

LE RÔLE CLÉ DES VIRUS À L'ORIGINE DE LA VIE

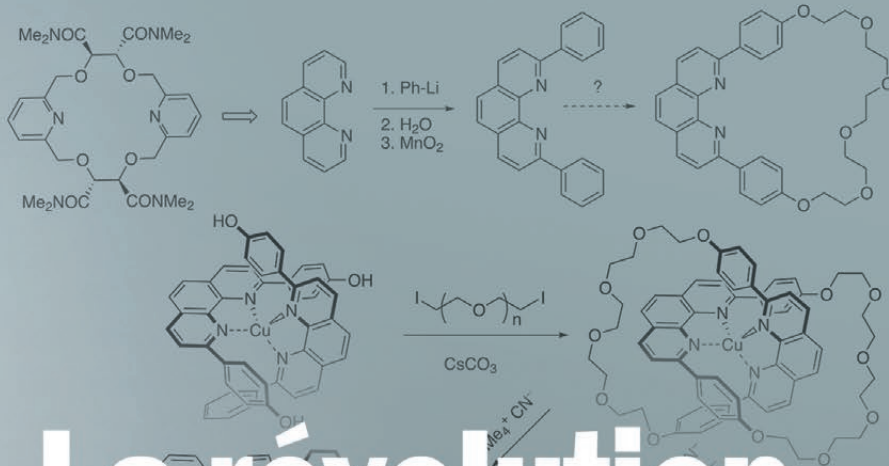
La Recherche

La Recherche

www.larecherche.fr

LA RÉVOLUTION DES MACHINES MOLÉCULAIRES

DOMI 7,40 € - BEL 7,40 € - LUX 7,40 € - ALL 8,20 € - ESP 7,40 € - ITA 7,40 € - POR 7,40 € - GR 7,40 € - ER 7,40 € - CAN 10,5 \$ - CHN 12,40 \$ - CAN - CH 12,40 \$ - MAR 65 DH - TUN 6,80 TND - MAYOTTE 6,80 € - TOM SURFACE 970 XPF - TOM AVION 1620 XPF



La révolution des MACHINES MOLÉCULAIRES

par Jean-Pierre Sauvage
Prix Nobel 2016

- NANOMUSCLE
- TRANSPORT DE MÉDICAMENTS
- MICROMOTEUR
- CHIRURGIEN-ROBOT
- ASCENSEUR NANOMÉTRIQUE...

MAI 2017



N° 523 - MAI 2017

ils ont participé à ce numéro



Richard P. Evershed

BIOGÉOCHIMISTE

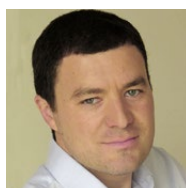
Précurseur dans le développement de méthodologies pour l'analyse de résidus organiques archéologiques, Richard Evershed, professeur en biogéochimie à l'université de Bristol, au Royaume-Uni, a développé un axe de recherche de l'étude des régimes alimentaires et de l'agriculture de nos ancêtres. Avec Nicola Temple, il a publié en 2016 *Sorting the Beef from the Bull: The Science of Food Fraud Forensics*, aux éditions Bloomsbury. ■



Michel Mitov

PHYSICIEN

Directeur de recherche au CNRS, Michel Mitov anime l'équipe « Cristaux liquides » du Centre d'élaboration de matériaux et d'études structurales de Toulouse. Son travail porte sur les cristaux liquides torsadés et leurs propriétés optiques et biomimétiques. Son dernier ouvrage est *Matière sensible*, paru au Seuil et chez Harvard University Press dans sa version américaine. ■



Fabien Gierski

NEUROPSYCHOLOGUE

Maître de conférences en neuropsychologie, Fabien Gierski exerce au sein du laboratoire Cognition santé socialisation de l'université de Reims Champagne-Ardenne. Son expertise porte sur l'étude des facteurs de vulnérabilité aux conduites addictives chez l'être humain. Son approche associe des techniques d'exploration cognitive et de personnalité ainsi que l'imagerie cérébrale. Il est membre du Réseau national de recherche en alcoologie. ■



Mickaël Naassila

NEUROBIOLOGISTE

Professeur de physiologie, Mickaël Naassila est chercheur sur l'addiction à l'alcool depuis vingt ans. Son expertise porte sur l'étude des bases neurobiologiques de l'addiction et la recherche de nouveaux traitements. Il a été le coordinateur du projet européen AlcoBinge visant à étudier l'impact du binge drinking sur le cerveau. Il est président de la Société française d'alcoologie et dirige le Réseau national de recherche en alcoologie. ■



