

## **Rapport de l'épreuve écrite de biologie**

**Ecole** : ENS de Cachan, Lyon et Paris, ENPC

### **Coefficients :**

Cachan : 8 (total concours 65)

Lyon : option biologie 8, option sciences de la terre 4 (total concours 60,5)

Paris : option biologie 7, option géologie 4 (total concours 142)

ENPC : 4 (total concours 80)

### **Membres du jury :**

N. Alazard-Dany, G. Barthole, A. Bessis, E. Guillaume, C. Journo, V. Mirabet, P. Rialland Le Fèvre, M. Spolidoro, M. Thomas-Chollier

---

L'épreuve de biologie de la session 2014, d'une durée de 6h, permettait d'aborder le thème de la circulation au travers d'un sujet de synthèse (durée conseillée : 2h) et d'une unique étude de documents (durée conseillée : 4h).

Le nombre de parties et la longueur du sujet ont été volontairement réduits, de manière à ce que tous les candidats démontrent à la fois leurs capacités de synthèse et leurs capacités d'analyse. De manière satisfaisante, la très grande majorité des candidats a effectivement traité le sujet de synthèse et abordé l'étude de documents ; très peu de candidats se sont limités uniquement à la partie analyse de documents, comme cela a pu être le cas lors de sessions précédentes.

Il est utile de rappeler (i) qu'un devoir de synthèse non terminé (ou pire, non traité) est fortement pénalisant pour le candidat ; (ii) qu'il est contre-productif de répondre à l'ensemble des questions de l'étude de documents si pour chacune, l'analyse est peu approfondie.

---

### **Synthèse :**

Le sujet de synthèse avait pour thématique la circulation chez les organismes pluricellulaires. Afin que le candidat se concentre sur l'aspect comparatif, le sujet a volontairement été restreint à la circulation du sang chez les Mammifères et à la circulation des sèves chez les Angiospermes. L'objectif du sujet n'était pas que les candidats produisent une monographie sur la circulation du sang d'une part et la circulation des sèves d'autre part mais bien qu'ils réfléchissent aux points communs et aux différences entre ces deux types de circulations. La majorité des candidats a fait l'effort de construire un plan dégagant des éléments de comparaison même si, la plupart du temps, la comparaison en elle-même

est restée très superficielle. Le jury félicite les quelques candidats qui ont fourni un travail de comparaison poussé et pertinent.

L'introduction est une étape essentielle du devoir qui doit permettre d'introduire le sujet mais aussi de l'explicitier et de le délimiter précisément. Elle permet de poser la problématique et d'annoncer le plan du devoir ; la réponse à la problématique sera apportée dans la conclusion. Ainsi, le jury s'attendait à ce que les candidats discutent (i) de la nature et de la fonction des fluides circulants, (ii) de l'organisation des systèmes circulatoires et de la structure des vaisseaux, (iii) des modalités de mise en circulation de ces fluides et (iv) du contrôle de la circulation.

Peu de candidats se sont livrés à des hors-sujets (photosynthèse ou respiration par exemple) ; cependant pour pouvoir traiter le sujet dans sa globalité et consacrer une place suffisante aux éléments de discussion et de comparaison, il est impératif d'identifier les éléments clés du sujet et de reléguer au second plan les aspects accessoires. Ainsi, même si le transport du dioxygène par l'hémoglobine était un point qui devait être abordé, il devait être peu développé. La majorité des candidats a abordé la nature et la fonction des fluides circulants mais bien souvent de manière superficielle et sans données chiffrées. La composition de la sève brute et de la sève élaborée est trop souvent restée assez vague. L'aspect comparatif était quasi inexistant dans une majorité des devoirs. Ainsi, on pouvait remarquer (i) que sèves et sang sont deux liquides contenant des espèces dissoutes mais que le sang, à la différence des sèves contient en sus des cellules ; (ii) que ces deux liquides permettent d'assurer la nutrition de l'organisme mais qu'en plus le sang joue un rôle dans la protection (le rôle immunitaire du sang n'est pas au programme, mais étant abordé au lycée par les candidats, il devrait être mentionné) ; (iii) que si le sang joue un rôle majeur dans le transport des gaz respiratoires et leur distribution au sein de l'organisme, la structure même des Angiospermes rend ce rôle facultatif pour les sèves ; (iv) que sèves et sang étant des fluides visqueux, leur transport peut être régi par la loi de Poiseuille. Certains candidats ont comparé sève brute et sang non oxygéné d'une part, et sève élaborée et sang oxygéné d'autre part. Cette comparaison, trop artificielle, n'est guère pertinente.

Le jury note que l'organisation des systèmes circulatoires a été globalement bien traitée par les candidats ; en revanche la structure même des différents types de vaisseaux est souvent absente ou mal maîtrisée. Il n'était pas pertinent de développer ici les étapes menant à la différenciation du xylème. L'aspect comparatif a, là aussi, été abordé de manière inégale selon les copies. De nombreux candidats ont évoqué le caractère fermé (système sanguin) ou ouvert (circulation des sèves) de ces systèmes circulatoires qui était à mettre en relation avec les mécanismes permettant la mise en mouvement de ces fluides ; quelques-uns ont souligné l'organisation globale du système sous forme d'un réseau ramifié et hiérarchisé permettant de répondre aux contraintes de la diffusion imposées par la loi de Fick ; seule une poignée d'entre eux s'est intéressée à la comparaison de la structure des vaisseaux.

