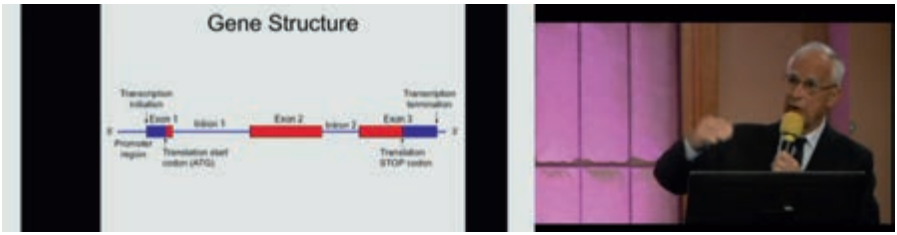
Les Journées nationales 2019

Les 15, 16 et 17 novembre derniers se sont tenues nos Journées nationales de formation. Un réel succès! Davantage de stands et fournisseurs et des conférences de grande qualité. Voici les résumés sous formes de prises de notes différemment rédigées selon l'auteur. Rendez-vous l'année prochaine aux 13, 14 et 15 novembre 2020 pour nos prochaines Journées nationales !

Biologie et éthique

Pierre CORVOL
Président de l'Académie des Sciences



Une nouvelle loi de bioéthique est actuellement discutée par les parlementaires et doit être mise au vote début 2020. La bioéthique exprime le retentissement direct des nouvelles connaissances scientifiques sur la société.

Après quelques rappels sur l'ADN et la structure des gènes, l'exposé montre les avancées apportées par la technique du CRISPR-Cas9 et ses implications éthiques.

Lire et comprendre le génome

Depuis 2003 et le premier séquençage complet du génome humain, les tests se sont perfectionnés et démocratisés et permet l'accès au génome personnel pour quelques gènes choisis à faible coût.

Une offre de service existe aujourd'hui avec des tests de prédiction pour 10 maladies génétiques (Alzeihmer, Parkinson…) or de nombreuses maladies sont polygéniques et donc non prédictibles actuellement.

Ces tests génétiques développés dans le cadre du diagnostic de maladies rares (souvent non rencontrées par le médecin et dont le diagnostic est difficile) ont pour objectifs :

- permettre ou accompagner la conception par des diagnostics pré-conceptionnels, notamment des maladies récessives, préimplantatoire (DPI), prénatal ou post-natal (DPN) ;
- la thérapeutique par la recherche des mutations somatiques et germinales pour guider le traitement du cancer et réaliser une médecine de précision est envisageable grâce à l'adaptation du traitement (pharmacogénomique). ;
- d'autres usages: la génétique des populations, la paléogénétique et l'archéologie ;

- la police scientifique (fichier national des empreintes génétiques).

Les limites de ces techniques : distinguer les maladies rares, monogéniques des maladies polygéniques ; la découverte fortuite d'un variant pathogène autosomal dominant (2 - 4 %) ; la communication sur un gène délétère limitée aux seules affections traitables dans le cadre juridique et réglementaire (DPI, DPN).

Tests génétiques pour détection des porteurs sains d'allèles délétères

Le cas de la Sardaigne et la Sicile est évoqué : on y recommande un diagnostic préconceptionnel pour la beta thalassémie pour limiter les coûts sociétaux (avortements, soins).

L'extension de cette pratique à d'autres maladies est-elle possible ?

Le cas de la mucoviscidose ou la drépanocytose dont la prévalence en Europe est forte 8 à 12 cas sur 100.000 et la fréquence des hétérozygotes est forte (4%, soit 2 millions en France).

La nouvelle loi de bioéthique à l'étude n'a pas tranché, le risque eugénique étant jugé trop important.

Réécriture du génome, l'exemple de CRISPR-Cas9

CRISPR-Cas9 est issu d'un système de défense bactérien contre les ADN exogènes (une nucléase (ciseau moléculaire) qui découpe l'ADN sur une séquence précise). La nucléase est guidée par un ARN guide qui s'hybride à l'ADN à couper. Après cassure on utilise le système de réparation de la cellule, si la réparation est imparfaite, on obtient l'inactivation du gène. Si on ajoute un ADN recombinant traité avec le même kit (CRISPR-Cas9/ARN guide), on obtient le remplacement de la séquence. La séquence recombinante est un petit fragment ADN de 20 pdb. La technique est simple, rapide précise et peu chère, utilisable *in vivo* ou *in vitro* sur une plate-forme d'édition (virus, plasmide, nanoparticule).

- *Réécriture du génome végétal :*

La création dirigée d'espèces et de variétés nouvelles peut être envisagée, avec une variation génétique plus prédictible, sans éléments exogènes ajoutés (contrairement au OGM) car l'ADN ajouté ne permet qu'une activation ou inactivation de gène déjà présents. Ce procédé permet un gain de temps par rapport à la sélection variétale des mêmes mutants actifs ou inactifs, par exemple dans le cas de la création de vignes résistantes au mildiou et à l'oïdium par l'INRA, la technologie traditionnelle nécessite plus de 20 ans, le système CRISPR-Cas9 permet d'aboutir en 2 à 3 ans selon les estimations.

En Europe, les végétaux modifiés par CrispR-Cas9 est assimilés à des OGM et interdits par l'arrêt de la cour de justice européenne 25 Juillet 2018.

- *Réécriture du génome animal :*

On obtient des souris transgéniques en 1 mois contre 3 mois, ce qui représente un gain de temps

Des études ont été menées pour les xéno-transplantations avec l'élimination des rétrovirus chez le porc (62 gènes inactivés *in vitro*) et la modification des antigènes des cellules du porc (Science 2017).

Des problèmes d'éthique sont soulevés entre enjeux de société, finalité des études et respect du statut de l'animal, « être vivant, doué de sensibilité ».

Le cas du forçage génétique (gene drive) : la lutte contre la transmission de maladies humaines (paludisme, dengue…) permettrait l'utilisation de moustiques transgéniques stérilisants. CRISPR-Cas9 permet deux options : l'élimination de moustiques par stérilisation des femelles ou l'élimination du pathogène par inclusion d'un gène de résistance, c'est-à-dire la modification génétique d'une espèce de moustique sans son élimination. Cette solution soulève des questions éthiques et environnementales.

- *Thérapie génique chez l'homme :*

L'approche traditionnelle consiste en l'introduction de gènes exogènes dans les cellules (transgène) par rAAV (pas d'intégration) ou lentivirus (intégration au génome). Le ciblage de gènes par recombinaison homologue a un faible succès (1/100 à 1/1000 avec rAAV) et un risque important de mutagénèse par insertion. Premiers essais en 2000 sur différents troubles héréditaires du système immunitaire (Leucodystrophies, Hémophilie B, Dystrophies rétiniennes, Leucémies B, lymphomes…)

La réécriture du génome humain des cellules somatiques permettrait d'obtenir, une efficacité à 100%, sans mutagénèse insertionnelle avec un maintien de la correction sur le long terme et une régulation physiologique du gène corrigé.

Des études aux niveaux cellulaire, moléculaire sur des cellules somatiques, pluripotentes induites (cellules iPS) *in vitro* de la fonction et de la régulation des gènes ou du criblage *in vitro* de molécules sont possibles, car sans réglementation spécifique. On peut envisager le traitement de maladies par ciblage de cellules somatiques ou la correction directe et durable d'un gène en thérapie génique : ciblage ex vivo pour les hémopathies (b-thalassémie, drépanocytose), le HIV (inactivation de CCR5) ou les cancers, *in vivo* pour les rétinopathies (rétinite pigmentaire, dégénérescence rétinienne, Leibler).

La réglementation par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) est similaire à celle de la thérapie génique « conventionnelle ».

Thérapie génique sur les cellules germinales et embryon : envisagée en recherche fondamentale uniquement sur des gamètes, des progéniteurs ou des embryons surnuméraires par la transfection in vitro CRISPR du zygote puis la culture sans implantation chez la femme (stade blastocyste 7 jours) et destruction à l'issue de la recherche.

Les objectifs des recherches : l'étude du développement embryonnaire précoce et de la fonction des gènes impliqués (Genome editind reveals a role for OCT4 in human embryogenesis, Norah Fogarty et al, Nature 2017) ; l'amélioration des taux de réussite de la FIV et des mécanismes responsables d'infertilité et d'avortements précoces (10-45% des cas).

Les applications thérapeutiques potentielles : la correction de mutations à l'ori-

gine de maladies héréditaires dramatiques et l'absence de transmission à la descendance, en agissant sur des cellules germinales ou l'embryon au stade zygote. (Correction of a pathologenic gene mutation in human embryos, Ma Hong et al, Nature 2017).

Les risques : la réintroduction du gène déficient ou la mauvaise insertion du gène corrigé ; le clivage d'un seul des 2 brins d'ADN (mosaïcisme) et des perturbations systémiques du fait de la mutation. Les effets à long terme restent inconnus.

Aspects réglementaires - Loi de Bioéthique

Finalité: dégager un cadre qui concilie la libre pensée scientifique et le respect de la dignité des personnes et du bien commun.

La loi est révisée tous les 7 ans, la dernière 2011, avec comme principes cardinaux de la Loi actuelle : le respect de la dignité de la personne humaine ; l'intérêt de l'enfant ; la non commercialisation du corps humain et le principe de l'anonymat.

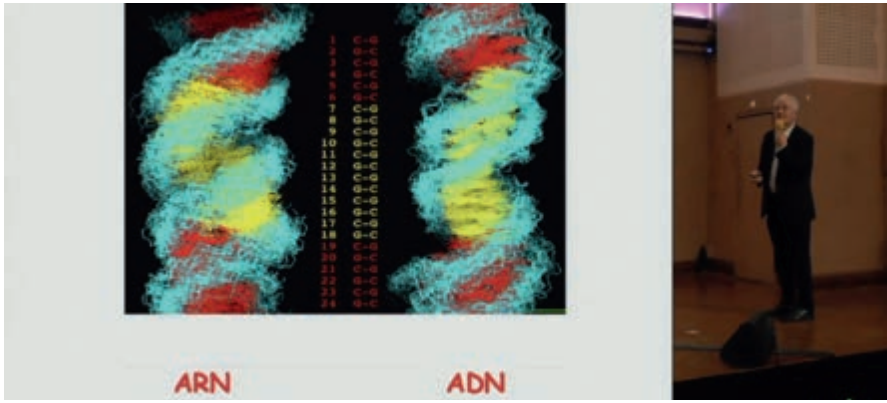
La loi de 1994 en France : « Aucune transformation ne peut être apportée aux caractères génétiques dans le but de modifier la descendance de la personne » (code civil). La création d'embryons transgéniques ou chimériques est interdite (code de la santé publique).

