

La newsletter de l'AMPS : Archives « actualités »

Janvier 2017 : Les tardigrades par Rosalie Valiergue

En ce mois de janvier 2017, l'AMPS vous offre comme à son habitude le décryptage d'un sujet scientifique d'actualité attentivement choisi. Ce mois-ci nous accueillons en nos rangs une nouvelle rédactrice: Mlle Rosalie Valiergue, qui a généreusement accepté de mettre ses talents à contribution de votre NL préférée en choisissant de vous parler du tardigrade, drôle de créature aux propriétés étonnantes - celle qui vous salue depuis le bandeau d'accueil. Bonne lecture chers adhérents !

Les tardiquoi ?

Les tardigrades - « qui avancent lentement » - sont de minuscules invertébrés (0.05-1.2mm de long) qui se tiennent sur huit pattes griffues. On les appelle aussi parfois « oursons d'eau », « water bears » en anglais ou bien « moss piglets » (littéralement : porcelets de mousse, un peu moins flatteur). Et vous en avez déjà vus. Car les tardigrades sont partout : du fond des océans aux sommets des montagnes, de l'arctique à l'antarctique ; donnez-leur de l'eau, des kilomètres cube ou juste une gouttelette, douce ou salée, chaude ou froide, il y aura bien un tardigrade pour en tirer son épingle du jeu.

C'est qu'en réalité il n'y a pas un mais bien des tardigrades. *Tardigrada* est en fait un phylum à part entière appartenant au super-embranchement Ecdysozoa (qui regroupe ces animaux qui muent, dont les arthropodes et les nématodes). A ce jour les tardigradophiles du monde entier ont recensé environ un millier d'espèces différentes et *a priori*, ce n'est pas fini.

Il y a donc tardigrade et tardigrade. Il y a le tardigrade qui vit enfoui dans des sédiments au fond de l'océan, celui qui profite de la rosée sur les mousses des forêts, ou encore celui qui vit en altitude, blotti contre la glace. Il y a l'ours blanc, le transparent, le rouge, le vert, le noir... Ils n'ont pas non plus tous le même régime alimentaire, ni la même vie sexuelle d'ailleurs : pendant que certains copulent pendant des heures, d'autres se reproduisent par parthénogenèse. Bref, alors que les uns se la coulent douce, les autres sont dans l'eau de mer.

Fort comme un tardigrade dans l'espace

Mais ce qui fait du tardigrade une des stars montantes de la faune de laboratoire, c'est son impressionnante résistance à tout un tas de situations désagréables. Robustes et versatiles, les tardigrades ont conquis discrètement notre planète en s'adaptant encore et toujours à l'environnement (pas toujours très accueillant et parfois sujet aux sautes d'humeur).

Comme son nom l'indique, un tardigrade n'est pas pressé : si les temps sont durs, il se dessèche ou se cryogénise, entrant dans un état de gel métabolique appelé **cryptobiose** (aussi appelée anabiose) en attendant des conditions plus favorables. Sous cette forme, certains survivent :

- A des températures proches du 0 absolu (jusqu'à -272.8°C) et dépassant les 150°C
- Autour de 100X la dose de rayons X capable de tuer un homme
- Des variations d'osmolarité et d'hydratation impressionnantes

Même bien hydratées et menant une vie active, certaines espèces de tardigrades peuvent supporter des températures avoisinant les -20°C.

Et puisque nous sommes curieux et un peu joueurs, on ne s'est pas contentés de plonger ces pauvres tardigrades dans de l'azote liquide pour voir comment ils le prenaient. Non, non, on en a envoyé quelques-uns dans l'espace. Soumis au vide spatial, à la microgravité et de fortes doses de rayonnements UV solaires, les tardigrades desséchés ne s'en sont pas portés beaucoup plus mal que leur homologues élevés dans des conditions plus traditionnelles. Ce sont à ce jour les seuls animaux ayant survécu à un voyage sans filtre dans l'espace. Le tardigrade spatial, pouvant passer 30 ans congelé sans nourriture et revenir à la vie, alimente par ailleurs une théorie sur l'origine extraterrestre de la vie sur Terre, théorie dite de la panspermie. Selon cette dernière, les éléments fondamentaux de la vie telle que nous la connaissons seraient arrivés sur notre planète à dos de météoroïdes, astéroïdes ou planétoïdes. L'existence d'organismes tels que le tardigrade est donc une bonne nouvelle pour les défenseurs de la panspermie, puisque ceux-ci cumulent des propriétés qui seraient essentielles pour un organisme primitif voyageant dans l'espace.

Bon alors, et la cryptobiose du coup c'est quoi ?