La question de la mise en mouvement des fluides a été abordée par l'ensemble des candidats mais de manière assez hétérogène. En effet, si la structure du cœur a été largement développée, son fonctionnement a le plus souvent été survolé, alors qu'il s'agissait d'un point essentiel notamment pour envisager dans un second temps les problématiques de contrôle. Là encore, il est important que les candidats identifient les éléments essentiels, devant absolument être développés, au moment où ils construisent leur plan. Les deux moteurs de la circulation des sèves ont été présentés par la majorité des candidats mais bien peu d'entre eux précisent l'importance relative de l'un par rapport à l'autre ou sont capables d'expliquer clairement et simplement les phénomènes physiques dont ils découlent. Ainsi, les notions de potentiel hydrique et d'évaporation sont essentielles pour parler de l'ascension de la sève brute mais les forces capillaires sont également importantes ; de même la sève élaborée circule selon un gradient décroissant de pression hydrostatique mais contre un gradient de pression osmotique

(selon le modèle de Münch), circulation dépendante de celle de la sève brute. Enfin, la circulation de la sève brute commence strictement au moment où la sève est formée, c'est-à-dire dans le xylème. L'absorption racinaire ne permet pas en elle-même la formation de la sève brute, elle y contribue, certes, mais bien en amont. La sève brute n'est pas véhiculée par voie symplasmique ou apoplasmique dans la racine comme de trop nombreuses copies ont pu l'indiquer, elle n'est tout simplement pas encore formée.

Le dernier volet du sujet concernait le contrôle de la circulation, il a été abordé dans environ 75% des copies. Ce contrôle pouvait affecter deux paramètres fondamentaux que sont le débit du fluide circulant et la distribution de ce même fluide dans le réseau de vaisseaux ; cette distinction a rarement été présentée de manière explicite par les candidats. Le contrôle de la circulation sanguine a été abordé par une majorité des candidats, même si le volet moléculaire est souvent resté superficiel. En revanche, le contrôle de la circulation des sèves a souvent été omis, sauf pour les quelques devoirs ayant traité de l'ouverture et de la fermeture des stomates. On pouvait en conclure que chez les Angiospermes, le contrôle du débit et le contrôle de la distribution de la sève brute, assurés essentiellement par les stomates, sont indissociables compte-tenu de son mode de circulation ; quant à la sève élaborée, la distribution est essentiellement dépendante de la demande des différentes zones puits et le débit de la « force » de chacun des puits. De fait, l'analyse comparative du contrôle de la circulation n'a quasiment jamais été traitée dans les copies. On pouvait tout de même souligner les points suivants : chez les Angiospermes, les échanges entre la sève et les cellules environnantes (notamment pour la sève élaborée) sont responsables de la circulation de la sève alors que chez les Mammifères les échanges entre organes ne participent pas à la mise en circulation du sang, mais sont au contraire dépendants de la circulation (gradient de concentration de la loi de Fick) ; chez les Mammifères, le cœur contrôle le débit sanguin et le réseau vasculaire contrôle la distribution, ces deux paramètres peuvent donc être régulés indépendamment alors que chez les Angiospermes, débit et distribution dépendent de l'activité métabolique des organes et sont donc indissociables ; chez les deux groupes d'organismes, c'est l'état physiologique (lui-même sous influence des conditions environnementales) qui contrôle la circulation.

La conclusion doit faire ressortir les éléments importants du devoir et répondre à la problématique formulée en introduction. Ces points sont plus ou moins adroitement retrouvés dans la majeure partie des copies. En revanche, peu de conclusions comportent une véritable ouverture vers d'autres questions connexes. On pouvait par exemple ouvrir la comparaison à d'autres fluides circulants, à d'autres organismes que ceux évoqués dans le sujet, ou alors vers des applications médicales ou biotechnologiques, ou bien encore vers des considérations évolutives (en effet, les deux systèmes circulatoires présentent des fonctions partiellement analogues mais avec des structures et des modalités de fonctionnement profondément différentes).

La réelle difficulté du sujet résidait dans l'approche comparative de deux systèmes *a priori* fort différents. Le jury a apprécié que la majorité des candidats fasse cet effort de comparaison, même si l'exercice a été plus ou moins bien réussi. Il était également précisé dans le sujet que le candidat devait mettre en exergue « les limites d'une telle approche comparative ». Les quelques candidats l'ayant souligné dans leurs copies, l'ont bien souvent fait de manière indélicate, sans argumentation, sans nuance ni retenue. Certaines copies ont opportunément évoqué la notion de convergence fonctionnelle.

La discussion devait s'appuyer sur des illustrations choisies et pertinentes vis-à-vis du sujet à traiter. Le jury regrette que les candidats n'attachent pas plus de soin, d'importance et de rigueur à ces illustrations, et notamment aux légendes et aux échelles ; la pertinence des illustrations doit également être questionnée (réaliser un dessin artistique de cœur est certes intéressant mais proposer un schéma

illustrant son fonctionnement l'est encore plus ; proposer un dessin de xylème et de phloème sans s'interroger sur la position relative de la membrane plasmique et de la paroi dans les deux cas est inexact et donc inutile).

La biologie étant une science expérimentale et démonstrative, un sujet de synthèse de ce type ne peut être traité d'une façon purement dogmatique. Le jury s'attendait à ce que les copies présentent quelques mises en évidence expérimentales ; il a été très déçu que la très grande majorité en soit totalement dépourvue.

Enfin, le jury tient à souligner un certain nombre d'informations erronées rencontrées dans beaucoup de copies :

- Les phrases finalistes du type « Afin d'avoir un développement optimal, ces organismes ont dû évoluer ... », « L'évolution a donc sélectionné pour eux, des systèmes de circulation ... » sont à proscrire.
- Chaque fait ou affirmation doit être nuancé au risque de devenir faux dans le cas général. Ainsi, le diamètre du xylème et du phloème ne varie pas sensiblement entre le jour et la nuit et il n'est en aucun cas contrôlé ; les stomates ne sont pas toujours fermés la nuit (cas des plantes de type CAM).
- Ce ne sont ni le collagène ni les cellules musculaires lisses qui confèrent leur élasticité aux vaisseaux sanguins mais l'élastine ; dans le même ordre d'idée, l'élasticité du collagène n'est pas plus importante que celle de l'élastine.
- Un composé est dissous (et non dissout) ; on ne parle pas de circulation nerveuse mais de communication nerveuse.
- La myoglobine n'est pas une protéine plasmatique.