Denis Legrand

SISMOLOGUE

Chercheur en sismologie volcanique à l'Université nationale autonome du Mexique, à Mexico, où il enseigne également la géophysique, Denis Legrand effectue des missions de terrain en Amérique latine (Bolivie, Équateur, Chili, Mexique) et en Europe (Italie) pour enregistrer des séismes tectoniques et volcaniques, et les analyser. Il a passé sa thèse à l'Institut de physique du globe de Strasbourg. ■



Barbara Nozière

PHYSICO-CHIMISTE

Barbara Nozière étudie les réactions et la physico-chimie des composés organiques dans l'atmosphère, des aspects fondamentaux aux mesures de terrain. Chargée de recherche au CNRS, elle travaille à l'Institut de recherches sur la catalyse et l'environnement de Lyon (Ircelyon), d'où elle dirige un projet franco-américain sur la formation des nuages, principaux agents du refroidissement de l'atmosphère. ■



Jean-François Lutz

CHIMISTE

Pionnier dans le domaine des polymères synthétiques à séquences contrôlées, Jean-François Lutz est directeur de recherche à l'Institut Charles-Sadron du CNRS, à Strasbourg. Ses travaux ont été récompensés par de nombreuses distinctions, notamment par le Conseil européen de la recherche (ERC). Il est aussi listé depuis 2015 par l'agence Thomson Reuters dans le classement des scientifiques les plus influents du monde. ■



Sylvain Pichetti

ÉCONOMISTE DE LA SANTÉ

Titulaire d'un doctorat ès sciences économiques, Sylvain Pichetti travaille à l'Institut de recherche et de documentation en économie de la santé. Il y mène des recherches sur les problématiques de la qualité et de l'efficience de la prescription médicamenteuse et sur l'accessibilité financière aux soins courants et préventifs des personnes en situation de handicap. ■



Olivier Pierrefiche

NEUROBIOLOGISTE

Professeur de neurosciences et chercheur sur l'addiction à l'alcool depuis quinze ans, Olivier Pierrefiche mène des travaux chez le rongeur pour

mieux comprendre les effets de l'alcool sur l'activité électrique des neurones pendant la maturation du cerveau : de la vie intra-utérine à l'adolescence. Il est membre du conseil d'administration de l'association SAF France, pour la prévention du syndrome d'alcoolisation fœtale. ■



Martine Regert

ARCHÉOCHIMISTE

Titulaire d'une agrégation de chimie, d'un doctorat en archéologie et environnement et d'une HDR de chimie, Martine

Regert, directrice de recherche au laboratoire Culture et environnement, Préhistoire, Antiquité, Moyen Âge de l'université Nice-Sophia-Antipolis, développe des recherches sur l'exploitation des substances naturelles par les populations préhistoriques. ■

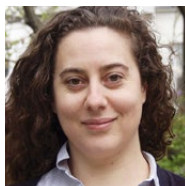


Mélanie Roffet-Salque

ARCHÉOCHIMISTE

Titulaire d'un doctorat en chimie portant sur l'exploitation laitière au Néolithique, Mélanie Roffet-Salque s'intéresse à l'exploitation

des ressources naturelles par les hommes préhistoriques et les interactions avec leur environnement grâce à l'application de méthodes analytiques. Elle est actuellement chercheuse postdoctorale à l'université de Bristol, au Royaume-Uni. ■



Agnès Vernet

JOURNALISTE

Dotée d'une formation initiale en biologie moléculaire, Agnès Vernet est journaliste scientifique depuis dix ans. Après avoir travaillé pour

la presse médicale, elle s'est spécialisée dans les biotechnologies et couvre désormais tous les champs des sciences de la vie, avec une curiosité particulière pour la paléobiologie, l'écologie et l'évolution. Elle anime également un compte Twitter, @Mme_agnes. ■



en association avec **La Recherche**

Les Rencontres Scientifiques Colas

Conférence-débat

le mardi 23 mai 2017

de 18h00 à 19h30

animée par **Sylvain Guilbaud**
journaliste à La Recherche

“De la théorie de la relativité générale à la géolocalisation”

avec

Alexandre LE TIEC

Astrophysicien à l'Observatoire de Paris et chargé de recherche au CNRS

et

Antoine de LATOUR

Ingénieur à l'European GNSS agency, impliqué dans le projet européen Galileo de positionnement par satellites

Il y a un siècle, Albert Einstein formulait la théorie de la relativité générale, qui a donné naissance à une toute nouvelle vision de l'Univers. Cette description a été confirmée par de nombreuses observations, comme la détection des ondes gravitationnelles annoncée en 2016. Comment la relativité générale décrit-elle le cosmos ? Parmi les applications de cette théorie dans la vie courante, la géolocalisation est souvent mise en avant. Comment fonctionne le positionnement par satellites ? Que va apporter le système Galileo qui est mis en place au niveau européen ?