Réglementation actuelle :

- Est interdite toute intervention ayant pour but de faire naître un enfant génétiquement identique à une autre personne vivante ou décédée (code civil)
- Un embryon ne peut être conçu, ni constitué par clonage, ni utilisé, à des fins commerciales ou industrielles (2004)
- Est également interdite toute constitution par clonage d'un embryon humain à des fins thérapeutiques (2004)
- CCNE 2018 : autorise la recherche sur des embryons surnuméraires, à condition d'absence de transfert de l'embryon ; précise la création d'embryons transgéniques, chimériques et la limite temporelle au temps de culture de l'embryon.

L'ARN et nos génomes

Par Éric WESTHOF
Professeur émérite de biochimie structurale à l'université de Strasbourg



Il nous a tout d'abord été présenté les deux grandes familles de biopolymères d'acides nucléiques :

l' ADN

Molécule très stable du fait de la double hélice de nucléotides ; cette stabilité en fait une véritable molécule « mémoire ».

L'existence de la double hélice s'explique par la complémentarité de 4 bases azotées. Mais pourquoi la sélection de seulement 4 bases parmi la cinquantaine existante ?

Ce sont les seules qui forment un couple lié par des liaisons hydrogènes qui ont la même structure tridimensionnelle et surtout le même volume. De ce fait, la double hélice est régulière et confère la stabilité à la molécule d'ADN qui a été sélectionnée au cours de l'évolution.

L'ADN est également une conséquence de l'évolution des molécules d'ARN.

Les ARN

A l'opposé, ces molécules sont beaucoup moins stables du simple fait de la présence du groupement hydroxyle (-OH) sur le sucre des nucléotides.

Ce sont des molécules simple brin.

Les bases azotées ainsi libres peuvent agir entre elles : c'est une molécule qui prend donc des formes variées et labiles qui lui confèrent son rôle. La molécule présente des double-hélices ou des structures en épingle à cheveux.

Mais ces bases libres peuvent également interagir avec d'autres molécules.

Par exemple, le redéploiement et l'interaction avec les facteurs de transcription permettent le contrôle de l'expression des gènes en contrôlant la vitesse de la traduction.

La polymérase s'arrête lorsque l'ARN prémessager présente une structure en épingle à cheveux suivie d'une séquence riche en Uraciles.

Ce mécanisme est également très présent chez les virus et les bactéries et inhibe les traductions.

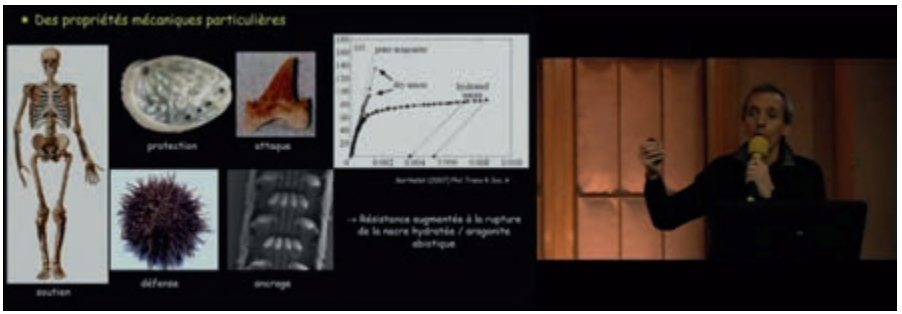
Cette interaction avec des ligands permet également le contrôle de la traduction.

Le ribosome se fixe sur une région accessible qui doit donc être linéaire simple brin, et non pas prise dans une double hélice. Un changement de configuration de l'ARN messager permet ainsi l'inhibition ou l'activation de sa traduction.

Enfin, c'est cette interaction avec des molécules et les reploiements qui permettent l'excision des introns de l'ARN prémessager. Seul 1,5% des bases azotées de l'ADN est transcrit en ARN messager, et l'épissage est alternatif : ceci explique les grandes variabilités de phénotypes tout en ayant quasiment les mêmes séquences d'ADN (cf variabilité chez les Primates)

Le cristal et le vivant

Par Karim BENZERARA
Directeur de recherche au CNRS à l'institut de minéralogie, de physique des matériaux et de cosmochimie.



État cristallin / Phase minérale

L'état cristallin (organisation géométrique des atomes, position fixe et déterminée des voisins) est un état très commun de la matière (flocon de neige, grain de sable, cristal de sel), mais tous les solides ne sont pas cristallisés (silice amorphe, pas d'organisation spécifique à grande échelle)). Il existe tous les intermédiaires

entre une organisation parfaitement cristalline et complètement amorphe, chaque état constitue une phase minérale.

Biominéral

Généralement on oppose le minéral et le vivant, mais une grande diversité d'êtres vivants forment une grande diversité de minéraux, ceci aboutit à la notion de biominéral. Un biominéral est un minéral formé par le vivant. En quoi ces minéraux sont-ils différents des minéraux purement chimiques. Les biominéraux recouvrent une grande diversité chimique avec des éléments majeurs, des éléments mineurs et des éléments trace.

Il y a une grande diversité de phases minérales formées par le vivant. Aujourd'hui de nombreuses disciplines s'intéressent à la formation de minéraux par le vivant (océanographie, sédimentologie, science des matériaux, médecine…...

Les biominéraux représentent une énorme masse de matière à la surface de la Terre. Si les microorganismes n'avaient pas formé d'immenses dépôts de biominéraux, la surface de la Terre ne serait pas telle que nous la connaissons aujourd'hui (craie des falaises d'Etretat, barrière de corail.

La biosphère influence donc les cycles biogéochimiques par la minéralisation.

Intérêt des biominéraux

Les biominéraux sont utilisés comme marqueurs de paléoenvironnements, avec par exemple l'équation reliant la température et l'écart de composition isotopique entre calcite et eau de mer.

T° eau de mer (°C) = 16,9 - 4,2 (δ^{18}O carbonate - δ^{18}O eau de mer)

Les biominéraux peuvent avoir des compositions chimiques très différentes de celles attendues au vu de leur environnement de formation. Une autre application est leur utilisation pour piéger certains éléments indésirables dans l'environnement.

Les biominéraux peuvent avoir des « morphologies » particulières. C'est une source d'inspiration pour la synthèse de nouveaux matériaux et fabriquer des structures allégées.

Différentes étapes de la formation d'un cristal :

Molécules en solution > Nucléation > Nucléus > Croissance > Cristal

Comment le vivant influence-t-il la formation des minéraux, celui-ci a une influence sur ces deux phases ?

Comment le vivant influence-t-il la nucléation :

- en modifiant la composition chimique de la solution de telle manière que la solubilité de la phase minérale est dépassée.
  $Ca^{2+} + HCO^{3-} <=> Ca\ CO_3 + H^+$ piégeage de protons = précipitation
  $Ca^{2+} + 2HCO^{3-} <=> Ca\ CO_3 + H_2O + CO_2$ Piégeage de CO_2 = précipitation
  Métabolisme (photosynthèse, uréolyse)
  Transport de Ca^{2+} dans un espace confiné.

- En diminuant la barrière d'activation qui limite la nucléation minérale => Nucléation très favorisée par certains substrats (certaines protéines, certains polysaccharides)
- Le vivant favorise la nucléation en produisant certains polymères. Par exemple, les polysaccharides sont essentiels dans les biofilms de stromatolithes, ou les matrices de collagène avant minéralisation par l'hydroxyapatite.
- En contrôlant la croissance, mais aussi en l'orientant. Des bactéries perçoivent le champ magnétique grâce à des cristaux de magnétite $Fe^{3}O_{4}$ dont la formation est contrôlée. Des filaments du cytosquelette alignent les magnétites.
- Morphologie particulière des magnétites dans les souches bactériennes. Ces bactéries forment plusieurs structures de magnétites avec différentes troncatures. Ainsi un hexa-octaédre tronqué est une signature bioénergétique.

Ainsi, ceci a amené les scientifiques a chercher des traces de vie sur Mars et sur des météorites martienne en explorant les minéraux à la recherche de magnétites à troncatures.

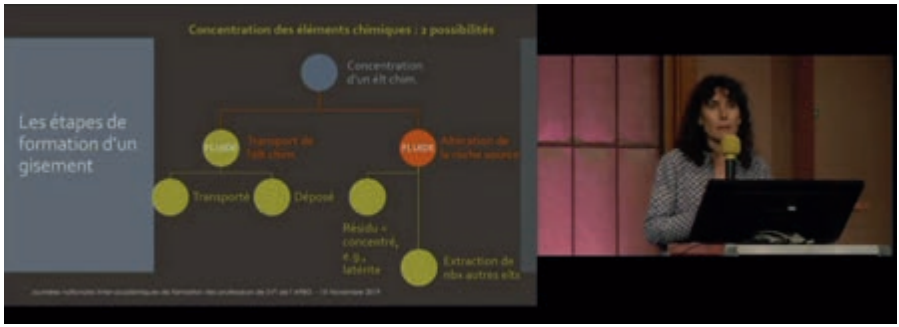
Les voies de recherche sont actuellement très nombreuses : formations bactériennes de phosphate de calcium, formation par le vivant de cristaux favorisant la fossilisation. On connait certaines bactéries associées à la formation de calculs rénaux.

A l'interface des sciences de la Terre et des sciences de la Vie, l'étude des biominéraux un avenir prometteur et de nombreuses applications à la clé

Pour visionner la conférence entière

Les ressources minérales

Par Alexandra COURTIN-NOMADE
Spécialisée en minéralogie environnementale en contextes miniers et industriels. Elle est professeur à l'université Paris-Sud (laboratoire GEOPS-UMR 8148).



Classification et formation des gisements

Madame Courtin-Nomade débute son exposé par quelques définitions et de la terminologie. Elle retrace l'historique des recherches en métallogénie et nomme les principaux scientifiques qui ont permis la compréhension de la mise en place des ressources minérales. Elle évoque les travaux fondateurs d'Agricola au 16ème siècle, ceux de De Launay qui au 19ème siècle a introduit pour la première fois la notion de métallogénie, puis ceux de Lindgren et plus récemment ceux de Stanton qui ont permis de classer les ressources minérales.

Parmi les nombreuses classifications existantes, on peut distinguer deux groupes de ressources minérales : celles dites précieuses (or, argent, diamant) et celles dites critiques (terres rares, groupe des platinoïdes, lithium).

Puis Madame Courtin-Nomade fait une présentation générale des principaux contextes géologiques des gisements et nous explique que les ressources minérales ont été formées par des processus géologiques souvent originaux ou exceptionnels, qui ne sont encore que partiellement compris. Elle précise que les zones minéralisées correspondent à des environnements géologiques plus diversifiés que les gisements d'hydrocarbures.

