurones corticaux et spinaux, quelles sont les affirmations vraies ?

- A- leurs corps cellulaires sont localisés dans la substance grise du tissu nerveux central.
- B- leurs corps cellulaires, leurs dendrites et leurs axones, associés à des prolongements gliaux forment le neuropile.
- C- leurs corps cellulaires sont localisés dans les cornes ventrales de la moelle épinière.
- D- leurs axones sont myélinisés et leur diamètre est constant sur toute leur longueur.
- E- leurs axones, groupés en faisceaux dans la substance blanche, constituent le tissu de conduction de l'influx nerveux.

QRU 34 – Concernant le motoneurone cortical, dite cellule de Betz, quelle est l'affirmation inexacte ?

- A- il s'agit d'une cellule post-mitotique, bloquée en phase G0 du cycle cellulaire.
- B- il est le siège d'une intense activité traductionnelle comme l'atteste la pâleur de son noyau sur les colorations standards.
- C- le segment initial de son axone est dépourvu de corps de Nissl, riche en canaux Na⁺ voltage-dépendant et siège de la genèse du potentiel d'action.
- D- il s'agit d'une cellule neuronale pyramidale et multipolaire, dotée d'un prolongement dendritique apical.
- E- il s'agit d'un neurone de projection de type Golgi I.

La SLA est donc une pathologie neurodégénérative qui affecte le système pyramidal qui contrôle la motricité volontaire. L'influx nerveux généré par les motoneurones corticaux emprunte une voie longue, la voie pyramidale, entrecoupée par un relais synaptique où s'effectue la transmission entre les motoneurones corticaux et les motoneurones périphériques.

QRU 35 – Concernant la synapse entre les motoneurones corticaux et périphériques, quelle est l'affirmation exacte ?

A- il s'agit d'une synapse électrique permettant des échanges ioniques bidirectionnels rapides entre les deux motoneurones.

B- elle comprend un élément présynaptique axonal, appelé grille présynaptique, faite de l'arrangement régulier et trigonal de projections denses reliées par des microtubules circonscrivant des synaptopores.

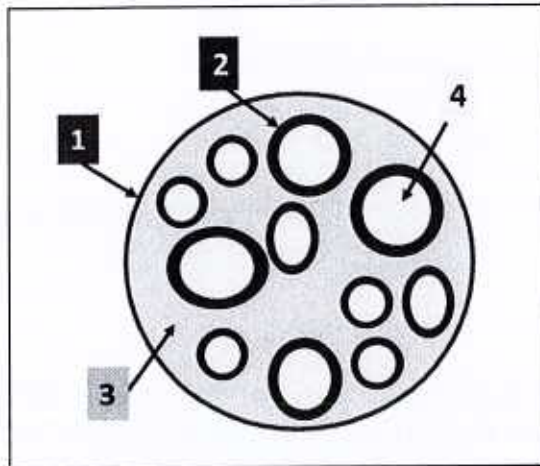
C- elle comprend un élément post-synaptique, appelé appareil épineux, correspondant à un épaississement membranaire en microscopie électronique.

D- elle comprend une fente synaptique remplie de vésicules synaptiques.

E- elle comprend un élément pré-synaptique, siège d'une exocytose et d'un recyclage membranaire par endocytose.

Les motoneurones situés dans la corne antérieure de la moelle lombaire innervent les muscles des membres inférieurs. Leurs axones rentrent dans la constitution des nerfs rachidiens.

QRM 36 – Concernant la structure histologique des nerfs rachidiens schématisée ci-dessous, quelles sont les affirmations exactes ?



A- la structure fléchée 1, appelée épinèvre, est un tissu conjonctif dense non orienté, riche en collagène de type I.

B- la structure fléchée 2, appelée périnèvre, est constituée d'un tissu conjonctif lâche, riche en collagène de type I.

C- la structure fléchée 3, appelée épinèvre, est un tissu conjonctif dense vascularisé.