La cryptobiose est définie comme étant un état **amétabolique** inductible et transitoire. Les stimuli capables de déclencher un état cryptobiotique sont variables : parmi eux, le froid, la déshydratation, l'hypoxie ou les changements de salinité. On distingue donc traditionnellement la **cryobiose**, l'**anhydrobiose**, l'**anoxymbiose** et l'**osmobiose** respectivement. Pour ce qui est des tardigrades, l'anhydrobiose et -dans une moindre mesure- la cryobiose, ont été le plus étudiées. Un ourson d'eau quand il hiberne par manque d'eau, se dessèche, ne bouge, ne respire et ne mange pas. Il peut rester ainsi une trentaine d'années (alors que sa durée de vie active totale avoisine les 30 jours). Lui qui a besoin d'être recouvert d'au moins une fine pellicule d'eau peut ainsi passer les saisons sèches et survivre dans des habitats très divers.

La sagesse du Tardigrade

Que peut-on donc apprendre du Tardigrade ?

Tout d'abord la cryptobiose intrigue. Quel est le secret du tardigrade ? Comment protège-t-il ses cellules, son ADN ? Quelques pistes ont émergé au niveau moléculaire : le rôle primordial de protéines chaperonnes (comme les HSP - heat shock proteins), l'utilisation de « bioprotectants », comme le disaccharide tréhalose ou d'antioxydants. S'ajoutent bien sûr à ces mécanismes moléculaires, une physiologie particulière...En fait les tardigrades nous ont déjà appris quelques petits tours de passe-passe. Le tréhalose notamment, un sucre non réducteur participant au maintien de l'intégrité du matériel génétique des oursons d'eau est utilisé pour la formulation de vaccins lyophilisés, qui ne nécessitent pas de réfrigération. On peut aussi rêver un

peu, et imaginer les perspectives que nous ouvrirait une compréhension plus complète de la cryptobiose : conserver des organes en attendant une transplantation par exemple ! Et tout cela sans parler du fait que leur mode de vie entrecoupée de longues périodes d'inactivité interroge notre conception même de ce qu'est la vie.

Parallèlement à cela, de nombreux chercheurs s'intéressent au développement du tardigrade. Celui-ci étant en effet proche phylogénétiquement de deux modèles très étudiés : *Drosophila* et le nématode *Caenorhabditis elegans*, il apparaît comme un bon candidat d'étude pour comprendre comment les mécanismes intervenants dans le développement évoluent d'une espèce à l'autre. De plus, le génome du tardigrade fut l'objet de beaucoup d'attention au cours de l'année 2016. Une équipe a annoncé que selon elle, un sixième du matériel génétique du tardigrade proviendrait d'autres organismes, provoquant excitation et scepticisme. Les tardigrades : éponges à gènes ou bien à contaminations, le débat reste ouvert.

Enfin, tout ça pour dire qu'il y a un peu de génie dans l'étrange et de l'étrange un peu partout. Je vous laisse en vous conseillant vivement de faire un petit tour du côté de chez Nicole Ferroni qui conclura bien mieux que moi sur la sagesse du Tardigrade (voir références)

Références :

(*recommandé)**

Pour être une vraie groupie ou rire un peu :

<http://www.tardigrada.net/>

<http://www.huffingtonpost.fr/2017/01/10/en-plus-detre-une-bete-au-lit-et-de-survivre-a-la-congelation/>

*** Nicole Ferroni dans Folie Passagère nous explique le tardigrade :

https://www.youtube.com/watch?v=fRN5_tKMIQE

Pour être un peu sérieux au sujet de la cryptobiose :

Le Monde: « Quel est le secret du tardigrade, l'animal qui survit à tout ? »

http://www.lemonde.fr/sciences/article/2016/02/22/vidéo-absolu-temperatures-extremes-quel-est-le-secret-du-tardigrade-cet-animal-qui-survit-a-tout_4869728_1650684.html#aSyX2faFJ8uzcMFb.99

Weñicz, Weronika, et al. "Anhydrobiosis in tardigrades—the last decade." *Journal of Insect Physiology* 57.5 (2011): 577-583.

Møbjerg, Nadja, et al. "Survival in extreme environments—on the current knowledge of adaptations in tardigrades." *Acta Physiologica* 202.3 (2011): 409-420.

Tsujimoto, Megumu, Satoshi Imura, and Hiroshi Kanda. "Recovery and reproduction of an Antarctic tardigrade retrieved from a moss sample frozen for over 30 years." *Cryobiology* 72.1 (2016): 78-81.