Elle différencie :

- les gisements magmatiques ;
- les gisements formés par des processus sédimentaires et de surface ;
- les gisements (mixtes) hydrothermaux et associés aux fluides de bassins.

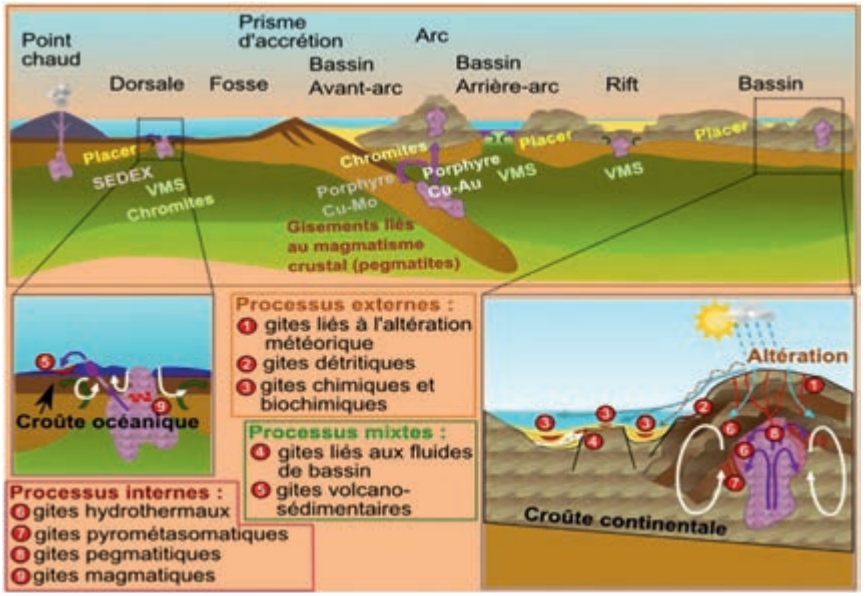


Figure : Les ressources minérales…en fonction des processus pétrogénétiques

L'exploration des ressources minières avance efficacement avec les progrès des connaissances géologiques et des techniques d'exploration.

Les ressources minérales, leurs utilisations et les disponibilités

Dans la deuxième partie de l'exposé, Madame Courtin-Nomade nous montre quelques exemples de ressources minérales, leurs utilisations ainsi que différents modèles de prédiction de la disponibilité des ressources

La classification des ressources minérales peut également se faire en fonction de l'utilisation du produit. Certains de ces minéraux constituent simplement des matières premières : ils disparaissent en servant de source d'éléments chimiques pour élaborer des produits finis, par fusion pour les verres ou par formation de nouvelles phases pour les céramiques, tuiles et briques, ciments, etc. D'autres ressources minérales, en revanche, vont se retrouver dans le produit fini, car ce sont les propriétés physico-chimiques de leurs constituants minéraux qui sont recherchées. On peut citer comme exemple l'usage des minéraux argileux dans la fabrication des produits papetiers, ou celui des minéraux de charge, que l'on retrouve dans la fabrication des plastiques et de nombreux matériaux composites.

La rareté de la ressource, l'épuisement des gisements, le taux de recyclage, mais aussi la vulnérabilité de l'approvisionnement sont autant de paramètres difficiles à maîtriser et qui impactent directement notre mode de vie et nos économies. L'accessibilité des ressources dépend de paramètres qui sont au premier ordre autres que de nature géologique (pressions sociétale, économique, politique, environnementale).

Les voies alternatives existantes ou envisagées aux gisements actuels

Dans la troisième partie de l'exposé, Madame Courtin-Nomade aborde les évolutions dans la redéfinition des stocks, les voies alternatives existantes ou envisagées aux gisements actuels.

En effet, de nos jours, notre société est très dépendante des ressources minérales qui sont par essence finies et non-renouvelables. Pour pallier à cette problématique une des solutions est d'aller regarder du côté des ressources minérales océaniques.

Madame Courtin-Nomade prend comme exemple l'exploitation des nodules polymétalliques riches en Mn (Gîte d'affiliation sédimentaire), nodules de manganèse récoltés à 4 000 mètres de profondeur, dans le Pacifique (âge entre 2 et 3 millions d'années pour cette taille ; essentiellement MnO_2). Mais l'exploitation n'est pas encore rentable aujourd'hui et le coût écologique est élevé.

Le domaine maritime actuellement sous juridiction française occupe une superficie de près de 11 millions de km^2. Ces espaces, répartis autour du territoire métropolitain et en outre-mer, s'étendent sur une largeur de 200 milles nautiques au-delà des côtes. Ils constituent la Zone Économique Exclusive (ZEE) et le plateau continental de la France. Chaque pays côtier dispose d'un espace maritime large de 200 milles nautiques (environ 370 km) : c'est ce qu'on appelle la Zone Économique Exclusive (ZEE). Le pays y exerce sa souveraineté et peut exploiter les ressources à la fois du sous-sol et des eaux surjacentes.

Cette conférence, claire et documentée fut très appréciée des participants. Elle a permis d'aborder un thème d'actualité dans un monde en pleine mutation où il est temps d'agir de façon nouvelle et écoresponsable.

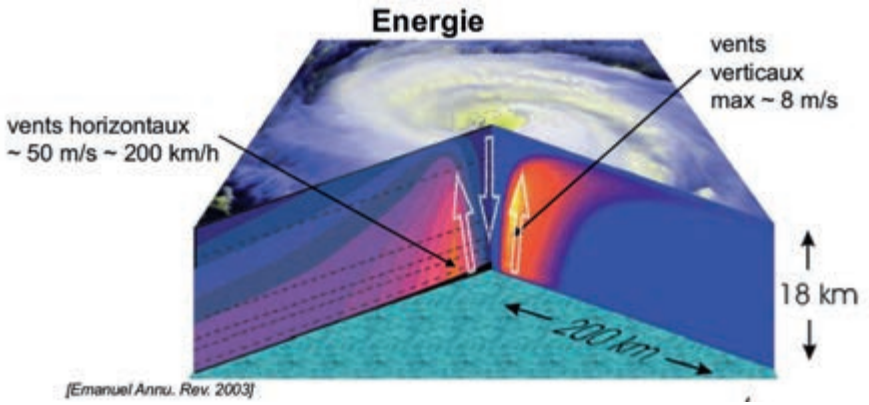
Cyclones et changements climatiques

Par Caroline MULLER
Chargée de recherche au CNRS et maître de conférence à l'ENS Paris

Un cyclone tropical (typhon, ouragan) est un système qui tourne dans le même sens que la Terre (sens horaire dans l'hémisphère sud et sens anti-horaire dans l'hémisphère austral). Il existe une zone où les cyclones ne sont pas présents : une bande équatoriale de ± 5° où la force de Coriolis est insuffisante. Certains cyclones finissent leur vie dans les moyennes latitudes.

Fonctionnement d'un cyclone tropical :

La cyclogénèse est favorisée par trois facteurs : des eaux océaniques plus chaudes que la moyenne tropicale, un faible cisaillement vertical de vent (l'efficacité maximale d'extraction de l'énergie de l'océan par évaporation puis par conversion en énergie cinétique est un mouvement vertical) et une force de Coriolis forte. Les vents horizontaux sont très rapides (50 $m.s^{-1}$) et sont à leur maximum au niveau du sol à la base du mur. Les vents verticaux sont moins rapides (8 $m.s^{-1}$) et ascendants dans le mur de l'œil (où se forment les nuages). Dans l'œil, une subsidence fait descendre l'air (quasi absence de nuages). Le vent du gradient permet à cette structure de rester à l'équilibre. Il est constitué par la somme d'une force dépressionnaire centripète (basse pression au niveau de l'œil), de la force de Coriolis (perpendiculaire à la vitesse) et de la force centrifuge du système en rotation.



[Emanuel JAS, 1986]

Le système perd de l'énergie à cause des forces de friction (vent maximum près du sol). Cette énergie perdue est compensée par la chaleur latente d'évaporation de l'eau de mer trop chaude. Le fort gradient d'humidité entre le mur et l'œil (sec) est auto-alimenté par l'évaporation proportionnelle au vent qui est très fort dans le mur et quasi nul dans l'œil : c'est l'effet WISHE (wind-induced surface heat exchange).

Le cyclone est un radiateur pour l'océan : il transfère l'énergie de l'eau équatoriale vers l'atmosphère puis vers les tropiques. Cette quantité d'énergie est considérable (l'équivalent de plusieurs bombes atomiques par minute). Ce transfert d'énergie engendre des risques. Les vents sont violents et sont à la base de l'échelle Saffir Simpson qui catégorise la force des cyclones. Cette échelle est graduée de 1 (119 à 153 $km.h^{-1}$) à 5 (vitesse du vent supérieure à 249 $km.h^{-1}$). Au delà de 200 $km.h^{-1}$ n'importe quel humain est arraché à la gravité. Les risques les plus grands sont générés par les pluies et la montée des eaux. L'impact des pluies est d'autant plus grand que le terrain est plat et que la vitesse de déplacement du cyclone est lente (accumulation). La montée des eaux ou onde de tempête au passage de la dépression est la résultante près des côtes pour 5 % de la basse pression, pour une très grande part de l'accumulation de l'eau poussée par les vents cycloniques (éjection de l'eau de mer par la force centrifuge) et aussi du terrain (une pente faible génère des vagues d'amplitude faible mais l'onde de tempête pénètre loin dans les terres et inversement). Son ordre de grandeur est de quelques mètres auxquels s'ajoutent l'amplitude de la marée et la hauteur des vagues d'un ordre de grandeur une fois supérieure.

Le réchauffement climatique apporte un surplus d'énergie à la surface de la Terre dont 93 % est absorbé par les océans. Une atmosphère plus chaude contient plus de vapeur d'eau. Ces deux facteurs conjugués entraînent une augmentation de l'intensité des cyclones. De plus, la montée du niveau marin favorise les dégâts : les cyclones sont de plus en plus dévastateurs. En revanche, il n'existe que peu de signaux concernant la fréquence et les dernières simulations permises par des puissances de calculs récentes ne dégagent pas de tendance à l'augmentation. Ce qui est surprenant est la stabilité du nombre total de cyclones tropicaux avec une répartition inégale et irrégulière selon les années entre l'Atlantique et le Pacifique.