---

### **Analyse de documents :**

- **Remarques générales sur l'étude de documents proposée**

L'étude de documents comprenait 22 questions portant sur 19 figures et s'appuyait sur des données du programme.

Les 12 premières questions ont été traitées par plus de 90% des candidats. Les questions 13 à 16 ont été abordées par environ 60% des candidats, les questions 17 et 18 par moins de la moitié et les questions 19 à 22 par moins du tiers des candidats. Indépendamment de leur position en fin de sujet, ceci s'explique également par un réel saut de difficulté entre la question 16 et 17 et surtout au-delà de la question 18. La qualité de l'analyse et de l'interprétation de chaque expérience ainsi que le nombre de questions traitées ont été fortement discriminants.

- **Conseils généraux :**

- **les réponses doivent être concises** : il est notamment inutile d'introduire chaque expérience par une description du protocole ou du type de représentation graphique adopté.

- il apparaît très clairement que la majorité des candidats ignore comment décrire une expérience témoin : la simple mention « l'actine sert de témoin » par exemple question 2 n'apporte aucune information utile et ne démontre pas que son intérêt a été compris. Il faut à la fois **décrire le but de l'expérience témoin et analyser ses résultats** (pour l'exemple de la figure 2 : on détecte pour chaque

piste la quantité d'actine présente dans l'échantillon ; *in vivo* la quantité d'actine ne varie pas d'une condition à l'autre ; dans cette expérience, l'intensité des bandes révélant la présence d'actine est similaire d'un puits à l'autre, donc la charge en protéines a été identique dans tous les puits ; toute différence d'intensité entre deux pistes pour la protéine CYP2D6 est donc due à une différence de quantité de cette protéine *in vivo*).

- l'analyse d'une figure doit **dépasser le stade de la simple description** (ex. pour la figure 3A : « la bande est plus intense pour l'échantillon ultra-rapide que pour l'échantillon rapide » ne suffit pas : l'information à mettre en lumière est que la quantité d'ARNm codant CYP2D6 est plus élevée chez les individus ultra-rapides que chez les individus rapides).

Par ailleurs, une stratégie consistant à donner seulement quelques mots de description pour chaque figure proposée en fin de sujet, sans l'analyser en profondeur et sans proposer d'interprétation, mais dans l'espoir de gagner quelques points est peu productive et plutôt mal perçue par le jury.

Lors du commentaire des résultats expérimentaux, nous recommandons donc aux candidats de suivre le schéma classique suivant : **(1) analyse des résultats, (2) interprétation des résultats, (3) conclusions** (notamment s'il y a plusieurs figures) *et éventuellement* **(4) énoncé d'hypothèses explicatives**.

- lorsque les figures présentent plusieurs panneaux, il est indispensable que les candidats précisent à chaque fois le panneau analysé (par exemple figure 11 : il fallait préciser si l'analyse provenait de l'observation des micrographies ou de la lecture des histogrammes) ; par ailleurs, **l'ensemble des données d'une figure doit être analysé** : l'exploitation des résultats expérimentaux doit être méthodique, de manière à en extraire la totalité des informations, démarche indispensable pour parvenir à la compréhension complète des phénomènes, souvent complexes, étudiés dans ce type de sujet.

- le jury tient à féliciter les candidats qui, cette année, ont été nombreux à **analyser les données d'un point de vue quantitatif** et non seulement qualitatif (par exemple, de nombreux candidats ont quantifié la taille des myocardes présentés figure 10A) ; de plus, les barres d'erreur sont bien interprétées (attention à ne pas confondre le fait que les *différences* ne sont pas significatives avec le fait que les *résultats* ne sont pas significatifs) ; néanmoins, plutôt que de simplement rappeler les valeurs numériques obtenues dans chaque condition, il est plus judicieux d'évoquer les différences quantitatives entre deux conditions par des ratios (ex. fig.7A : entre 4 et 12 mois, la concentration en angiotensine II est environ *7 fois plus élevée* chez les souris SH que chez les souris WT). De même, lorsqu'une figure présente l'évolution d'un paramètre au cours du temps, sa cinétique doit être décrite et analysée dans son intégralité (une description complète de la figure 9A doit préciser que le 12-HETE entraîne une augmentation *rapide* et *transitoire* de la concentration en calcium intracellulaire, et non pas seulement « une augmentation »).

- même lorsque cela n'est pas explicitement demandé, il est attendu des candidats qu'ils **comparent entre eux d'une part les résultats obtenus par différentes expériences, et d'autre part les résultats expérimentaux aux données de l'énoncé**. De même, il est attendu que les candidats soulignent clairement que telle expérience permet de trancher entre telle et telle hypothèses formulées précédemment au cours du devoir.

- il est absolument indispensable pour des étudiants engagés dans des études scientifiques **de réfléchir et d'envisager, pour chaque résultat, les différentes interprétations possibles** (par exemple : les résultats de la figure 11, obtenus sur les souris SH, suggéraient indifféremment que (i) l'hypertension

artérielle et/ou la forte concentration en AngII démontrées figure 7 entraînai(en)t une hypertrophie des cardiomyocytes et une modification de la composition de la matrice extracellulaire / ou (ii) à l'inverse que ces modifications cytologiques pouvaient être à l'origine de la forte concentration en AngII/ de l'hypertension artérielle observée chez ces souris).

- comme il a déjà été remarqué les années précédentes, de nombreux candidats sur-interprètent certains résultats expérimentaux, déduisant des **relations de cause à effet** à partir de simples **corrélations**. Ainsi, par exemple, la figure 7A met seulement en évidence une corrélation entre l'hypertension artérielle et l'augmentation de la concentration en AngII chez les souris SH.

- les données indiquées dans le texte du sujet doivent **servir d'acquis** pour l'interprétation des expériences : ainsi, la figure 14 ne démontrait pas que le candesartan inhibait bien le récepteur AngR ; au contraire, c'est parce qu'il était dit que cette drogue était un inhibiteur d'AngR que, de la diminution de la phosphorylation de ERK en présence de candesartan lors d'un stress mécanique, l'on pouvait conclure que AngR était indispensable à la transduction de ce type de signal.