D- la structure fléchée 4 contient des axones regroupés en faisceaux et des capillaires sanguins.

E- la structure fléchée 4 contient un tissu conjonctif lâche composé de fibroblastes dispersés et de microfibrilles de collagène.

Tissu Nerveux : QCM 37 - 40

QRU 37 – Concernant le transport des mitochondries des motoneurones spinaux jusqu'aux terminaisons axonales, quelle est l'affirmation inexacte ?

- A- il s'agit d'un transport axonal antérograde le long des microtubules.
- B- il est nécessaire à la transmission synaptique.
- C- il est généré par l'activité ATPasique d'un moteur protéique, la dynéine.
- D- il est rapide, de l'ordre de plusieurs centimètres par jour.
- E- il est rendu possible par la présence de centrosomes et de protéines régulatrices associées aux microtubules.

La maladie est caractérisée cliniquement par une amyotrophie, c'est-à-dire une perte du tissu musculaire squelettique, et la présence de fasciculations. Celles-ci sont des contractions involontaires, spontanées et non coordonnées des fibres musculaires motrices, privées de leur innervation motrice, conséquence de la dégénérescence du motoneurone spinal.

QRM 38 – Concernant l'innervation normale du muscle strié squelettique, quelles sont les affirmations exactes ?

- A- l'arborisation axonale du motoneurone innervant une cellule striée squelettique est située dans une gouttière creusée à la surface du sarcolemme.
- B- la jonction entre la terminaison axonale d'un motoneurone et une cellule striée squelettique constitue la plaque motrice.
- C- chaque rhabdomyocyte est innervé par un seul motoneurone.
- D- chaque motoneurone innerve plusieurs rhabdomyocytes.
- E- l'acétylcholine est le neurotransmetteur libéré dans les fentes synaptiques au niveau d'une plaque motrice.

QRM 39 – Concernant la contraction musculaire du muscle strié squelettique sain, quelles sont les affirmations exactes ?

A- elle correspond au raccourcissement des rhabdomyocytes, conséquence du glissement actif des myofilaments de myosine entre les myofilaments d'actine.

B- elle requiert l'intégrité des complexes moléculaires de vinculine/taline/intégrines qui permettent l'ancrage des sarcomères au sarcolemme.

C- elle requiert l'intégrité des sous-unités de tropomyosine, disposées à intervalles réguliers le long de l'actine F en regard de chaque tête de myosine.

D- elle est médiée par un changement de conformation du complexe de tropomyosine suite à la fixation d'ions calcium sur sa sous-unité C.

E- elle est liée à la fixation des chaînes légères de myosine sur leur site de fixation sur l'actine, libéré par le déplacement de la tropomyosine.

La SLA étant une maladie du motoneurone se répercutant sur le muscle strié squelettique, elle n'est pas associée à une atteinte cardiaque.

QRU 40 – Concernant le muscle cardiaque, quelle est l'affirmation exacte ?

A- en cas de lésion, il est capable de régénération, par prolifération et différenciation de cellules souches cardiaques.

B- il est dépourvu de jonction neuro-musculaire de type plaque motrice.

C- son activité contractile est indépendante du système nerveux volontaire.

D- il contient des cardiomyocytes contractiles spécialisés dans l'initiation de l'excitation à l'origine de la contraction.

E- il contient des cellules cardionectrices, appelées cellules nodales et cellules de Purkinje, dépourvues de myofibrilles mais riches en glycogène.

BIOLOGIE CELLULAIRE

Pr Germain GILLET - Pr Serge LEBECQUE

Questions 41 – 50

Pr Germain GILLET

Questions 41 – 45

QUESTION 41 – Généralités

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

A- la membrane plasmique est totalement imperméable à l'eau.

B- l'osmolarité plasmatique correspond au nombre de molécules osmotiquement actives par litre de plasma.

C- l'aquaporine est une protéine membranaire polytopique.