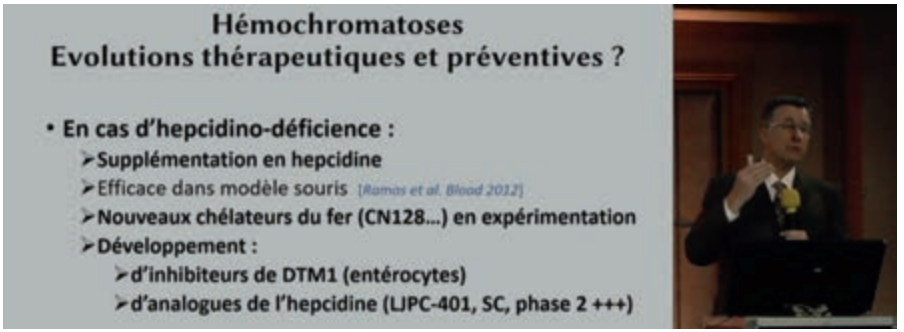
Accès à la vidéo

Caroline Muller
Chargée de recherche au CNRS et maître de conférence
Laboratoire de météorologie dynamique de l'ENS Paris

Quelles sont les variations climatiques à venir les plus probables en France, et plus localement à Paris, à Marseille ou au Mont Saint-Michel?

Le métabolisme du fer et les hémochromatoses

Par Jean-Dominique de KORWIN
Spécialiste de médecine interne et des maladies de l'appareil digestif. Il est praticien hospitalier au département de médecine interne et d'immunologie clinique du CHRU de Nancy et professeur de médecine interne à l'Université de Lorraine.



Le métabolisme du fer et les mécanismes de la surcharge en fer

Dans la première partie de son exposé, illustrée par des descriptions minutieuses, Monsieur de Korwin a retracé l'historique des recherches sur le métabolisme et la régulation du fer et montré comment une surcharge en fer progressive pouvait causer des lésions graves à de nombreux organes.

Le fer est essentiel en raison de sa capacité d'oxydo-réduction (Fe^{2+} <--> Fe^{3+}), qui intervient dans le transport de l'oxygène par les globules rouges et des activités enzymatiques. L'organisme contient 3 à 4 g de fer, en majorité dans l'hémoglobine. L'absorption du fer est faible (10% du fer alimentaire), dans la partie proximale de l'intestin (duodénum). Il est ensuite libéré dans le secteur plasmatique, où il se lie à la transferrine. Il est ensuite distribué à l'ensemble des cellules, où il est stocké lié à la ferritine. L'essentiel du fer est en fait récupéré à partir de la dégradation de l'hémoglobine, suite au recyclage des globules rouges par les macrophages. Le rôle principal est joué par L'hepcidine, produite par le foie, qui diminue le fer disponible en bloquant la ferroportine « la porte du fer », présente au niveau de la membrane cellulaire. Cela empêche à la fois l'export du fer des entérocytes et aussi des macrophages.

Une surcharge en fer peut être évoquée, soit en raison de manifestations cliniques en rapport avec l'atteinte d'un organe, soit dans le cadre d'une pathologie responsable. La ferritine et le coefficient de saturation de la transferrine (CStf) sont les meilleurs marqueurs. Un CStf<45% élimine l'hypothèse d'une surcharge en fer liée à l'hémochromatose génétique. Un CStf>45%, doit être contrôlé et couplé au dosage de la ferritine. La ferritinémie est proportionnelle au stock de fer et permet donc de quantifier la surcharge (valeurs normales : femme < 200 µg/L, homme < 300 µg/L).

Les mutations génétiques responsables des hémochromatoses

Dans la deuxième partie de l'exposé, Monsieur de Korwin nous a montré que

les hémochromatoses sont provoquées par des mutations des gènes codant pour les protéines régulatrices du fer. La conséquence principale est une déficience de l'hepcidine, augmentant l'absorption du fer, dans 3 types de gènes mutés : l'hémochromatose HFE et des formes rares impliquant des gènes de régulation de l'hepcidine (hémojuvéline, récepteur 2 de la transferrine) et le gène de l'hepcidine. La mutation de la ferroportine (type 4B), entraîne une insensibilité de la ferroportine à l'hepcidine entraînant une libération excessive de fer par les cellules.

L'hémochromatose HFE représente plus de 90% des cas en France. Elle est principalement due à la mutation C282Y (remplacement en position 282 d'une cytosine par une tyrosine) du gène HFE situé sur le chromosome 6. Elle est trouvée à l'état homozygote chez 95% des malades, c'est-à-dire que cette mutation est présente en deux copies chez les porteurs de la maladie, une héritée du père, l'autre de la mère. L'hétérozygotie C282Y est présente dans 5 à 10% des cas, sans entraîner de surcharge en fer importante en l'absence de cofacteurs favorisants : apports de fer alimentaire, consommation d'alcool et surpoids aggravant les lésions hépatiques, autres causes de surcharge en fer.

Les 2 autres mutations HFE (H63D et S65C), sont sans conséquence, sauf en cas d'hétérozygotie composite (C282Y / H63D) avec un rôle important des cofacteurs.

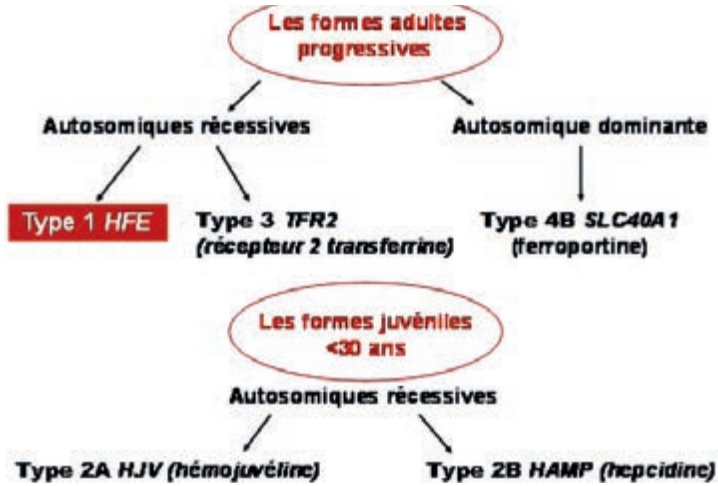


Figure : Les hémochromatoses génétiques

Le diagnostic et le traitement de l'hémochromatose

Dans la troisième partie de l'exposé, Monsieur de Korwin nous explique que l'hémochromatose évolue en plusieurs phases de gravité croissante. Le bilan dépend du stade d'évolution. En l'absence de signes cliniques et d'hyperferritinémie, avec ou sans élévation du CStf à plus de 45%, une surveillance régulière avec dosage du CStf et de la ferritinémie est suffisante. Aux stades plus évolués, il est recherché une atteinte des organes : pancréatique (glycémie à jeun), hépatique (transaminases, échographie, IRM qui permet aussi l'estimation de la concentration hépatique en fer, ± biopsie hépatique), cardiaque (échographie), gonadique (dosage testostérone chez l'homme), osseuse (ostéodensitométrie), articulaire (imagerie).

La recherche de la mutation C282Y est à envisager à titre individuel en cas de CStf > 45%, après exclusion des autres causes.

Le traitement de l'hémochromatose repose sur les soustractions sanguines (saignées). La compensation des pertes sanguines par la production de globules rouges, va puiser dans les réserves de fer, éliminant ainsi progressivement la surcharge. On commence par des saignées hebdomadaires, pour normaliser les stocks de fer en suivant la diminution de la ferritinémie. On poursuit par un traitement d'entretien en espaçant les saignées pour maintenir la ferritinémie à 50 µg/L. Les chélateurs du fer (déféroxamine par voie veineuse et défériprone par voie orale) sont une alternative aux saignées, uniquement en cas d'anémie, en raison de leur mauvaise tolérance. Un régime pauvre en fer est inutile, éviter la prise de vitamine C qui augmente l'absorption du fer, limiter la consommation d'alcool (toxicité hépatiques de l'alcool ajoutée à celle du fer). Les complications éventuelles de l'hémochromatose seront prises en charge. La survie des malades atteints d'hémochromatose génétique rejoint celle de la population générale, lorsque la désaturation en fer est obtenue avant le stade de cirrhose.

Cette conférence, très appréciée des participants, a été une excellente mise à jour des connaissances sur le métabolisme du fer et les conséquences d'une surcharge. Un dépistage précoce permet de prévenir la maladie.

« Dans la vie faut pas s'en faire, y en faut assez de fer. Mais point trop n'en faire »

Le diabète. De la pandémie à la réversion

Par Michel PINGET
Professeur émérite à l'université de Strasbourg

Le médecin commence par prévenir l'auditoire que la compréhension du diabète repose encore sur de nombreuses incertitudes. Le diabète est devenu au XXIe siècle la première pandémie des maladies non transmissibles, parmi d'autres maladies chroniques : la Sédentarité, l'Obésité, le Déséquilibre alimentaire, les addictions, l'asthme, les allergies alimentaires (SODA) qui touchent 30 millions d'adultes en France et 1,5 à 4 millions d'enfants. Ceci est lié à un manque d'éducation à la santé.

Fig.1 : Les différents vocables du diabète

Le diabète recouvre beaucoup de symptômes, il est avéré quand la glycémie à jeûn dépasse 1,25 g par litre et il est considéré comme absent quand celle-ci est inférieure à 1,1 g par litre. Le dosage de l'hémoglobine glyquée est aussi utilisé: le diabète est présent quand le dosage de l'HBA1C dépasse 6,14 %).

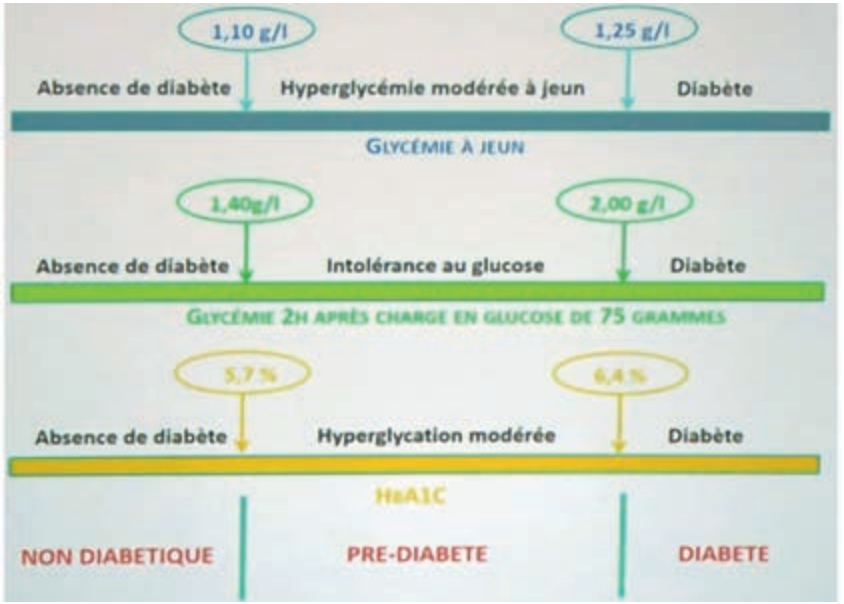


Fig.2 : Constantes biologiques du diabète

Le savant a rappelé que le diabète est la maladie la plus anciennement connue comme l'atteste le papyrus d'Ebers datant de 1500 ans avant J.-C. En 1889 Estar MINKOWSKI et Joseph VON MERING ont découvert l'origine pancréatique de cette maladie mortelle. Le premier patient a été sauvé en 1922 par une injection d'insuline découverte par les prix Nobel (Best Banding & Mac Leod).