- L'énoncé du sujet est volontairement concis, épargnant au candidat de longues phases de lecture. Chaque phrase du sujet est donc très riche en informations et doit être lue avec attention. Les **données indiquées dans le texte** (même au tout début du sujet) **peuvent être utilisées ou réinvesties** pour répondre à n'importe quelle question (notamment les questions demandant de réaliser un bilan).

- l'**écriture** doit être **soignée** de manière à être déchiffrable par les correcteurs qui, malgré leurs efforts, ne parviennent pas toujours à comprendre ce que les candidats ont écrit, ce qui est bien évidemment fortement pénalisant. De même, il est fortement recommandé de préférer des phrases courtes mais claires, à des phrases longues comportant de nombreuses propositions subordonnées qui deviennent bien souvent incompréhensibles.

- **Bilan détaillé**

Le sujet avait pour thème général l'hypertension artérielle (HTA). La première partie s'intéressait à des médicaments anti-hypertenseurs, la deuxième au rôle de l'angiotensine II dans l'HTA puis la troisième aux conséquences de l'HTA sur le cœur.

La question 1 ne posait pas de difficulté. Il était attendu une comparaison chiffrée (ratios approximatifs) entre les différentes conditions ainsi que plusieurs hypothèses pertinentes expliquant des différences d'activité enzymatique. On pouvait évoquer des quantités d'enzyme différentes (et éventuellement suggérer différents mécanismes : modification de la transcription, de la traduction, ou de la dégradation de la protéine), des quantités d'activateur ou d'inhibiteur différentes, ou encore des protéines de séquence différente (l'énoncé évoquant le polymorphisme du gène) présentant des propriétés catalytiques différentes. Il semble utile de rappeler ici que les propriétés catalytiques d'une enzyme ne se limitent pas à son affinité pour le substrat.

La question 2 a été traitée par l'ensemble des candidats mais souvent de manière trop superficielle. De manière inquiétante, certains candidats ne semblent pas avoir compris la technique d'immunodétection sur membrane ou *western blot* : les techniques de base de biochimie et biologie moléculaire doivent impérativement être maîtrisées pour espérer pouvoir réussir ce type d'exercice. Le contrôle constitué par la révélation de l'actine n'a quasiment jamais été analysé. Il fallait analyser méthodiquement les panels B et C, en notant bien que la bande A correspond à la taille attendue pour la protéine (information indiquée dans la légende). Cette protéine est absente chez les métaboliseurs lents, et de

plus en plus concentrée des métaboliseurs intermédiaires aux métaboliseurs ultra-rapides. On retrouve le même patron avec l'anticorps N°2. Cet anticorps détecte en revanche une protéine supplémentaire, migrant plus loin donc de plus petite taille : d'après le panneau A, on pouvait supposer que cette protéine est tronquée du côté C-terminal par rapport à la protéine de taille attendue. Il était alors légitime d'attendre une ou deux hypothèses moléculaires pouvant expliquer la présence de cette protéine chez les métaboliseurs lents et intermédiaires : allèle comportant un codon stop précoce par rapport à l'allèle majoritaire, ou codant une protéine sujette à un clivage protéolytique. Les métaboliseurs lents ne possèdent que cette protéine ; les intermédiaires les deux types, et les rapides seulement la protéine complète. Etant données les différences d'activité enzymatique entre ces trois types d'individus, on pouvait en déduire que la forme courte de la protéine est très certainement moins active que la forme complète.

A l'issue de cette analyse, il était possible de faire le bilan en s'appuyant sur le polymorphisme du gène (hypothèse d'un premier allèle codant une protéine complète et pleinement active et d'un second allèle codant une protéine de plus petite taille et moins active). Les métaboliseurs lents, homozygotes pour l'allèle codant la protéine la moins active, et les métaboliseurs intermédiaires, hétérozygotes (50% d'enzyme pleinement active seulement), seraient incapables de métaboliser efficacement le médicament, dont l'effet se prolongerait dans le temps, entraînant une hypotension. Les métaboliseurs ultra-rapides possèderaient uniquement l'enzyme complète, comme les métaboliseurs rapides, mais en quantité supérieure, expliquant une dégradation très rapide du médicament et donc l'absence d'effet thérapeutique.

La figure 3 permettait de déterminer la cause de cette différence de concentration en enzyme chez les métaboliseurs rapides et ultra-rapides. Là encore, le jury déplore l'absence d'exploitation des contrôles, GAPDH et albumine. De manière surprenante, un certain nombre de candidats a affirmé ne pas détecter la présence d'ARNm ou d'ADN correspondant à la séquence de CYP2D6 ; la quantité en est plus faible que pour les échantillons ultra-rapides, mais non nulle ! L'expérience d'hybridation *in situ* n'a pas posé de problème et a été correctement interprétée, même si l'étape d'analyse a souvent été peu rigoureuse voire totalement omise. Seuls quelques candidats n'ont pas remarqué que l'hybridation était réalisée avec une sonde d'ADN mettant en évidence des variations dans le nombre de séquences du gène CYP2D6 et non une modification de son expression.