Inscription obligatoire avant le 12 mai 2017 :
<http://www.rscolas.com>

Lieu : Campus Scientifique et Technique Colas
4, rue Jean Mermoz
78114 Magny-les-Hameaux

*Une navette sera à votre disposition à 16h45 au départ du Siège de Colas
7, place René Clair - 92100 Boulogne-Billancourt
M° Porte de S^t-Cloud
(Navette stationnée avenue Félix d'Hérelle)*

Neurosciences

Avec la biture express, la mémoire est en détresse

Le « binge drinking », ou consommation massive et rapide d'alcool, affecte le cerveau des adolescents. Des études chez l'homme et le rongeur en révèlent les mécanismes.

Fabien Gierski, neuropsychologue, **Mickaël Naassila** et **Olivier Pierrefiche**, neurobiologistes

Repères

■ La consommation d'alcool altère le cerveau des adolescents et des jeunes adultes, différemment selon que les personnes sont des buveurs dits « sociaux » ou des adeptes de la « biture express ».

■ Le binge drinking est associé à une atteinte de la substance blanche (le câblage des neurones) accompagnée d'une altération de la mémoire à moyen terme.

■ Chez le rongeur, il altère à long terme le fonctionnement d'un récepteur synaptique essentiel à la mémoire.



nebitureexpress de temps en temps ne laisse pas de traces! Cette affirmation, recueillie auprès de collégiens et de

lycéens lors d'interventions menées dans des établissements scolaires, a été le point de départ de nos recherches sur le « binge drinking ». Aussi appelée « biture express », cette pratique consiste à boire des quantités importantes d'alcool en un temps record pour atteindre l'ivresse. Ce comportement très populaire chez les adolescents et les jeunes adultes n'est pas aussi inoffensif qu'ils le croient. Car, même si tous les neurones sont en place dès la naissance, le cerveau ne termine sa maturation qu'autour de 20-25 ans et reste particulièrement vulnérable pendant cette période. Mais quels sont les dommages spécifiques de la biture express par rapport à d'autres modes de consommation d'alcool? Combien de bitures express faut-il pour perturber la mémoire? Pendant combien de temps les capacités d'apprentissage restent-elles altérées? Quels sont les mécanismes cellulaires mis à mal dans les neurones à ce moment-là?

Pour répondre à ces questions, la communauté scientifique internationale s'est mobilisée et a lancé des programmes d'études sur le binge drinking. C'est dans ce cadre que nous avons monté et réalisé le projet européen AlcoBinge, dans lequel nous avons combiné des approches

chez l'homme et chez le rongeur. Nos expériences chez l'homme ont consisté à quantifier les atteintes cérébrales des binge drinkers comparativement aux buveurs dits « sociaux ». Nous voulions ainsi déterminer si le fait de boire de l'alcool selon la modalité de binge drinking entraîne des modifications notables et distinctes de celles induites par le seul fait de boire de l'alcool.

Pour identifier les binge drinkers, nous avons calculé un score prenant en compte la vitesse de consommation et la fréquence des ivresses. En effet, nous pensons que les dangers du binge drinking viendraient non seulement de la quantité d'alcool absorbé, mais aussi de la vitesse d'ingestion, et donc de la vitesse à laquelle le pic d'alcoolémie est atteint. En mesurant ce score auprès de 3 695 étudiants consommateurs d'alcool qui ont répondu volontairement à notre questionnaire, nous avons établi que les binge drinkers représentaient 40 % des garçons et 16 % des filles de notre échantillon.