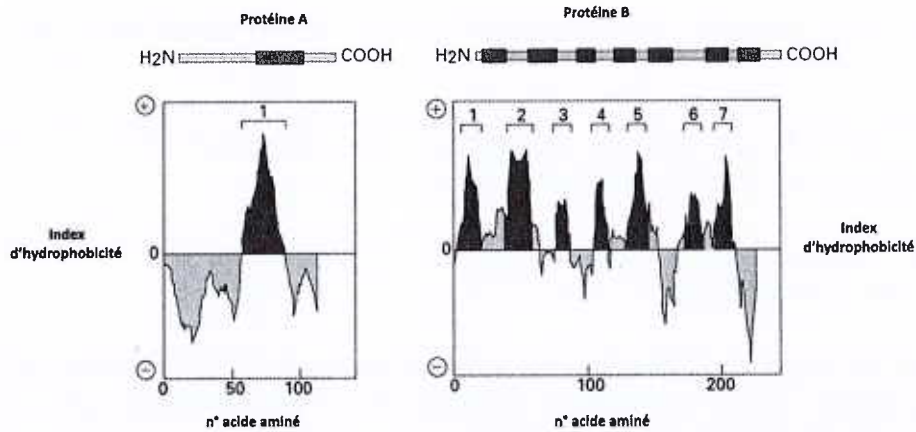
D- la filamine est une protéine associée aux filaments de kératine permettant leur organisation en réseau.

E- les sous unités alpha et bêta de la tubuline possèdent un site de liaison au GTP.

QUESTION 42 – Membranes

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

A- d'après le schéma ci-dessous, la protéine A pourrait correspondre à un récepteur couplé à une protéine G trimérique.

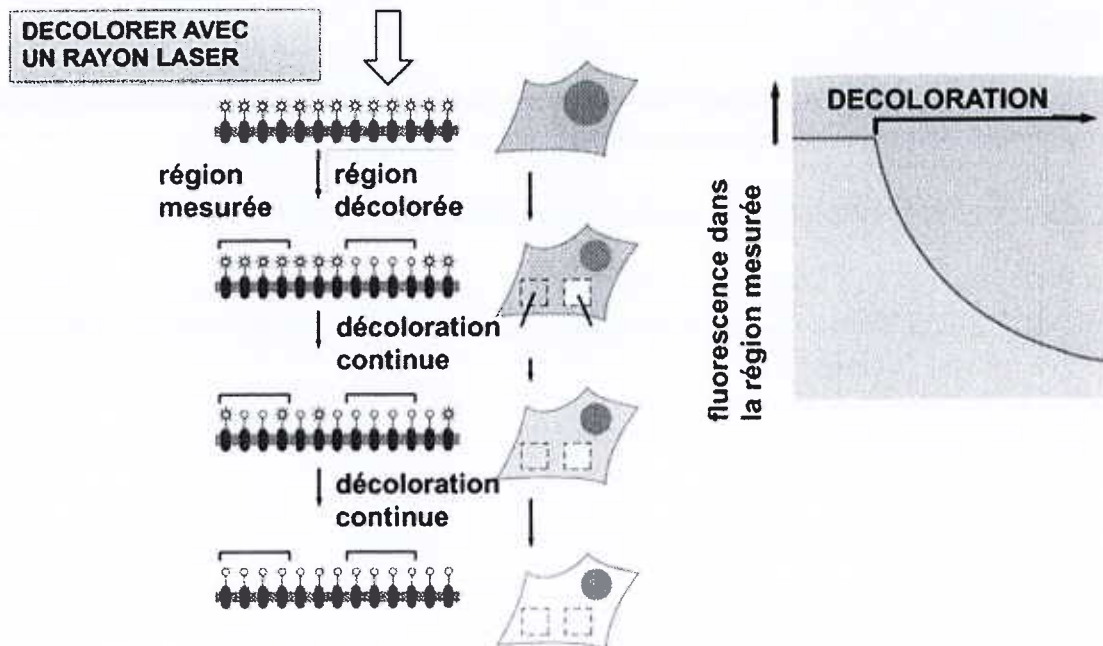


B- la choline acétyl transférase est localisée dans la fente synaptique de la jonction neuromusculaire.