La question 4 permettait de déterminer les enzymes responsables du métabolisme de la terfénadine dans l'organisme. Les trois expériences permettaient d'affirmer que CYP3A4 est impliquée. Néanmoins la comparaison des résultats des expériences A et B, et ceux issus de l'expérience C démontrent que d'autres enzymes hépatiques possèdent le même substrat, interprétation qui a échappé à nombre de candidats. Certains ont mal compris l'échelle temporelle en abscisse : il s'agit du temps de sortie des fractions de HPLC et non du temps nécessaire à l'enzyme pour former les différents produits. Un certain nombre de candidats a comparé la quantité de métabolites formée par l'enzyme CYP3A4 recombinante purifiée et par l'explant de foie. Cette comparaison n'était pas pertinente car à aucun moment il n'était précisé que le médicament est incubé dans les deux cas avec la même quantité d'enzyme. En revanche, excepté M2, la proportion des différents métabolites formés est similaire : cette observation, qui conforte le fait que dans le foie, CYP3A4 métabolise effectivement la terfénadine, n'a jamais été réalisée par les candidats, dont l'analyse est trop souvent restée incomplète. La description de la figure C devait impérativement inclure la condition « astemizole » : l'anticorps anti-CYP3A4 n'ayant quasiment aucun effet sur la transformation de ce médicament, le candidat pouvait conclure que l'effet obtenu sur les autres molécules est bien spécifique de CYP3A4, et que la simple présence de cet anticorps n'est pas susceptible d'inhiber la dégradation des médicaments. L'anticorps à  $200 \mu\text{L.mL}^{-1}$  inhibe vraisemblablement totalement CYP3A4 car on ne détecte plus

aucune transformation de la testostérone. Comprendre quel est le paramètre de l'expérience contrôlé par ce type d'expérience témoin constitue une difficulté importante pour la grande majorité des candidats, qui en ont déduit le plus souvent que la testostérone est bien un substrat de CYP3A4. Or cette information, qui est une donnée de l'énoncé, doit être considérée comme acquise, contrairement à l'efficacité de l'inhibition par l'anticorps, qu'on ne connaît pas *a priori* et qui importe pour l'analyse des résultats. A la concentration de  $200 \mu\text{L}\cdot\text{mL}^{-1}$  d'anticorps, plus de 30% de terféndine est encore convertie en M3. On pouvait donc en déduire que ce médicament est transformé en M3 par une/d'autre(s) enzyme(s) hépatique(s), contrairement à la testostérone.

La question 5 permettait de mettre en évidence une inhibition de la dégradation de la terféndine par le mibefradil. Elle a été dans l'ensemble assez bien traitée. Seuls certains candidats ont considéré, à tort, les différences de concentration en M3 comme significatives, malgré le chevauchement des barres d'erreur. En revanche, une très faible proportion des candidats ayant conclu à la fois à une baisse du métabolisme de la terféndine et à un maintien de la concentration en M3 a soulevé le paradoxe que cette information soulevait. En effet M3 est le métabolite majoritaire issu de la transformation de la terféndine. On aurait donc pu s'attendre à ce que sa concentration s'effondre. Pour résoudre ce paradoxe, on pouvait faire l'hypothèse que même si le mibefradil inhibe l'activité de CYP3A4, d'autres enzymes, mises en évidence dans la figure précédente, sont toujours capables de transformer des molécules de terféndine en M3. Nous rappelons donc ici qu'il est capital de toujours comparer les résultats issus d'une figure à ceux des figures précédentes ainsi qu'aux données de l'énoncé. La molécule responsable de l'effet cardiotoxique est la terféndine dont le pic de concentration est corrélé à la modification de l'électrocardiogramme. Malheureusement, trop peu de candidats ont pris soin d'envisager toutes les hypothèses possibles et d'expliquer notamment pourquoi ni M3, ni le mibefradil ne pouvaient être incriminés.

La question 6 s'appuyait sur des notions de chimie et d'enzymologie simples. La démonstration attendue en a) n'a que très rarement été menée de manière correcte et rigoureuse, même si le résultat final a souvent été obtenu. En effet il fallait invoquer la conservation de la matière mais également expliquer qu'à l'équilibre, la concentration en substrat libre est égale dans les deux compartiments ; les volumes des deux compartiments étant égaux, les quantités de matière de terféndine libre dans le compartiment 1 et dans le compartiment 2 sont égales. Il est décevant que tous les éléments d'un raisonnement aussi simple ne soient pas retrouvés dans une plus grande proportion de copies ; une épreuve de biologie doit être traitée de manière aussi rigoureuse qu'une autre épreuve scientifique. Le mécanisme d'inhibition compétitive a été mis en évidence sans difficulté par les candidats, même si là encore, le contrôle réalisé avec l'astemizole (connu pour n'avoir aucune interaction avec CYP3A4), n'a jamais été exploité, au détriment de la note des candidats.

La question 7 demandait explicitement que le plus grand nombre des données présentées jusque-là soient résumé en un schéma. On peut donc déplorer qu'aucune donnée chiffrée n'ait été jugée digne de figurer dans ce bilan (il était pourtant important d'avoir une idée de l'augmentation de la concentration en terféndine entre les deux conditions). De même, un certain nombre de candidats ayant pourtant évoqué ces éléments dans leurs réponses précédentes ont omis de mentionner le métabolite M2 (ou l'ont à tort attribué à l'enzyme CYP3A4), l'existence d'autres enzymes capables de métaboliser la terféndine, ou encore l'effet anti-allergique de M3.

La question 8 permettait de caractériser les souris SH. L'analyse des documents ainsi que leur interprétation ont été trop souvent incomplètes. Il fallait décrire les différences de concentration en AngII de manière précise au cours du temps (même concentration à la naissance, augmentation dès le premier mois, rapide jusqu'au 4<sup>ème</sup> puis plus lente jusqu'au 12<sup>ème</sup> mois, âge auquel les souris SH

présentent une concentration en AngII 7 fois plus élevée que les souris WT). La description de la figure B a été encore moins complète. Il était à noter (i) que la pression artérielle mesurée chez les deux types de souris oscille entre deux valeurs (pression diastolique et pression systolique, deux grandeurs dont dépend la pression artérielle moyenne) ; (ii) qu'à l'âge de 4 mois, ces deux valeurs de pression et donc celle de la pression artérielle moyenne sont plus élevées chez les souris SH (pression systolique environ 1,3 fois plus élevée), conformément aux données de l'énoncé ; (iii) que le candesartan entraîne chez les deux types de souris une chute rapide de la pression artérielle ; (iv) que la différence entre les souris SH et les souris WT s'estompe au bout de 2,5 min (pression diastolique égale, pression systolique encore un peu plus élevée chez les SH). Conformément avec le but annoncé de l'étude, l'ensemble de ces données suggère très fortement un lien entre AngII et HTA, étant donné qu'à 4 mois les souris SH présentent à la fois une concentration en AngII très élevée et une HTA (ce type même de lien entre les données expérimentales et l'énoncé est très rare dans les copies). De même, les résultats obtenus en présence de candesartan suggèrent que le récepteur AngR possède un effet hypertenseur chez les deux types de souris ; l'hypertension artérielle des souris SH serait donc peut-être due à leur trop forte concentration en AngII. Cette hypothèse simple a trop rarement été émise par les candidats.