Le diabète se présente sous de multiples facettes : DT1, DT2, diabète gestationnel etc. caractérisé par une hyperglycémie chronique. L'hyperglycémie aiguë est en fait un moyen de défense. La cause commune à tous ces diabètes est la diminution du nombre de cellules bêta fonctionnelles : Lorsque le DT1 débute il ne reste que 10 % de cellules bêta fonctionnelles alors que pour le DT 2, il demeure encore 50 % de cellule bêta. La gravité du diabète tient au fait que les cellules ont besoin d'un taux précis de de glucose entre 0,5 et 1,1 g par litre. L'hyperglycémie devient un facteur de risque cardio-vasculaire et diminue l'espérance de vie de sept ans chez les hommes et de cinq ans chez les femmes atteintes de diabète de type2 par exemple.

	DT1	DT2
PROCESSUS INITIAL	AUTO-IMMUNITÉ (lymphocytes)	INSULINO-RÉSISTANCE (Inflammation, métabolisme)
CINÉTIQUE	RAPIDE (mois / année)	LENTE (années / décades)
CAPITAL CELLULAIRE RÉSIDUEL	10 %	50 %

Fig.3. Les causes du diabète

Le traitement du diabète repose sur six piliers :

Trois d'ordre hygiéno-diététique (activité physique, équilibre alimentaire, sevrage tabagique). Trois relèvent de prescription médicale (contrôle LDL, Tension artérielle systolique, glycémie). Trois médicaments sont utilisés classiquement : l'insuline, la Metformine renforçant l'utilisation du glucose par les cellules hépatiques, les sulfamides stimulant les îlots de Langerhans. Les insulines disponibles ont des effets variables, les plus efficaces sont les analogues de l'insuline injectées selon un rythme physiologique naturel grâce à des pompes automatiques.

Fig.4 et 5 : Traitements du diabète et traitements médicamenteux actuels du diabète

Les greffes de pancréas (50 patients en France) sont efficaces mais les traitements antirejet sont plus toxiques que le diabète. Les thérapies cellulaires qui consistent à injecter dans le foie des îlots de Langerhans exigent toutefois 3,7 pancréas et deux injections pour un seul patient.

Le diabète de type II devient un véritable fléau aujourd'hui et il dépasse toutes les prévisions. En 2017, 490 millions de malades sont recensés dans le monde et en 2040, 800 millions sont prévus. Le diabète de type II est du à des facteurs innés (50 %) et acquis (50 %) : aux USA pour un même mode de vie diabètogène, 55 % des Indiens Pima sont touchés pour seulement 6 % des caucasiens. Ceux vivant en France ont deux fois moins de chances d'être diabétiques de type II que les caucasiens des États-Unis. En fait c'est le changement du mode de vie qui est en cause et ceci est bien visible dans les pays émergeants (Koweït, Cambodge, Maurice). Le développement économique qui améliore les offres de soins donc la vieillesse, la « mal bouffe », la sédentarité et le stress participent à l'essor du diabète de type II.

Il y a aussi une explosion du diabète de type I plus particulièrement dans le nord et l'ouest de l'Europe. En France il y a 20 000 DT 1 de moins de 20 ans avec 2000 nouveaux cas par an.

Le chiffre de 1 milliard de diabétiques dans le monde risque d'être atteint et les traitements classiques actuels ne paraissent plus très efficaces. De nouveaux médicaments hypoglycémiants existent: les analogues à l'incrétine intestinale (GLP1, glucagon like peptide 1), les inhibiteurs de la SGLT2 (sodium glucose co-transporteur 2) et les inhibiteurs de la DPP4. Ces nouveaux médicaments sont plus performants mais insuffisamment utilisés.

La prévention est un enjeu majeur pour le diabète. L'APA (activité physique adaptée) comprenant trois marches de 30 minutes par semaine est plus efficace que la Metformine pour le diabète de type II. Chez les patients qui répondent efficace-

ment à une activité physique adaptée, des cellules bêta redeviennent fonctionnelles en sécrétant de l'insuline en réponse à une augmentation de la glycémie. Ce bénéfice est même conservé longtemps après l'arrêt d'une APA.

Récemment il a été montré que des fibres musculaires actives notamment celles du triceps produisent des myokines (cytokines) qui stimulent la production d'insuline par les cellules bêta.

En fait les progrès dans la thérapeutique du diabète viendront d'une meilleure compréhension des interactions existant entre des différents organes intervenants dans la glycémie (cerveau, intestin, muscle foie, cellule adipeuse, rein et pancréas).

Dépollution par les plantes : la bioinspiration comme solution écologique

Par Claude GRISON
Laboratoire ChimEco, CNRS – université de Montpellier

Travaux de recherche liant chimie et écologie

Pourquoi s'inspirer des plantes pour tenter de résoudre les problématiques liées à la pollution des sols dans un cadre très général de dégradation de l'environnement et de besoins grandissant avec l'explosion démographique ? Dans une journée, contraintes à l'immobilisme, les plantes doivent s'adapter aux contraintes mécaniques (vent), au soleil très intense, véritable agression chimique, à la sécheresse, aux herbivores et parasites, au piétinement par l'Homme et la pollution. Elles n'ont que deux choix s'adapter ou disparaître ce qui permet le développement de stratégies d'adaptation extraordinaires.

Par exemple les plantes flottantes captent les nutriments en milieux hyper dilués grâce à leur richesse en hémicellulose liée à des carboxylates.

La phytoextraction ou l'espoir de restaurer les sols pollués

Exemple : Saint Laurent le Minier, dans les Cévennes, haut lieu de l'exploitation du Zinc, du Cadmium et du Fer

Des plantes rares survivent dans des bassins de décantation dont les sols sont contaminés avec des doses de ces métaux 500 fois supérieures aux normes autorisées. Ce sont des plantes tolérantes dont deux ont développé la capacité d'un hyperstockage du Zinc. Les métaux sont prélevés aux niveaux des racines et séquestrés dans les feuilles bien à l'abri dans la vacuole. C'est ce qu'on appelle la phytoextraction, extraction naturelle des métaux par les plantes à des concentrations dépassant très largement le seuil physiologique.

C'est de cette observation qu'est né un vaste programme de recherches afin d'étudier ces plantes et de favoriser leur développement intense dans le but de réhabiliter ces sites.

Noccaea caerulescens (Brassicacée) capable d'hyper accumulation du zinc sur ce site et Anthyllis vulneraria (Légumineuse) cas rarissime d'hyper accumulation métallique dans cette famille ce qui est une opportunité importante car les Légumineuses vivent en symbiose avec une bactérie du sol réduisant l'azote atmosphérique. Il y avait là l'opportunité de réintroduire naturellement de l'azote assimilable dans un sol qui en contient très très peu. La bactérie symbiotique n'était pas connue car les bactéries communes ne sont pas capables de résister à de telles contaminations. Elle a été nommée Rhizobium metallidurans. Elle a gagné « la guerre du glucose » qu'elle se procure plus facilement que les autres bactéries.

Après 4 ans de recherche, de jeunes plants de ces deux espèces ont été installés. Deux ans après, l'auto multiplication de ces deux espèces a étayé l'espoir de voir se développer un couvert végétal limitant l'érosion des particules métalliques et leur dispersion vers les habitations voisines. On a ainsi montré qu'il est possible de décontaminer des sols de manière productive. Cette étude nous a amenés en Nouvelle Calédonie où se trouve maintenant une partie du laboratoire.

La Nouvelle Calédonie est un point chaud de la biodiversité (80% des espèces sont endémiques) et possède un lagon classé au patrimoine mondial de l'UNESCO.

Le nickel est une richesse pour l'île : pour l'exploiter, il faut tout d'abord détruire l'horizon supérieur, ce qui est à l'origine de vastes espaces érodés (32 000 ha). Outre la perte de la biodiversité, ces vastes étendues, soumises aux pluies d'orage, aux ouragans et cyclones sont lessivées et les sédiments miniers sont entraînés vers les rivières puis vers le lagon. On a cherché dans la biodiversité locale des espèces qui avaient des aptitudes à s'installer sur ces sols contaminés. Parmi ces végétaux endémiques on trouve « l'arbre à la sève bleue »qui s'est habitué aux fortes concentrations du sol en Nickel. Cette sève bleue traduit cette phytoextraction du nickel va s'accumuler dans les feuilles.

Aujourd'hui on a restauré 6 ha : les espèces choisies sont cultivées en pépinière puis introduites sur le sol minier. On a pu généraliser ce procédé dans le Nord en montrant qu'il est possible d'utiliser la biodiversité locale proche des sites à végétaliser. Les plantes installées mesuraient 10 cm et 18 mois plus tard elles mesurent 1 m 80, ce qui est un développement végétatif extraordinaire.

Ces actions de réhabilitation des sites miniers sont difficiles et soumises à des contraintes majeures. Les sites miniers sont situés en altitude ce qui provoque une exclusion des certaines espèces végétales. La présence de l'alternance saison sèche/ saison humide est difficile pour les jeunes plants qui ne résistent pas au manque d'eau et pendant la saison humide aux orages violents destructeurs. De plus, les sols contenant ces métaux lourds toxiques pour les plantes sont en général appauvris en N, P, K, Ca et Na utiles à la croissance des plantes. On établit un programme de restauration progressive : on introduit d'abord des espèces pionnières grégaires qui sont capables de s'installer sur ces sites dégradés puis on plante une légumineuse adaptée qui va enrichir le sol en azote. Ces espèces introduisent une niche écologique qui permet à des espèces endémiques plus fragiles de recoloniser l'espace

Aujourd'hui, on progresse, avec la collaboration de « Soleil » (accélérateur de particules à Saclay), dans la connaissance des mécanismes permettant à une plante de réaliser cette bioaccumulation. (Ex : la bioaccumulation du manganèse par Grevillea)

Quand on pense à la pollution des sols très vite il faut y associer la pollution de l'eau, qui est un problème majeur encore exacerbé par le changement climatique.