C- les individus dont le groupe sanguin est A peuvent être transfusés avec du sang des groupes B et O.

D- les flippases et les floppases nécessitent du calcium pour fonctionner.

E- le schéma ci-dessous décrit le principe d'une méthode de mesure de la fluidité membranaire. Il s'agit de la technique de FRAP (Fluorescence Recovery After Photobleaching).



QUESTION 43 – Cycle cellulaire, mort cellulaire

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

A- le cycle cellulaire peut être considéré comme une succession d'interphases et de phases M.

B- au sein du chromosome, la condensine permet l'association des deux chromatides sœurs.

C- au cours de la mitose on observe une déphosphorylation des lamines nucléaires, ce qui permet la désintégration de l'enveloppe nucléaire.

D- l'activité MPF (maturation promoting factor) est élevée au cours de l'interphase, elle chute au cours de la métaphase.

E- au cours de la mort cellulaire par la voie intrinsèque de l'apoptose, on observe une baisse du potentiel de la membrane interne des mitochondries, et la libération du cytochrome C dans la matrice mitochondriale.

QUESTION 44 – Bioénergétique

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

A- à l'état standard, la température est fixée à 37°C et la pression à 1 atmosphère.

B- dans certaines situations, l'ATPase mitochondriale peut fonctionner dans le sens de l'hydrolyse de l'ATP et du transport des protons depuis la matrice vers l'espace intermembranaire.

C- la protéine p53 est un suppresseur de tumeurs. Elle a tendance à ralentir la glycolyse et à activer la chaîne respiratoire mitochondriale.

D- la voie des pentoses phosphates permet de produire du NADPH.

E- à l'état standard, pour la réaction $\text{NAD}^+ + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightarrow \text{NADH} + \text{H}^+$, le potentiel E° est de -0,32 V, donc il s'agit d'une réaction évoluant spontanément de la gauche vers la droite (sens de la réduction du NAD^+).

QUESTION 45

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

- A- le récepteur nicotinique à l'acétylcholine est un « récepteur canal ionique ».
- B- les récepteurs aux glucocorticoïdes sont des récepteurs membranaires couplés à la protéine HSP90.
- C- en réponse à la lumière, les cellules photoréceptrices de la rétine se dépolarisent et libèrent du glutamate au niveau de leur terminaison synaptique.
- D- au niveau des capillaires, l'acétylcholine induit la production de NO par les cellules endothéliales de la paroi vasculaire, ce qui provoque la relaxation des cellules musculaires lisses avoisinantes et la vasodilatation.
- E- dans les cellules musculaires striées, le système « calcium-induced calcium release » (CICR) est un exemple de rétrorégulation négative.

Le repliement des protéines

Le stress du réticulum endoplasmique déclenche un ensemble de réactions permettant à la cellule d'y résister que l'on appelle l'UPR (Unfolded Protein Response).