La question 9 a également souvent été traitée de manière lacunaire. La figure 8 a bien été comprise, sauf le contrôle 12LOX-Inh : on observe que AngII comme 12-HETE provoquent une vasoconstriction ; on peut alors supposer que l'effet d'AngII passe par la production de 12-HETE. Cette hypothèse est testée en co-incubant les cellules avec de l'AngII et avec un inhibiteur de la 12LOX : l'effet vasoconstricteur est quasiment entièrement inhibé (passage de 22% à 5% de constriction). Le témoin « cellules traitées uniquement avec 12LOX-Inh » permet de vérifier que la diminution de la constriction observée précédemment n'est pas simplement due à l'addition d'un effet constricteur de l'AngII avec un fort effet vasodilatateur de 12LOX-Inh en lui-même (indépendamment de la voie AngII/AngR/12LOX/12-HETE). La très faible vasodilatation observée en présence de 12LOX-Inh seul, démontre que cette molécule n'a pas, en elle-même, le pouvoir d'augmenter le diamètre de l'artériole : par conséquent, l'expérience AngII + 12LOX-Inh montre sans ambiguïté que, en l'absence de production de 12-HETE, AngII perd son effet vasoconstricteur.

De la même façon, la quasi-totalité des étudiants est parvenue à la bonne conclusion de la figure 9, à savoir que le 12-HETE stimule l'ouverture des canaux  $Ca_L$ , mais sans que l'analyse et l'interprétation soient suffisamment explicitées. Il fallait expliquer que toute émission de photons traduit une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium et que l'ajout de digitonine (un détergent perméabilisant la membrane plasmique, et permettant donc l'entrée de calcium dans la cellule) permet de créer une telle augmentation et donc démontre le bon fonctionnement de l'aequorine. En absence de canaux  $Ca_L$ , le 12-HETE ne permet plus d'augmentation rapide et transitoire de la concentration intracellulaire en calcium ; en revanche la digitonine induit un très fort signal, démontrant que l'absence de signal lors de la stimulation par le 12-HETE est bien due à l'absence de ces canaux et non à un problème expérimental.

La question 10 proposait d'expliquer l'HTA chez les souris SH grâce aux données issues des 3 figures précédentes. La très grande majorité des candidats a correctement résumé ces données, en exposant qu'une forte concentration en AngII entraîne une forte production de 12-HETE, donc une ouverture importante des canaux  $Ca_L$  de la membrane plasmique des cellules musculaires lisses vasculaires, entraînant leur contraction et par conséquent une réduction du diamètre artériolaire. Néanmoins, très peu ont ensuite fait l'effort de démontrer réellement en quoi cette vasoconstriction entraîne une hausse de la pression artérielle. Il fallait évoquer la loi de Poiseuille pour relier cette diminution de rayon à une augmentation de la résistance à l'écoulement dans chaque segment contractile et donc une

augmentation de la résistance périphérique totale, puis la loi de Darcy (même si le nom de la loi n'était pas requis) pour faire le lien entre résistance périphérique totale et pression artérielle.

La question 11 reposait en partie sur l'analyse de photographies et micrographies. Leur analyse a été tout à fait satisfaisante, un grand nombre de candidats ayant fait l'effort de quantifier la longueur ou l'épaisseur des myocards entiers et de leurs ventricules. Les résultats numériques étant fournis sous forme d'histogramme, il était attendu que les candidats caractérisent approximativement les rapports ou % d'augmentation entre les conditions WT et SH. Il est regrettable que seul un nombre infime de candidats ait remarqué l'information supplémentaire contenue dans le panneau B par rapport au panneau A : la masse du myocarde étant rapportée à la masse corporelle, le panneau B permettait d'éliminer une des hypothèses pouvant expliquer les résultats présentés en A, à savoir une croissance globalement plus importante des souris SH. Il est également surprenant qu'aucun candidat n'ait fait remarquer que les résultats des panneaux C, D, et E étaient en partie attendus, en ce sens, que chez les Mammifères le ventricule gauche est plus développé que le ventricule droit.

La question 12 requérait également une analyse de micrographies. Celle du panneau A a souvent porté uniquement sur la surface des cellules, alors qu'une observation minutieuse permettait également de comparer la taille des espaces intercellulaires et le nombre de cellules. Le panneau B permettait de confirmer ces analyses d'image par des valeurs chiffrées. Après analyse de ces deux panneaux, le jury s'attendait à ce que les candidats fassent le lien entre cette hypertrophie des cardiomyocytes et celle du ventricule gauche démontrée dans la figure précédente (qui aurait pu être due de manière alternative à un plus grand nombre de cardiomyocytes) : peu de candidats ont fait ce lien.

Le panneau C permettait d'analyser le contenu et la répartition du collagène au sein du myocarde et de conclure que les souris SH présentent une très forte quantité de collagène entre les cardiomyocytes par rapport aux souris WT. Outre la quantification de ces différences, le panneau D permettait d'écarter l'hypothèse d'une augmentation globale de la synthèse protéique en dosant le collagène par rapport à la quantité totale en protéines, information négligée par la totalité des candidats.