Comment éviter la dégradation de la ressource en eau ?

On étudie les plantes dépolluant des zones aquatiques qui sont capables de concentrer les éléments métalliques polluants comme si c'étaient des nutriments. La plante extrait ces métaux passivement. La surface des racines est le milieu idéal pour attirer les métaux et les complexer. On a pu ainsi obtenir, à partir de systèmes racinaires par déshydratation et broyage, une poudre végétale possédant les mêmes propriétés d'affinité que ces plantes.

Aujourd'hui on peut l'utiliser en batch, où cette poudre végétale va aller chercher les métaux à la fin d'une réaction. On peut alors faire passer l'eau polluée sur des colonnes remplies de cette poudre, les métaux seront retenus et l'eau pourra être rejetée dans l'environnement.

Exemple d'application actuelle, le grand site minier, le site de Malines, plus grand site européen d'exploitation du Zinc, aujourd'hui à l'arrêt qui comporte 300 km de galeries. La pluie percole sur les parois, pollue l'eau qui sort avec un débit de 15 m^3 par heure. On remplace la chaux qui génère des boues toxiques par ce filtre végétal. Une poudre pourra retenir le Fer et d'autres poudres pourront retenir d'autres éléments métalliques. Le système fonctionne tellement bien aujourd'hui au laboratoire qu'on a pu, au niveau préindustriel, le mettre en œuvre *in natura* sur ce site.

Ce système peut être adapté pour d'autres métaux.

Les métaux stratégiques comme le palladium qui n'est présent que dans deux pays aujourd'hui, l'Afrique du Sud et la Russie. Il est indispensable dans les pots catalytiques qui ont changé de composition avec le passage rapide du diesel à l'essence ou l'hybride et dans l'industrie pharmaceutique. La demande en palladium explose tout comme son coût. Nous avons montré qu'il serait possible de recycler ce palladium, le platine et de nombreuses autres terres rares avec ce système.

Les métaux primaires comme le sulfate de cuivre, résidu de la bouillie bordelaise est un polluant pour les zones aquatiques.

Les minéraux toxiques comme par exemple : la vallée de l'Orbiel site d'une ancienne mine d'or polluée à l'arsenic.

Des inondations ont provoqué la pollution d'une dizaine de villages par des effluents contaminés sur le site. L'eau est le meilleur vecteur de pollution. Le système de filtre végétal est à l'étude sur ces effluents.

Pour que cette démarche écologique ait du sens il fallait lui trouver un débouché. Le défi est de transformer ces feuilles de plantes gorgées de métaux, ces poudres en catalyseurs pour la chimie. On les a rebaptisées écocatalyseurs. Ils ont beaucoup d'applications dans la chimie verte, la chimie durable.

Au laboratoire de Montpellier, on travaille en deux étapes pour la création de ces écocatalyseurs.

La biomasse morte est soumise à un traitement thermique, de façon contrôlée, pour concentrer la matière minérale et activée pour modifier les anions produits lors du traitement. La différence entre ces écocatalyseurs et les catalyseurs classiques est leur origine végétale : les plantes sont donc riches en métaux et cellules chlorophylliennes, elles sont riches en cations (magnésium). On a gardé ces cations, c'est ce qu'on appelle la catalyse coopérative.

Cet écocatalyseur est complexe et demande à être étudié dans tous les domaines développés dans la chimie des matériaux. Connaissant la structure de ces nouveaux matériaux d'origine naturelle on est tombé sur de nouvelles espèces chimiques. La chimie théorique nous a permis de prédire leur intérêt en chimie organique.

Nous avons ciblé le domaine de la chimie verte en cohérence avec le programme

La biocatalyse nous a permis de revoir l'ensemble des réactions de la chimie organique qui repose sur 4 grands types : la catalyse acide de l'hélice, la réduction verte, l'oxydation verte, le couplage vert

Cela a permis la synthèse de 3500 molécules et le dépôt de 35 brevets et 75 publications biocosmétiques, médicaments à bas coût, molécules-clef de l'industrie chimique, insecticides bioinspirés. Nous recherchons quelles sont les molécules émises par les plantes en réaction à une agression, avec une sélectivité en général excellente (Ex : molécule performante et non toxique contre le moustique tigre).

La catalyse polymétallique est adaptée aux principes de la chimie verte.

Les eco-Ni sont utilisés pour la synthèse du monastrol dont toutes les étapes sont réalisées avec ce seul catalyseur.

Les éco-Zn ont été testés en Chine sur des sols très pollués servant à la culture du Maïs : pendant trois ans on a semé dans ces champs, un rang de maïs et un rang d'une plante locale hyperaccumulant le Zn. On a alors constaté alors que le taux de Zn dans le sol était redevenu supportable et on a pu utiliser la plante accumulatrice pour produire un écocatalyseur qui a été utile dans la synthèse d'un insecticide bioinspiré de la famille des chromènes actif contre les termites.

Des plantes se développant en milieu aquatique sont capables de concentrer le palladium. Elles sont capables de générer des nanoparticules de palladium tout à fait stabilisées bien dispersées et qui ne s'agglomèrent pas quand on les met en solution. Chaque nanoparticule reste active contrairement aux catalyseurs conventionnels où les particules forment des agglomérats dont les centres ne seront pas accessibles aux molécules organiques.

Cela a permis de revisiter les réactions de synthèse de molécules aromatiques complexes catalysées par le Palladium avec des doses d'écocatalyseur extrêmement faibles.

Il est possible de recycler un grand nombre de fois le catalyseur après réaction.

Ceci a été étendu au cuivre très toxique pour le milieu aquatique pour catalyser la condensation de deux grosses molécules organiques. On utilise une plante qui accumule le cuivre on réalise la réaction en milieu aqueux en présence de l'écocatalyseur et d'aspartate de sodium et on récupère le cuivre qu'on fournit à nouveau à la plante.

Les réactions de réduction produisent beaucoup de déchets (pour 1 kg de médicaments produit, 500 kg de déchets).

Lors de la photosynthèse, la réduction naturelle occasionnée par le cofacteur NADPH peut être remplacée par un éco-manganèse. Ceci a permis de réaliser l'aminoréduction, réaction clef dans l'industrie pharmaceutique.

L'oxydation : les molécules à utiliser sont interdites en Europe, il faut concevoir des Eco oxydants.

Première démarche, comprendre les systèmes naturels d'oxydants très doux qui se situent dans le cytochrome P450 . On essaie de l'imiter en remplaçant le fer par le manganèse et en réduisant les ligands à leur partie essentielle. On a réussi une synthèse en une étape mais les sels générés sont complètement inconnus.

Traitement d'eaux très acides chargées en manganèse et en fer

On extrait pour fournir des granulats des matériaux contenant de la pyrite qui contient du sulfure de Fer. La roche fragmentée en présence d'eau et d'oxygène libère de l'acide sulfurique et du bisulfate de fer et de manganèse. L'eau est à un pH de 3 ce qui permet la dissolution de ces sulfates et cela génère des volumes d'eau acide et contaminée. La méthode classique est d'utiliser la chaux ce qui génère un déchet qu'on ne sait pas traiter, les boues toxiques dont les sites de stockage sont saturées. On s'est rapproché de ce cluster biomimétique Ca / Mn et on a proposé ces poudres

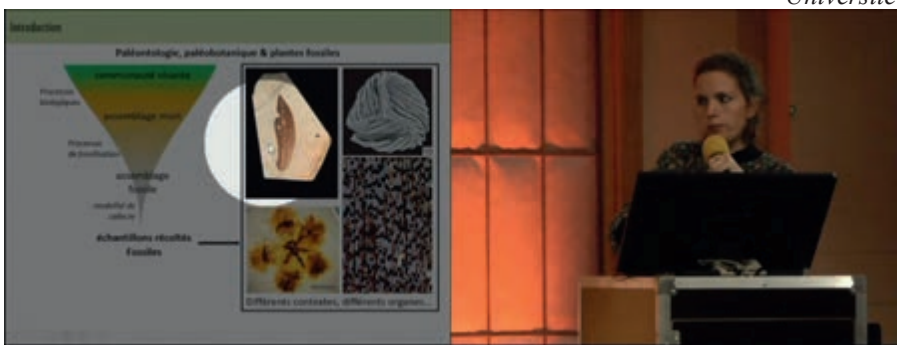
végétales qui permettent de dépolluer des systèmes voire des effluents directs pour évoluer vers des écocatalyseurs permettant des oxydations vertes.

Nous avons montré que la richesse naturelle en calcium et en magnésium des feuilles de plantes très communes permet de générer des espèces nouvelles aux propriétés catalytiques

En conclusion : l'observation de la nature et le développement de méthodes pour la protéger ou la restaurer sont sources de bioinspiration pour créer une chimie verte et durable.

Paléoflores et climats : une intime relation

Par Anaïs BOURA
Centre de recherche en paléontologie – Paris, CNRS – MNHN – Sorbonne Université



Les plantes ont conquis le milieu terrestre, il y a 475 Millions d'années lors d'un épisode, nommé « sortie des eaux », puis se sont diversifiées et ont fini par occuper tous les environnements. Les forêts apparaissent et s'étendent, au Carbonifère notamment. Au Mésozoïque, les Gymnospermes émergent, puis au Crétacé, ce sont les Angiospermes qui apparaissent et se diversifieront tout au long du Mésozoïque.

L'histoire de la biodiversité marine a permis de mettre en évidence cinq grandes crises dans l'histoire de la Terre et il est intéressant de se demander si les plantes qui entrent dans toutes les fonctions écosystémiques, ont subi ces mêmes grandes crises.

Nous savons, qu'aujourd'hui, les épisodes de grandes déforestations (liés aux activités anthropiques) provoquent des modifications climatiques notables.

L'étude de la paléoflore, toute parcellaire qu'elle soit comme tout ce qui concerne les données fossiles, permet de mettre en relation flore et climat.

Histoire de la végétation, influence du climat et crises

A l'origine des plantes terrestre, les Steptophytes (Chara) groupe d'algues vivant en eau douce. De l'eau douce à la terre, le gradient écologique est modéré par rapport à celui de l'océan à la Terre. On imagine que ce groupe s'est d'abord adapté à l'eau douce puis a colonisé le milieu sec secondairement. C'était une sorte de pré-adaptation physiologique au milieu terrestre par ce mode de vie en eau douce.