QUESTION 46

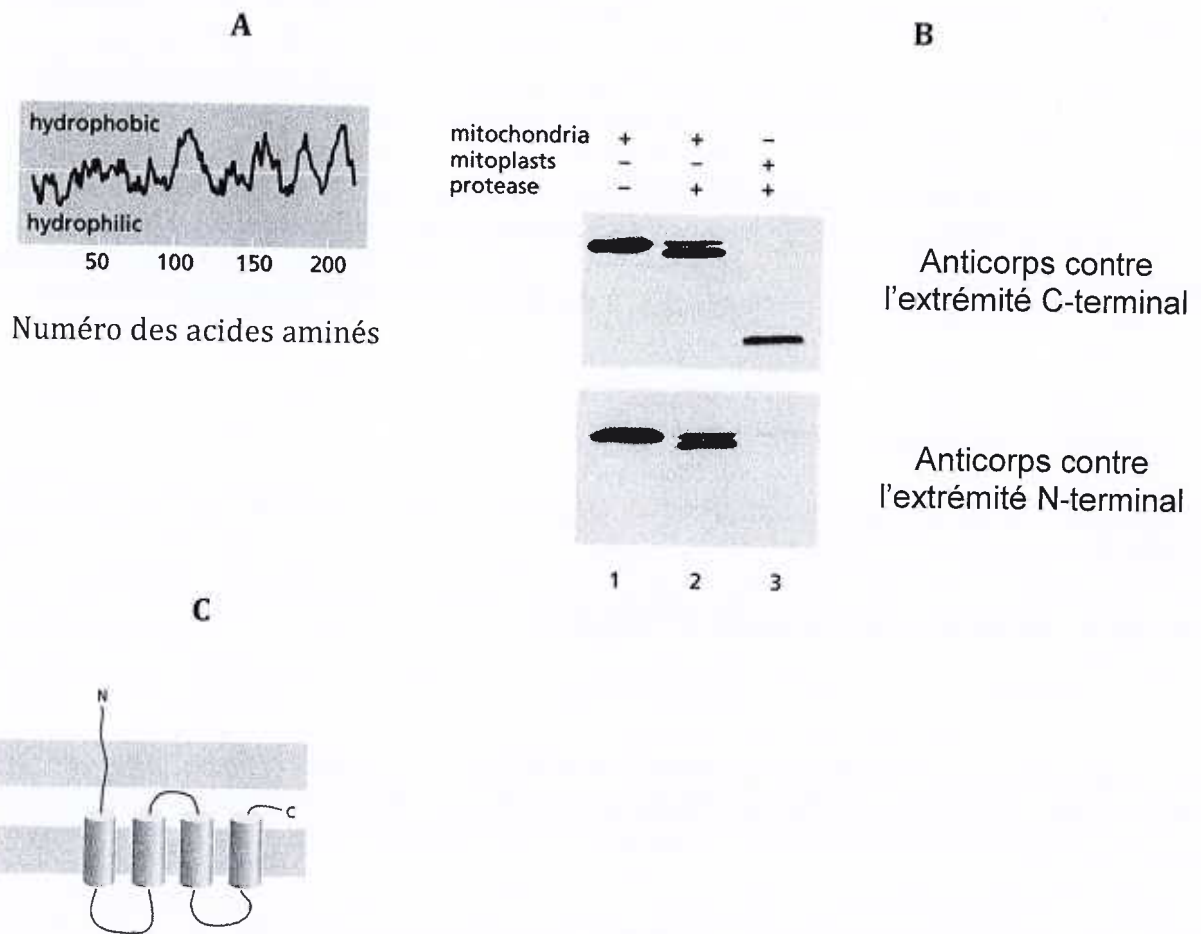
En fonction de vos connaissances en biologie cellulaire, vous pouvez affirmer que :

- A- l'UPR est déclenché par l'accumulation d'agrégats de protéines dans le cytoplasme.
- B- l'UPR s'accompagne d'une augmentation de la synthèse de toutes les protéines cellulaires.
- C- l'UPR est déclenché par des récepteurs membranaires résidant dans le RE.
- D- les protéines chaperons solubles impliquées dans L'UPR possèdent un domaine KDEL à leur extrémité C-terminal.
- E- >90% des protéines synthétisées dans une cellule acquièrent leur conformation fonctionnelle sans l'aide des protéines chaperons.