Il était explicitement demandé en b) plusieurs hypothèses pouvant expliquer l'effet du candesartan ; la très grande majorité des candidats n'en a proposé qu'une, démontrant des difficultés à envisager plusieurs mécanismes pouvant expliquer une même observation. Le candesartan permettant une restauration partielle de la taille des cardiomyocytes et du contenu du ventricule en collagène, on peut supposer (i) que AngII, en excès chez les souris SH, se fixe sur le récepteur AngR en surface des cardiomyocytes, induisant directement une hypertrophie cellulaire et un enrichissement de la matrice extracellulaire en collagène, ou alors (ii) que l'HTA provoquée par l'excès d'AngII est responsable des effets observés sur le myocarde ; et qu'un retour à la normale de la pression artérielle grâce au candesartan (cf. figure 7) permet de supprimer ces effets.

Un candidat désireux d'expliquer l'ensemble des données aurait pu chercher à interpréter la restauration partielle du phénotype par le candesartan : efficacité trop faible de l'inhibiteur, traitement trop court, ou encore un phénotype en partie dû à une autre cause que l'activation d'AngR.

La question 12c consistait à expliciter le lien de cause à effet entre ces modifications cytologiques du myocarde et une défaillance de la fonction cardiaque : les réponses attendues devaient donc proposer une hypothèse mécanistique vraisemblable liant ces deux effets. La plupart des réponses a été trop vague, l'explication évoquée le plus souvent étant une « fatigue » du myocarde, sans qu'elle soit reliée à une augmentation du contenu en collagène ou à l'hypertrophie des cellules. On pouvait pourtant supposer une perte d'élasticité du ventricule gauche due à l'enrichissement du tissu en collagène, ou

une modification néfaste des propriétés contractiles des cardiomyocytes liée à leur hypertrophie (modification de l'organisation des sarcomères et protéines associées).

La question 13 faisait directement appel à des connaissances théoriques sur le fonctionnement du système cardio-vasculaire. Cette question a été traitée par seulement 2/3 environ des candidats, et bien souvent la réponse était très imprécise. La relation  $P_{art} = RPT \cdot DC + P_{VC}$  avec RPT la résistance périphérique totale a souvent été correctement énoncée. En revanche, trop peu de candidats ont justifié que  $RPT = R_a + R_s + R_{VC}$  par le fait que dans le modèle proposé, les segments vasculaires (aorte, circulation systémique et veine cave) sont en série. Le lien avec la constriction aortique était apporté par l'énoncé de la loi de Poiseuille, souvent utilisée, mais là encore de manière imprécise : il fallait préciser que la loi était appliquée à l'aorte, d'où l'expression de la résistance aortique  $R_a = (8\eta l) / (\pi r^4)$  avec  $\eta$  la viscosité du sang,  $l$  la longueur de l'aorte et  $r$  son rayon. Après constriction,  $r' < r$  donc  $R_a' > R_a$ , d'où  $P_{art}' > P_{art}$  (si l'on suppose que les termes de l'équation autres que  $R_a$  sont inchangés).

La question 14 permettait de juger du recul des candidats sur les modèles utilisés en biologie et sans doute également de leur intérêt pour ce genre de questionnements, fondamentaux pour tout scientifique (en effet, une proportion non négligeable de candidats ayant traité les questions 13 et 15 n'a pas fourni de réponse à la question 14). Le raisonnement devait porter sur le but des expériences, à savoir, étudier les effets de l'HTA sur le cœur. A ce titre, certaines réponses ont été peu pertinentes puisqu'elles ont évoqué la nature murine des deux modèles (ne permettant effectivement pas de transposer directement les conclusions chez l'Homme, mais la question ne portait pas sur cet aspect). Certains candidats ont évoqué à juste titre qu'il est nécessaire d'éviter autant que possible les actes chirurgicaux sur les animaux. Une piste de réflexion possible concernait la nature de la mutation affectant les souris SH, inconnue d'après l'énoncé ; on ne peut donc pas être certain que les effets observés sur le myocarde sont uniquement dus à l'HTA. Il était possible d'aller plus loin encore en émettant l'hypothèse que AngII pourrait avoir un effet direct sur le cœur, empêchant là encore de n'examiner que l'effet d'une HTA ; dans ces conditions, la constriction aortique paraissait plus appropriée.

La question 15 consistait en l'analyse et l'interprétation de la figure 13 afin de caractériser l'effet de la constriction aortique sur le cœur. Les résultats permettaient de conclure que ce modèle et celui des souris SH présentent un phénotype similaire, conclusion simple trop rarement trouvée dans les copies. De même, AngR semble là aussi impliqué dans la modification phénotypique du myocarde car l'effet est inhibé en présence de candesartan.

L'accent était délibérément mis dans la question-même sur un des résultats *a priori* surprenant de cette figure, qui était le premier élément faisant suspecter que l'activation de AngR n'est peut-être pas canonique. En effet, on pouvait penser qu'un inhibiteur de la synthèse d'AngII aurait le même effet que le candesartan. Or la restauration du phénotype n'est que partielle avec cet inhibiteur. Cette observation a été réalisée par un grand nombre de candidats ; un plus petit nombre a proposé une explication possible, mais qui s'est avérée le plus souvent pertinente (existence d'une autre voie de biosynthèse d'AngII ; inhibition de sa synthèse mais il en reste en circulation). Cependant, l'hypothèse d'une activation d'AngR due à un autre mécanisme que la fixation d'AngII a été rare (on pouvait par exemple évoquer l'existence d'un autre ligand activateur induit lors de la constriction aortique), alors que parfaitement logique.

La question 16, traitant de la figure 14, permettait d'obtenir d'autres indices allant dans le sens de cette hypothèse (et là encore, la formulation de la question mettait l'accent sur les conditions dont l'analyse et l'interprétation étaient les plus importantes pour la suite). Il était explicitement demandé d'expliquer

le but de l'expérience contrôle (transfection par un plasmide ne codant pas AngR) : une bonne partie des candidats ayant répondu à cette question a compris qu'il s'agissait de vérifier les effets éventuels dus au seul acte de transfection des cellules, indépendamment de l'expression du récepteur. Ces effets sont nuls, le niveau de ERK phosphorylé des cellules COS-contrôles est insensible à AngII.