A l'Ordovicien

La teneur en CO_2 atmosphérique très importante a sans doute grandement facilité la conquête des milieux terrestres et la rapide diversification des premières plantes terrestres (Mousses, Hépatiques et Anthocérotes). Elles profitent de la lumière solaire, elles sont non vasculaires mais elles vont survivre dans un milieu terrestre très déshydratant grâce à leur petite taille, à la présence de cuticule le et à leur possibilité d'équilibrer leur potentiel hydrique en fonction de la teneur en eau du milieu (poikilohydrie).

L'équipe de Lenton a montré expérimentalement que la présence des mousses augmente significativement l'altération chimique des roches, favorise la libération des minéraux et donc la séquestration du CO_2. On voit apparaître maintenant dans les modèles de climat, ces végétaux dont l'apparition est concomitante d'une glaciation à la fin de l'Ordovicien.

Au Silurien, émergence du groupe des Trachéophytes dont la première connue est Cooksonia qui devait former des pelouses

Le Dévonien est la période clef de la vie des plantes.

Au Dévonien inférieur : Les plantes ont un système racinaire relativement réduit et superficiel (Cooksonia ou flore de Rhiyie).

il n'y a pas de contraintes de compétition et on observe une véritable explosion de formes, radiation évolutive majeure. Petit à petit les niches vont se combler et la compétition pour les ressources (lumière, eau, minéraux) augmente.

Au Dévonien moyen, la végétation se complexifie. Avec la compétition pour la lumière, les premiers arbres puis les premières forêts apparaissent.

A la toute fin du Dévonien, la structuration des écosystèmes devient plus fine avec de vastes forêts avec des arbres de plus de 10 m de haut (définition actuelle). Les systèmes racinaires se développent ce qui va permettre l'installation de sols forestiers profonds. La diversification se poursuit.

On observe l'amorce de la forte diminution du CO_2 atmosphérique concomitamment à l'apparition du groupe aujourd'hui éteint des Progymnospermes. (Archaeopteris) arbre avec architecture et tronc ressemblant à ceux des Gymnospermes actuels, des feuilles ressemblant à des frondes de fougère actuelle et pratiquant l'hétérosporie)

Il croît en masse et en grandes forêts dont le développement est mondial. A cette époque, où les décomposeurs ne sont pas très actifs, cet apport massif de matière organique va permettre les dépôts de charbon ce qui aura pour conséquence une diminution du CO2 atmosphérique.

Cet arbre a un système racinaire très développé à l'image des arbres actuels et cela va permettre l'installation des sols forestiers profonds à la fin du Dévonien ce qui aura une très grande importance pour l'atmosphère et le climat. Les racines vont permettre la stabilisation du sol et de sa couverture) et provoquer des modifications profondes (formation d'acides organiques et carboniques grâce aux sécrétions et à la décomposition plus importante des débris).

Les grandes frondes vont favoriser l'évapotranspiration importante donc une circulation d'eau importante dans le sol. Le mode d'érosion des sols change et passe d'un mode physique à un mode chimique.

Le Dévonien est donc une période de révolution verte : le développement de la végétation a entraîné de grands changements dans les cycles géochimiques et notamment dans le cycle du carbone. Archaeopteris va accumuler beaucoup de matière organique dont une grande partie va former des dépôts de charbon (pompe à CO_2 atmosphérique). D'une autre côté, on a une augmentation de la pédogénèse qui va conduire à l'altération des silicates (pompe à CO_2) et à des flux de sédiments qui vont provoquer l'eutrophisation des mers et l'extinction du benthos qui s'accumule en masse dans certains endroits et constituent des black shales (pompe à CO_2)

Le développement d'Archeopteris va provoquer à terme un refroidissement général.

Au Carbonifère de nouveaux groupes apparaissent (Cycadales, Benneditales, Gynkoales).

Au Permien le climat devient rigoureux et aride. Cela est lié à la formation de la Pangée et à la disparition de l'effet modérateur des masses d'eau. On observe des sols rouges (climat chaud et aride). Au Carbonifère, les associations palynologiques sont dominées par les microspores. Au Permien elles sont dominées par les grains de pollen. Les conifères remplacent progressivement les lycophytes

A la fin du Permien, on a une crise majeure de biodiversité : 50% des familles de plantes disparaissent mais il faut modérer les propos car au début du Trias il y a moins de localités fossilifères.

Au sud, dans l'écosystème du Gondwana, la végétation est dominée par une fougère à ovules Glossoptéris (Glosso = langue, feuilles en forme de langue). On trouve des litières fossilisées qui montre que son feuillage était décidu. Au moment de la crise, on observe d'abord son remplacement par un conifère Volziopsis, de petite taille, et à petites feuilles découpées ce qui permet une réduction de la température des feuilles.

On met en évidence un fort dépérissement forestier prouvé par d'abondants restes de champignons saprophytiques. Les forêts disparaissent et les sols sont fortement érodés. Cela conduit à l'eutrophisation des milieux aquatiques avec une anoxie

et l'augmentation de la libération du CO_2 par la décomposition de matière organique qui avait été formée dans ces forêts

Aux périodes suivantes : le Mésozoïque : Trias et Jurassique

Les Conifères, les Ginkoales, les Cycadales et les Bennettitales se répandent et occupent les milieux. Ces plantes un feuillage réduit, découpé un bois homoxylé bien adapté à la sécheresse qui présente des ponctuations à torus margo lui aussi impliqué dans la sécurité hydraulique des plantes.

Au Crétacé un nouveau groupe apparaît, les Angiospermes, qui va commencer à prendre leur place dans les écosystèmes. Ils doivent leur succès à l'invention de la fleur et du fruit qui leur permet une grande dispersion et à leur bois hétéroxylé, très diversifié, qui va leur permettre d'occuper une multitude d'environnements terrestres.

On a reconstitué l'évolution des températures calculée à partir des environnements marins. C'est pour l'instant la seule référence que nous pouvons utiliser.

Au Cénozoïque on compare deux paléopaysages de la région Île de France:

A l'Éocène inférieur, dans l'Oise, paysage de forêt tropicale humide dans lequel on retrouve de nombreux groupes de plantes dont les Aracacées.

A l'Oligocène, en Essonne, à Villejust, les nombreuses souches fossiles en place de Taxodium (cf, cyprès chauve de Louisiane) argumente un climat subtropical donc une température beaucoup plus chaude que l'actuelle.

Petit à petit, on a perdu, en Europe, beaucoup de taxons sensibles au gel et aux sécheresses comme le camphier dont on retrouve abondamment les feuilles fossilisées ou les séquoias. La flore européenne actuelle est beaucoup moins riche que les flores américaines ou asiatiques. (Ex : chênes et érables environ 10 espèces chez nous, alors que 23 espèces de chênes vivent aux USA et que 50 espèces d'érables sont trouvées en Asie). A la fin du tertiaire, il y a de grands changements climatiques avec des glaciations et un climat méditerranéen beaucoup plus sec. Les glaciations vont provoquer des migrations mais en Europe, des barrières géographiques vont les freiner et des plantes vont s'éteindre alors qu'elles survivront ailleurs.

Méthodes d'études : paléoflore et climat

Les méthodes systématiques

Ce type de méthodes est utilisé pour le Cénozoïque et plus particulièrement le Néogène

On doit commencer par identifier tous les fossiles retrouvés, le plus fréquemment des Angiospermes. On étudie tous les organes et on recherche, par affinité botanique, le plus proche parent actuel du fossile. On en répertorie les exigences et on en déduit les conditions physiques de vie du fossile.

Dans un gisement, on travaille sur tous les fossiles et on détermine les conditions de l'intervalle de coexistence des différents représentants actuels. Plus il y a d'espèces identifiées et plus l'intervalle de coexistence permet de déterminer des

conditions climatiques précises.

Les méthodes physionomiques

Ces méthodes statistiques ne nécessitent plus d'identifier les organismes. Elles sont fondées sur la morphologie des feuilles (LMA : Leaf Margin Analysis) et sur l'anatomie du bois (CLAMP : analyse canonique des correspondances) et bien sûr, sur le principe d'actualisme.

La méthode LEAF

Il existe une relation très linéaire entre la forme de la marge de la feuille et la moyenne annuelle des températures du milieu dans lequel vit le végétal. 80% feuilles à marges lisses associés à une température du milieu de dépôt de 25°C. 10% de feuilles à marge lisse associés à une température du milieu de dépôt 5°C°

La méthode CLAMP

Elle permet de travailler sur plus de facteurs du milieu (La moyenne annuelle des températures, la moyenne mensuelle des températures, la moyenne annuelle des précipitations, la durée de la saison de croissance etc…)

Les méthodes fondées sur l'anatomie du bois donnent beaucoup d'informations sur le milieu et notamment l'étude des cernes et des traces d'embolie (rupture de la colonne au niveau du xylème qui va provoquer la mort d'une partie ou de toute la plante).

Les caractéristiques du bois ont été sélectionnées en fonction des régions.

Les espèces à très gros vaisseaux sont très efficaces au niveau de la conduction mais sont très fragiles au niveau de l'embolie hivernale ou estivale. On les trouve plutôt dans les régions tropicales. Dans les régions froides et sèches, tempérées on a plutôt des espèces à nombreux petits vaisseaux.

EX : olivier, vaisseaux très petits et très nombreux résistant bien à l'embolie et camphrier avec peu de gros vaisseaux favorisant la conduction. L'aire de répartition de l'olivier est restée plus étendue dans des zones à températures plus froides que celle du camphrier.

Nous avons donc montré comment les changements climatiques, en sélectionnant les groupes botaniques majeurs en fonction de leur modes de reproduction, leur anatomie ou leurs feuillage, ont impacté la végétation

Nous avons montré l'existence de deux épisodes de forte diminution de la biodiversité végétale à la fin du Carbonifère et à la fin du Permien.

Enfin, la végétation a pu avoir une action rétroactive sur le climat, provoquant un

refroidissement lors de la formation du charbon au Dévonien et au Carbonifère et un réchauffement à la fin du Permien.

La communication entre les arbres

Par Catherine LENNE
Docteur en physiologie végétale, enseignante -chercheuse à l'Université Clermont-Auvergne, laboratoire du PIAF

Établir une communication est envoyer depuis un émetteur un signal encodé à destination d'un récepteur qui, après avoir décodé le message, change son état. Pour communiquer, il faut être sensible (percevoir et répondre). Les plantes sont sensibles à la lumière, à la température, au vent, à la gravité mais aussi aux êtres vivants présents dans leur environnement (agresseurs, compétiteurs, pollinisateurs). Cette perception entraîne un changement d'état (souvent une croissance). La sensibilité est la capacité des êtres vivants à percevoir des stimuli. Il existe trois grandes catégories de stimuli : les ondes électromagnétiques, les ondes mécaniques et les signaux chimiques.