Le transport des protéines dans la cellule

Tim23 est la principale protéine du complexe TIM23 d'importation de protéines dans les mitochondries. La **Figure 1.A** représente le diagramme d'hydrophobicité de Tim23 qui suggère que Tim23 possède 4 domaines transmembranaires. La **Figure 1.B** représente l'analyse par Western Blot (WB) en condition dénaturante de lysats de mitochondries ou de mitoplastes (mitochondries qui ont été débarrassées de leur membrane mitochondriale externe) et exposées ou non à une protéase. Les WB ont été révélés par un anticorps reconnaissant l'extrémité N- ou C-terminal de Tim23 comme indiqué. La **Figure 1.C** représente un modèle d'insertion de Tim23 dans les membranes mitochondriales.

Figure 1



QUESTION 47

En fonction de vos connaissances en biologie cellulaire et des résultats de la Figure 1, vous pouvez affirmer que :

- A- Tim23 possède un peptide signal en position N-terminal.
- B- l'énergie d'importation de Tim23 dans la mitochondrie est fournie par le ribosome qui traduit son ARNm en protéine.
- C- Tim23 importe dans la mitochondrie toutes les protéines de la chaîne de transfert des électrons.
- D- le modèle d'insertion de Tim23 proposé sur la Figure 1.C correspond aux résultats expérimentaux de la Figure 1.B.
- E- les protéines de la matrice mitochondriale sont importées sous forme déroulée par TIM23.

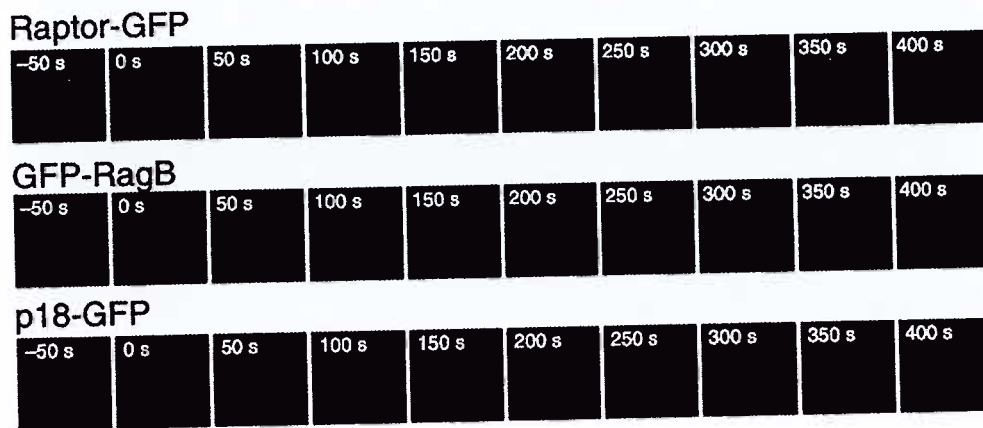
Les techniques, les GTPases et les lysosomes

Lorsque des cellules sont mises en présence d'une abondance de nutriments (aa et glucose), le complexe protéique mTORC1 (appelé aussi mTOR) est recruté depuis le cytosol sur la face cytosolique des lysosomes où son activation inhibe le catabolisme des protéines cellulaires et favorise la synthèse de nouvelles protéines. mTORC1 s'associe à un complexe protéique, le Regulator fixé à la face cytosolique de la membrane des lysosomes par l'ajout d'un acide myristique à l'extrémité N-terminal de sa sous-unité p18. Pour étudier la cinétique de recrutement de mTORC1 sur les lysosomes, ils ont réalisé des expériences de FRAP (Fluorescence Recovery After Photobleaching) avec des cellules exprimant une des protéines recombinantes couplées à la GFP suivantes :

- Raptor-GFP : un composant de mTORC1 ;
- Rag2-GFP : une GTPase monomérique impliquée dans le recrutement et l'activation de mTORC1 ;
- p18-GFP : la sous-unité d'ancrage de Regulator.

Les cellules ont été prétraitées pendant 2 h avec du nocodazole. Au temps 0, un faisceau laser a ciblé un groupe de mitochondries dans chacune de ces cellules. La fluorescence de ces mitochondries a été analysée toutes les 50 secondes comme indiqué sur la **Figure 2**.