Nous avons ensuite fait passer une IRM (imagerie par résonance magnétique) à une partie de nos sujets, séparés en deux groupes : les binge drinkers et les « buveurs sociaux ». Puis nous avons analysé l'état de la substance blanche – câblage par lequel circule l'influx nerveux – et de la substance grise – corps cellulaires des neurones qui engendrent cet influx nerveux. Les résultats d'imagerie sont saisissants. Ils révèlent que les binge drinkers ont des atteintes spécifiques de la substance blanche comparativement aux buveurs sociaux. Plus le score de binge



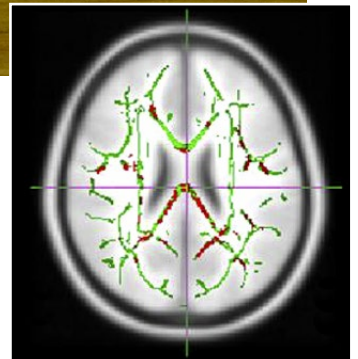
est important chez les garçons, plus la substance blanche est atteinte (1). Pire: ces atteintes sont associées à des performances réduites lors de tests de mémoire spatiale.

Nos analyses en cours indiquent par ailleurs une perte plus grande de substance grise dans le groupe des binge drinkers que dans celui des buveurs sociaux. Nos résultats indiquent aussi des différences importantes entre les filles et les garçons. L'hippocampe, structure cérébrale impliquée dans l'encodage des nouveaux souvenirs et des apprentissages, semble ainsi plus touché chez les filles.

LA PLASTICITÉ SYNAPTIQUE ALTÉRÉE

Mais quels sont les mécanismes cellulaires affectés par l'alcool lorsque le cerveau n'est pas encore mature? Comment la mémoire est-elle altérée? Avant de nous intéresser aux effets du binge drinking pendant l'adolescence, nous avons étudié, chez le rongeur, un stade plus précoce du développement du cerveau: la vie intra-utérine. Cela nous a permis de découvrir que l'alcool perturbe de façon très spécifique une propriété cellulaire essentielle à la mémoire et aux apprentissages: la plasticité synaptique.

Cette dernière traduit la capacité des synapses (*) à moduler la force (ou le poids synaptique) du lien qui unit deux neurones, ce qui leur permet de se réarranger entre eux et de créer de nouveaux circuits cérébraux de manière à encoder les nouveaux apprentissages. C'est cette plasticité synaptique qui nous permet d'enregistrer de nouvelles informations et donc d'apprendre. Comment? Grâce à deux mécanismes incontournables: la « potentialisation à long terme » (PLT), correspondant à une augmentation durable du poids synaptique entre deux neurones, et la « dépression à long terme » (DLT), correspondant à une diminution durable du poids synaptique. Ces deux mécanismes interviennent au niveau des synapses. En temps normal, la PLT se met en place si les synapses du neurone excitateur – celui qui envoie l'information vers le neurone cible – libère une quantité suffisante de neurotransmetteurs excitateurs, en l'occurrence des molécules de glutamate. À la suite de quoi ces molécules activent le neurone cible en se fixant à un récepteur membranaire particulier: le NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate). Il se forme alors entre les deux neurones une connexion plus forte et pérenne. La dépression à long terme correspond au processus inverse. ●●●



▲ Cet IRM montre les zones de la substance blanche qui sont spécifiquement affectées chez les binge drinkers (en rouge), et celles que binge drinkers et buveurs dits « sociaux » ont en commun (en vert).

(*) Une synapse est le point de jonction entre deux neurones par lequel transite l'information neuronale.



3 695
ÉTUDIANTS

**ONT PARTICIPÉ À
L'ÉTUDE ALCOBINGE.**

**Les binge drinkers
représentaient 40 % des
garçons et 16 % des filles
de cet échantillon.**

••• Or, pour la première fois, nous avons mis en évidence que l'alcool perturbe la DLT en ciblant les récepteurs NMDA. Pour le prouver, nous avons dans un premier temps évalué la plasticité synaptique des neurones de l'hippocampe de rats qui avaient été exposés à l'alcool pendant leur vie intra-utérine. Nous avons donc donné à boire à des rates pendant leur gestation une solution alcoolisée à 10 % (une consommation équivalente à huit à dix verres d'alcool par jour chez la femme). Puis nous avons mesuré la plasticité synaptique de leur progéniture ayant atteint l'âge adolescent, une étape essentielle de maturation du cerveau. En pratique, nous avons enregistré l'activité électrique des neurones dans des tranches de l'hippocampe de ces ratons pour étudier les signaux correspondants à la PLT et à la DLT. Il était connu que la PLT était diminuée dans ce modèle animal, mais on ignorait tout de la DLT, qui participe autant au codage des apprentissages. Or nos expériences ont révélé un dérèglement de la DLT chez ces rats par rapport à celles des rongeurs témoins, non soumis à une alcoolisation in utero. Cela signalait un déficit encore inconnu dans les processus cellulaires des apprentissages de ces ratons (2).