Lors de l'analyse de cette figure, on a pu noter à maintes reprises une absence de rigueur dans le vocabulaire employé : trop nombreux sont les candidats qui parlent d'augmentation de l'« expression » de P-ERK ; or, l'énoncé explique qu'on mesure par ce western-blot la quantité de ERK phosphorylée, et la légende précise que la quantité totale de ERK est équivalente dans chaque puits, donc il s'agit d'une modification du niveau de phosphorylation de la protéine, et non de l'expression du gène.

De plus, l'analyse aurait gagné à être plus méthodique et extensive, de nombreux candidats ayant seulement survolé quelques-unes des conditions testées et étant donc passés à côté d'informations capitales pour la suite du sujet. Par ailleurs, l'exploitation de cette figure s'est bien trop souvent limitée à la phase d'analyse, sans qu'il ne soit proposé d'interprétation et encore moins de conclusion. Nous rappelons ici combien il est contre-productif de bâcler ainsi l'exploitation d'une figure (dont les interprétations et conclusions sont le plus souvent capitales pour comprendre la suite et progresser dans le sujet) puis de passer à la suivante, même lorsque le temps manque. Par ailleurs, pour faciliter la lecture et la correction de ce type de figures (présentant de nombreuses conditions), il est recommandé de préciser à chaque étape quel est le puits analysé (numéro du puits ou conditions expérimentales exactes).

La question 17 demandait d'analyser le même type d'expérience, cette fois-ci menée sur des cellules soumises à un stress mécanique, typique d'une situation d'HTA. Une analyse rigoureuse de la figure était nécessaire pour pouvoir conclure que le stress mécanique, à lui seul et en l'absence d'AngII, est capable d'activer AngR. Peu de candidats sont arrivés à cette conclusion et très peu d'entre eux ont proposé des hypothèses mécanistiques pouvant expliquer l'activation d'AngR par le stress mécanique.

La question 18 permettait d'étudier le mécanisme d'activation d'AngR en étudiant sa conformation par la méthode dite « d'accessibilité des cystéines ». Peu de candidats ayant traité cette question ont analysé en profondeur les résultats présentés dans la figure 17A.

On pouvait en déduire que le MTSEA (via sa fixation potentielle à 2 cystéines de AngR – données de l'énoncé) inhibe la liaison de AngII à AngR avec un effet dose-dépendant et temps-dépendant. La fixation du MTSEA au sein de la poche d'accès à AngII pourrait empêcher la fixation d'AngII sur AngR soit par encombrement stérique, soit par répulsion électrostatique (le MTSEA est chargé positivement).

La question 19 reposait sur l'analyse de l'effet du MTSEA sur l'interaction entre AngII et AngR par l'utilisation de la représentation de Scatchard. Pour guider les candidats dans leur analyse, la question a), préliminaire, permettait d'établir l'équation des droites présentées dans la figure 17B.

Si une majorité de candidats a obtenu une expression correcte de  $K_D$ , seule une infime partie d'entre eux a été en mesure de mener la démonstration dans son intégralité. Il est regrettable qu'une question sans difficulté apparente, dont les étapes du raisonnement sont décomposées dans la dite question et faisant intervenir des notions de bases de biochimie ne soit pas mieux traitée ; ceci au détriment des candidats qui, de fait, ne pouvaient répondre à la deuxième partie de la question.

Partant de l'équation de cette fonction affine, il était possible d'analyser le coefficient directeur des deux droites et leur ordonnée à l'origine :

- que ce soit en présence ou en absence de MTSEA, la pente des droites de la figure 17B reste inchangée, l'affinité entre AngR et AngII n'est donc pas affectée par la présence de MTSEA.
- en revanche, l'ordonnée à l'origine diminuant lors de l'ajout de MTSEA (réponse dose-dépendante), la quantité de sites de fixation disponibles pour AngII sur AngR diminue.

En conclusion, la liaison covalente du MTSEA à une ou plusieurs cystéines empêche l'accès d'AngII à son site de liaison sur AngR.

La question 20 permettait de tester le rôle des deux cystéines potentiellement accessibles sur l'inhibition de la liaison AngII-AngR par le MTSEA. Quelques candidats ont proposé une analyse juste de cette figure, à savoir que seule la mutation C76A lève l'effet inhibiteur du MTSEA sur la fixation d'AngII à AngR (la mutation C289A n'ayant aucun effet par rapport au WT). En revanche ils ne sont qu'une poignée à avoir proposé une interprétation fouillée reprenant les données de l'énoncé pour mettre en lumière les résultats obtenus. Ainsi, C76 semble essentielle à l'inhibition : elle est donc accessible au MTSEA et par conséquent au contact du solvant. C289 ne semble pas réagir avec le MTSEA : elle ne serait donc pas accessible ou alors sa réaction n'aurait aucun impact sur la liaison d'AngII avec AngR.

La question 21 permettait de faire le lien entre l'activation du récepteur AngR par le stress mécanique et sa conformation, étudiée par la méthode « d'accessibilité des cystéines ». Elle nécessitait une analyse approfondie de chaque condition permettant de confirmer des résultats déjà présentés dans les figures précédentes et de conclure que le stress mécanique permet d'activer AngR via un changement de conformation (activation inhibée par le candesartan). Bien peu de candidats se sont confrontés à cette question, et parmi eux, seuls quelques-uns ont été jusqu'à proposer un mécanisme d'action étayé.

La question 22 permettait, au travers de la figure 19, de faire la synthèse des informations obtenues dans les expériences précédentes et de proposer un modèle expliquant les effets de l'HTA sur le cœur. Moins de 15 candidats au total y sont parvenus. On pouvait proposer le modèle suivant : 1. L'HTA augmente le stress mécanique des cardiomyocytes, ce stress entraînant une activation de AngR (indépendante de la présence d'AngII). 2. AngR activé induit une cascade de signalisation intracellulaire (avec notamment la phosphorylation de ERK). 3. Ceci aboutit à une hypertrophie des cellules, une hypersécrétion de collagène (notamment au niveau du ventricule gauche), entraînant une augmentation du rapport masse cardiaque/masse corporelle.