Figure 2



QUESTION 48

En fonction de vos connaissances en biologie cellulaire et des résultats de la Figure 2, vous pouvez affirmer que :

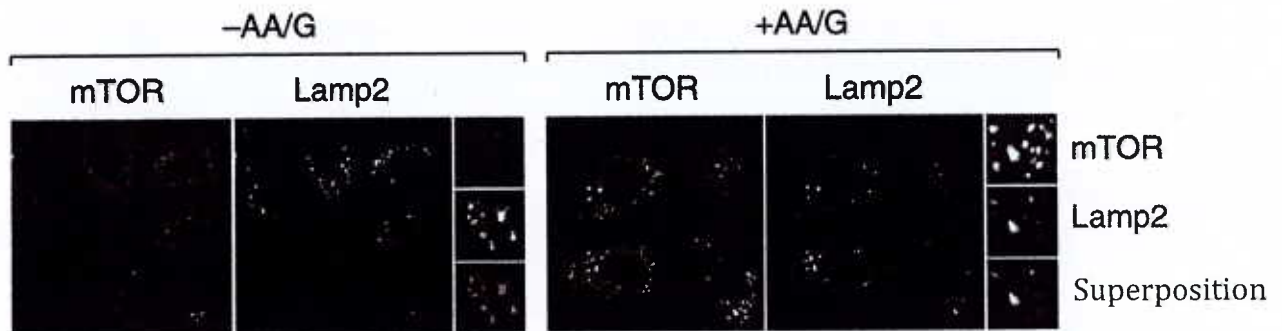
- A- le nocodazole réduit la mobilité des mitochondries dans les cellules.
- B- Raptor-GFP est transporté jusqu'aux lysosomes par des vésicules intracellulaires.
- C- le faisceau laser accélère la dégradation de p18.
- D- si le faisceau laser avait été appliqué sur la surface entière des cellules, on aurait observé les mêmes résultats que ceux présentés sur la Figure 2.
- E- contrairement à p18, Raptor et Rag2 se fixent aux lysosomes d'une manière dynamique (fixation et détachement rapides).

QUESTION 49

- A- la liaison d'une protéine à une ancre de glycosylphosphatidylinositol (GPI) se réalise dans la lumière du RE, et cible cette protéine plus particulièrement vers les radeaux lipidiques de la membrane plasmique.
- B- les GTPases monomériques Rab sont des moteurs moléculaires qui déplacent les vésicules intracellulaires le long des microtubules et des filaments d'actine.
- C- toutes les protéines endocytées sont dégradées en aa par des cathepsines lysosomales.
- D- le mannose-6-phosphate est un signal ajouté dans l'appareil de Golgi en position C-terminal des protéines destinées à l'exportation vers les lysosomes.
- E- la matrice d'une mitochondrie dans un autophagosome est séparée du cytosol par 3 membranes.

Les chercheurs ont analysé en microscopie à fluorescence (**Figure 3**) avec des anticorps spécifiques la localisation de mTOR et de la protéine lysosomale membranaire de type 1 Lamp2 dans des cellules cultivées pendant 2h sans (-AA/G) ou avec (+AA/G) des aa et du glucose.

Figure 3



QUESTION 50

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

- A- l'addition d'un signal de localisation nucléaire au milieu de la séquence de Lamp2 ciblerait la protéine dans le nucléoplasme.
- B- les protéines présentes dans le noyau y résident en permanence.
- C- l'accumulation d'une protéine dans le noyau dépend d'un gradient de concentration de RAN-GTP nucléaire > RAN-GTP cytoplasmique.
- D- la Figure 3 confirme que mTORC1 est ciblée vers les lysosomes lorsque les cellules ont été cultivées en présence de nutriments.
- E- la croissance cellulaire déclenchée par le recrutement de mTORC1 sur les lysosomes s'accompagne d'une accélération de l'exportation de sous-unités ribosomales hors du noyau.