Où se situe ce dérèglement ? Au niveau du récepteur NMDA. De fait, en bloquant ce récepteur à l'aide d'une molécule inhibitrice, nous avons constaté que la DLT devenait anormale. Plus précisément, nous avons bloqué successivement différentes sous-unités protéiques composant la structure de ce récepteur NMDA. Résultat : seule l'une d'entre elles, la protéine GluN2B, est responsable de l'anomalie de DLT. Pour le confirmer, nous avons mesuré le niveau d'expression

de cette protéine dans les tranches d'hippocampe et nous avons constaté une nette augmentation après alcoolisation in utero. Cette modification n'est pas anodine puisque la présence de cette sous-unité GluN2B en trop grande quantité dans la composition du récepteur NMDA influence les propriétés électriques de ce dernier et donc modifie le signal de plasticité synaptique. Grâce à des analyses comportementales, nous avons montré que cette anomalie provoque chez nos rats des déficits d'apprentissage et de mémorisation à long terme.

CONSÉQUENCES DURABLES

Qu'en est-il du binge drinking pendant l'adolescence ? Ce mode de consommation cible-t-il les mêmes mécanismes cellulaires ? Nous avons montré que oui. Pour le prouver, nous avons exposé des rats adolescents à seulement deux bitures express, suffisamment espacées pour que les rats reviennent à une alcoolémie nulle avant la seconde exposition. Ce protocole présente l'avantage de reproduire deux ivresses espacées de 24 heures avec des niveaux d'alcoolémie rencontrés chez des jeunes admis en urgence dans les hôpitaux après des soirées bien « arrosées ». Le taux d'alcool dans le sang du rat atteignait ainsi deux grammes par litre. Puis nous avons enregistré la plasticité synaptique dans des tranches d'hippocampe 24 heures et 48 heures après les deux ivresses express. Nous avons ainsi mis en évidence que les effets délétères du binge drinking commencent 24 heures après les deux prises d'alcool. À ce moment-là, nous avons mesuré une diminution de la DLT qui, de manière inquiétante, est totalement supprimée après un délai de quarante-huit heures (3).

En d'autres termes, les animaux avaient totalement perdu l'un des deux principaux signaux de plasticité synaptique qui participe au codage des apprentissages. Des études complémentaires ont révélé une perturbation dans le fonctionnement de la sous-unité GluN2B du récepteur NMDA, comme lors d'une alcoolisation in utero. En suivant dans le temps nos animaux, nous avons établi que l'absence de cette plasticité de type DLT persistait pendant au moins cinq jours. Sachant que l'adolescence dure seulement un mois chez ces rongeurs qui ont une espérance de vie de deux ans environ, ce résultat

5 À 7 VERRES EN DEUX HEURES

Le « binge drinking » a été défini par l'Institut américain sur l'abus d'alcool et l'alcoolisme comme un taux d'alcoolémie de 0,8 gramme par litre atteint en deux heures, ce qui correspond à environ cinq à sept verres. Pour se représenter ce mode de consommation, un verre standard servi dans un bar, de n'importe quelle boisson alcoolisée (vin, spiritueux, bière, champagne...) contient 10 grammes d'éthanol pur qui se répartissent dans l'ensemble des compartiments liquidiens du corps, soit 60 % de notre masse corporelle (50 % chez les filles). Toutefois, les verres servis à la maison ou pendant des soirées privées ne sont pas souvent « standards ». Ainsi, il n'est pas rare de constater que certains jeunes consomment deux, voire trois fois ces seuils (dix à quinze verres en deux heures), transformant la recherche de l'ivresse rapide en coma éthylique.

tat suggère que le binge drinking a des effets néfastes durables et cela après seulement deux épisodes d'intoxication alcoolique.

Afin de démontrer un lien entre ces mécanismes cellulaires perturbés et les capacités d'apprentissage, nous avons complété l'étude en mettant les animaux dans des conditions d'apprentissage faisant intervenir la DLT : l'analyse de la nouveauté. Ce test se fonde sur la curiosité naturelle de l'animal pour ce qui l'entoure. Il s'agit de familiariser un animal à deux objets A et B en les disposant à l'intérieur de son enceinte. Puis, une fois l'animal familiarisé avec les objets, on remplace l'un d'eux par un nouvel objet C et on mesure le temps que va passer l'animal à explorer C. Un animal sain étant familiarisé aux objets A et B passera plus de temps à explorer l'objet C puisqu'il ne le connaît pas. En d'autres termes, il le reconnaîtra comme « nouveau » (il a donc mémorisé A et B). Or, les animaux soumis à deux binges et ne présentant plus de DLT ne passaient pas assez de temps sur C. Ce qui signifie que l'absence de DLT a bien perturbé l'apprentissage de A et B, à tel point qu'ils ne pouvaient pas considérer C comme nouveau.