Les plantes perçoivent les infrarouges proches. Les plantes chlorophylliennes ont un pic de réflectance dans le jaune vert mais aussi un autre très haut dans l'infrarouge proche donc la plante modifie son environnement lumineux en l'appauvrissant en rouge et en bleu mais en l'enrichissant en vert jaune et en infrarouge proche. Elle émet ce message lumineux caractérisant sa présence. Maintenant, la plante réceptrice du message capte l'information lumineuse grâce à des phytochromes (protéines associée à des chromophores) qui changent de conformation en présence des longueurs d'onde rouge clair (R ou phytochrome inactif) ou infrarouge proche (FR ou phytochrome actif). Le passage de FR à R se fait aussi peu à peu la nuit. La confor-

mation des millions de phytochromes diffus dans la plante donne un rapport (R/FR) qui traduit finement le rapport de la quantité de rouge sur celle d'infrarouge dans l'environnement lumineux. Cela entraîne une réponse en croissance (mouvement) de la plante : la photomorphogenèse. Pour les arbres, il n'y a pas assez de documentation pour être sûr que cela fonctionne pareillement mais l'hypothèse peut être posée à partir de l'observation de la timidité du houppier.

Toutes les plantes perçoivent aussi les stimuli mécaniques (mécanoperception). La réponse peut être un mouvement provoqué par une variation de pression à la base du foliole (par exemple chez *Mimosa pudica*), c'est la thigmonastie, ou peut être aussi un mouvement par croissance différentielle de part et d'autre de la tige ou du tronc (par exemple chez les lianes), c'est la thigmomorphogenèse. Cela explique que les arbres de lisière de forêt, soumis fréquemment au vent, ont un tronc plus épais que ceux de l'intérieur de la forêt et résistent mieux aux tempêtes. Les plantes se souviennent des stimuli antérieurs en modifiant leur réponse face à un stimulus répété (accommodation).

Il existe plus de sept cent capteurs sensoriels différents chez les plantes. Les plantes sont donc sensibles mais communiquent-elles ?

D'abord, est-ce par le sol ? Les racines sont associées à des champignons : les mycorhizes. Le champignon reçoit des sucres de la plante et lui donne, entre autres, 80 % de ses besoins en azote et en phosphore. C'est une symbiose. De plus, les champignons se connectent entre-eux et sont en contact avec plusieurs arbres tout comme un arbre est connecté à plusieurs champignons : c'est le www ou wood wilde web (réseau mycorhizien). Cela ne prouve pas qu'il existe des échanges trophiques entre arbres (le bilan trophique entre arbres en forêt est inconnu). Les faibles échanges de carbone pourraient n'être que des échanges d'informations dont le support est une molécule carbonée et il n'est pas prouvé que ces échanges passent par les mycorhizes. Pour les échanges d'informations électriques, la distance parcourue par le message ne serait pas plus de quelques dizaines de centimètres à la vitesse d'un centimètre par minute (un peu lent). Donc la communication par le sol est faiblement établie et il reste encore beaucoup à prouver.

Ensuite, est-ce par les airs ? L'exemple du couple « Koudou-acacia » est l'exemple classique insuffisamment documenté et expérimenté qui a alimenté une pseudo vérité sur la communication entre acacias par l'éthylène, composé organique volatil (COV). Cependant, il existe bien de façon démontrée, une communication entre plantes (et peu souvent des arbres) par COV produits par les feuilles, les tiges et les racines et souvent dirigée contre l'herbivorie. C'est même un bouquet de COV qui est produit par l'arbre de façon continue et changeant en fonction de l'environnement. La plante peut même reconnaître quel herbivore la mange en fonction de l'éliciteur fabriqué par le brouteur et émettre des COV qui vont attirer un parasitoïde du brouteur. Cependant, l'intérêt qu'a la plante de fabriquer en masse ces COV est plus une communication rapide vers d'autres organes aériens de la plante qu'une communication dirigée vers des éventuels voisins concurrents (0,5 m serait la distance maximum pour porter le message efficacement dans l'air chez le haricot). Cette communication rapide (quelques heures) est ensuite relayée par une communication vasculaire (jours ou semaines).

Accès à la vidéo

Catherine Lenne

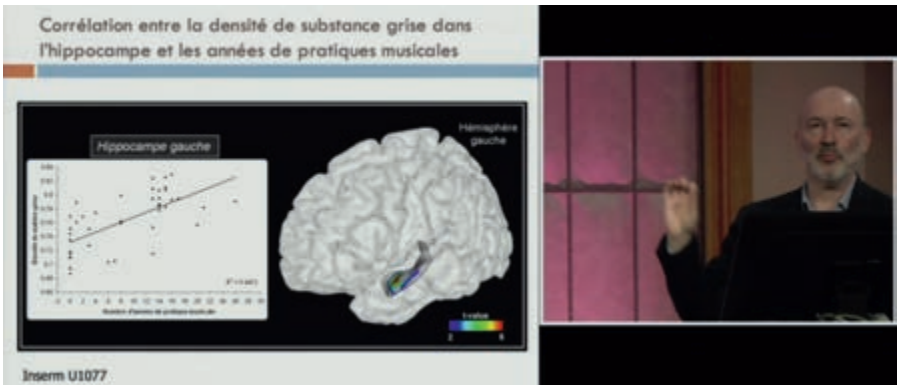
Docteure en physiologie végétale et agrégée de SVT
Enseignante-chercheuse à l'Université Clermont Auvergne
Laboratoire du PIAF

En quoi la communication dans le monde des arbres peut-elle se rapprocher de celle du monde animal?

Neuroplasticité et musique : des bénéfices tout au long de la vie ?

Par Hervé PLATEL

Enseignant-chercheur, Professeur de psychologie, spécialisé en neuropsychologie à l'Université de Caen – Unité INSERM U1077 - Neuropsychologie et imagerie de la mémoire humaine.



La musique est un domaine d'étude intervenant dans la construction ou l'entretien de la mémoire normale. L'idée la plus ancrée dans les esprits fût longtemps celle d'un hémisphère gauche dédié à la rigueur, le langage, l'ordre, etc… tandis que le cerveau droit serait affecté à l'art, la musique, les émotions…Un tel cliché ne correspond pas à grand-chose…

A partir des années 2000, de nombreuses publications sont rédigées à partir d'observations cliniques portant sur des altérations du langage curieusement dissociées de celles de la perception ou la pratique de la musique. Cela laissait supposer que les zones cérébrales du langage et de la musique seraient distinctes. Supposition confirmée par des études sur sujets sains à qui on propose d'écouter des petites mélodies simples et des petites expressions littéraires que l'on entrecoupe, le but étant d'identifier les bonnes suites. L'enregistrement en imagerie médicale montre pour chaque sujet une large diffusion des zones liées à la musique, contrairement à celles du langage, plus concentrées dans le cerveau gauche. De même, les images médicales montrent une large diffusion des régions communes entre le langage et la musique.

La fonction musicale est donc moins spécialisée que celle du langage et partagerait des ressources avec cette dernière tout en n'y étant pas superposée. Par conséquent, une lésion intervenant sur la zone hyperspécialisée du langage aura de graves conséquences alors qu'une lésion touchant une zone cérébrale musicale n'affectera beaucoup moins voire pas du tout la fonction musicale. Par ailleurs, le constat que les maladies neurodégénératives affectent moins la fonction musicale débouche sur l'idée que la musique pourrait être une voie d'entrée à la rééducation au langage.

On s'est penché bien évidemment sur les effets de la musique sur la stimulation cérébrale. Chez les musiciens au sens académique du terme, qui pratiquent régulièrement lecture mélodique et lecture rythmique, chacune d'entre elles engage des zones cérébrales différentes : le cervelet est en partie sollicité pour la lecture rythmique et une partie de l'aire de Broca pour la lecture mélodique. La stimulation cérébrale est enrichie bien évidemment chez les profanes, ce d'autant plus avec la richesse acoustique (gammes larges d'ondes acoustiques). C'est ainsi qu'un signal compressé type format MP3 stimule moins qu'un autre non compressé, aux fréquences supplémentaires. De même, l'imagerie médicale montre nettement que les zones sollicitées sont beaucoup plus diffuses et nombreuses chez les profanes que chez les musiciens pratiquants : l'effet de l'expertise se traduit par des réseaux délimités, plus spécialisés qui consomment beaucoup moins d'énergie que chez le novice.

La musique est bien connue pour sa participation à la sensation de plaisir. Cette dernière, on le sait, mobilise des zones cérébrales communément rassemblées en « circuit de la récompense » (cerveau limbique, amygdale, hippocampe, etc…). Par le fait que les sécrétions de dopamine et d'ocytocine conjointes ont lieu, comme pour bien d'autres sources de plaisir, la musique synchronisée ou pas, ensemble, a un effet régulateur de l'humeur donc du comportement. Elle aurait un rôle de synchronisation sociale par le fait qu'elle stimule la capacité de ressenti des autres donc du souci des autres…de manière temporaire.

Y a-t-il une intelligence musicale ? Il existe des modèles d'intelligences multiples. Chez les enfants, l'apprentissage du solfège a des effets sur l'apprentissage du langage par le fait que du temps supplémentaire d'apprentissage a lieu. Dès 6 mois de leçons musicales, on constate une augmentation des capacités de perception du langage et de la lecture. En ce qui concerne la plasticité cérébrale, des modifications sont détectables en IRM dans les régions motrices et auditives dès 15 mois chez des enfants pratiquant régulièrement le piano et chez ceux confrontés régulièrement seulement à une animation musicale régulière. En particulier, on observe un épaississement du corps calleux dont on sait qu'il accompagne la coordination entre les deux mains.

Chez les adultes, la densité de neurones de l'hippocampe augmente avec le nombre d'années de pratique musicale mais n'est pas corrélé avec l'âge du début de cette pratique. Cependant, plus cet âge est précoce, et la pratique durable, plus la trace est patente même après interruption.

En conclusion, que ce soit par la pratique ou l'écoute, la musique a un effet synchronisateur entre audition, motricité en synergie avec le circuit de la récompense. Elle influence la qualité du fonctionnement cognitif et cérébral tout au long de la vie,

à n'importe quel moment de la vie. Enfin, le modèle animal a permis de constater l'effet bénéfique sur la neurogénèse alors que la musique ne lui est pas intrinsèque. La recherche porte sur l'effet retard qu'elle pourrait avoir sur l'évolution voire l'apparition des maladies neuro-dégénératives, de même le port précoce d'appareillages auditifs.

Hervé Platel
Professeur en neuropsychologie à l'Université de Caen
Unité Inserm U1077

Le cerveau fait-il la différence entre la voix et la musique? À quel âge? Comment?

Accès à la vidéo