Dans une dernière expérience, nous avons reproduit les effets des deux intoxications éthyliques sans aucun recours à l'alcool. À la place, nous avons administré à deux reprises de la kétamine qui, comme l'alcool, bloque le récepteur NMDA, démontrant ainsi clairement que l'alcool perturbe la mémoire en bloquant spécifiquement ce récepteur.

Plus inquiétant encore, la consommation rapide d'alcool pendant l'adolescence semble augmenter la vulnérabilité à l'addiction à l'âge adulte. C'est ce que nous avons montré en exposant des rats à plusieurs épisodes de binge drinking pendant leur adolescence, à savoir une fois par jour pendant deux jours (2 jours « on ») intercalés avec deux jours sans alcool (2 jours « off ») pour un total de huit expositions. Nous les avons ensuite laissés grandir jusqu'à l'âge adulte sans les mettre en présence d'alcool. Finalement, nous n'avons fait que reproduire huit week-ends d'intégration chez les étudiants, ces fameuses journées prétextes à des bitures express. Une fois adulte, nous avons soumis ces animaux à différents tests comportementaux pour mesurer leurs réactions lorsqu'ils étaient de nouveau en présence d'alcool. Résultat : les animaux exposés à plusieurs épisodes de binge drinking à l'adolescence consom-

ment spontanément plus d'alcool à l'âge adulte que leurs congénères non exposés au binge drinking à l'adolescence. Et même lorsqu'ils ont le choix avec de l'eau, ces rats préfèrent consommer de l'alcool. Ils présentent en outre des signes d'anxiété supérieurs aux rongeurs témoins (4).

De cette étude, il ressort qu'une consommation d'alcool sous forme de binge drinking pendant l'adolescence semble laisser des « traces » au sein du cerveau qui incitent les sujets à consommer plus facilement de l'alcool une fois adulte et qui de plus, perturbent le contrôle de l'humeur en les rendant plus anxieux. Nous avons également observé que la ré-exposition des animaux à l'alcool est moins efficace à activer les neurones du noyau accumbens, structure impliquée dans les effets plaisants de l'alcool. Cela suggère que ces rats ont besoin de consommer plus d'alcool pour stimuler suffisamment ce « centre du plaisir ». Une étude récente chez l'homme a confirmé une plus forte anxiété des femmes adultes (mais pas des hommes) ayant pratiqué la biture express à l'adolescence.

RISQUE D'ADDICTION PLUS ÉLEVÉ

Ces données sont alarmantes. Elles tendent toutes vers la même conclusion : une exposition à l'alcool pendant la vie intra-utérine ou à l'adolescence entraîne des dommages importants des capacités d'apprentissage avec une cible commune au niveau des neurones : la sous-unité GluN2B du récepteur NMDA. Contrairement à ce que déclarent beaucoup de jeunes, le binge drinking pendant l'adolescence laisse des traces à court et à long terme. Il rend ainsi plus vulnérable à l'addiction alcoolique à l'âge adulte et inflige des dégâts au système de la mémoire bien plus longtemps que la durée nécessaire à l'élimination de l'alcool de l'organisme. Enfin et pour aller plus loin, il nous paraît aujourd'hui essentiel de mieux comprendre la différence de sensibilité entre les garçons et les filles. Cela est d'autant plus important que ces dernières rattrapent les garçons en termes de niveau et de mode de consommation en adoptant de plus en plus le binge drinking. ■

(1) K.W. Smith *et al.*, *Addict Biol.*, doi: 10.1111/adb.12332, 2015.

(2) B. Silvestre de Ferron *et al.*, *Hippocampus*, 25, 912, 2015.

(3) B. Silvestre de Ferron *et al.*, *Int J Neuropsychopharmacol*, 6, 19(1), 2015.

(4) S. Alaux-Cantin *et al.*, *Neuropharmacology*, 67, 521, 2013.

Pour en savoir plus

- <https://grap.u-picardie.fr>
- <http://alcobinge.crihan.fr>
- <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/5965>