Pour comprendre le débat du transfert horizontal de gènes:

Boothby, Thomas C., et al. "Evidence for extensive horizontal gene transfer from the draft genome of a tardigrade." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112.52 (2015): 15976-15981.

Richards, Thomas A., and Adam Monier. "A tale of two tardigrades." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 113.18 (2016): 4892-4894.

Pour avoir la tête dans les étoiles :

*** Georgiev, D. "The Phylum Tardigrada and the Panspermia Theory – Can The Tardigrades be Live Capsules Carrying a Variety of DNA Sequences Inside as Food Particles, Endosymbiotic Organisms and Parasites?" *International Journal of Pure and Applied Zoology*, 4(4): 292-293. (2016)

Jönsson, K. Ingemar, et al. "Tardigrades survive exposure to space in low Earth orbit." *Current biology* 18.17 (2008): R729-R731.

Pour voir un peu plus loin:

Smith, Frank W., et al. "The compact body plan of tardigrades evolved by the loss of a large body region." *Current Biology* 26.2 (2016): 224-229.

*** Goldstein, Bob, and Nicole King. "The Future of Cell Biology: Emerging Model Organisms." *Trends in Cell Biology* 26.11 (2016): 818-824.

Décembre 2016 : Une nouvelle carte corticale, de la phrénologie au machine learning par Maxime Beau

En ce mois de décembre 2016, l'AMPS vous offre à son habitude le décryptage d'une actualité scientifique attentivement choisie. En juillet dernier, une équipe internationale de neurologues, d'ingénieurs et de spécialistes en informatique a annoncé avoir établi une nouvelle cartographie du cerveau humain, dont le degré de précision est inédit. Nous n'avions pas eu l'occasion de vous relayer l'info cet été, mais l'impact de cet article - ayant alors fait la une de Nature Neuroscience - justifie que l'on vous en parle, malgré ces quelques mois de retard ! Bonne lecture :)

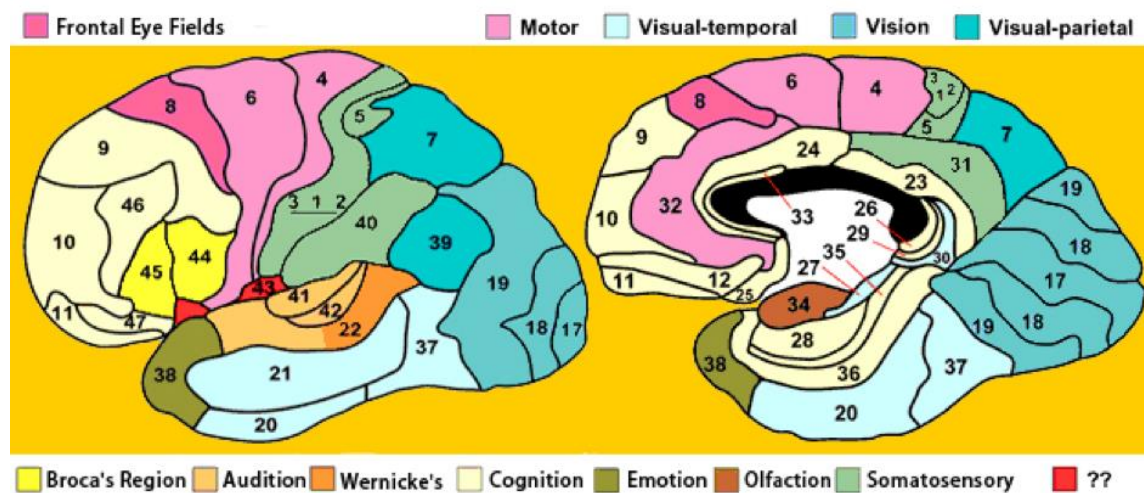
La régionalisation du cortex : une histoire ancienne

Si l'on devait trouver une date de début à l'idée d'une régionalisation fonctionnelle du système nerveux et plus précisément du cortex, l'on pourrait citer la si fameuse « science des bosses ». **La phrénologie** est la théorie du neurologue autrichien **Franz Joseph Gall** (1757-1828) concernant la localisation différenciée des fonctions cérébrales dans le cerveau. Il l'énonça dans son ouvrage majeur, publié à partir de 1810 à Paris : *Anatomie et physiologie du système nerveux en général, et du cerveau en particulier, avec des observations sur la possibilité de reconnaître plusieurs dispositions intellectuelles et morales de l'homme et des animaux par la configuration de leur tête*^[2].

Cette fumeuse théorie – complètement fautive - fait sourire aujourd'hui, mais on peut au moins lui concéder une chose : l'intuition d'une ségrégation spatiale des fonctions du cerveau à sa

surface. Pauvre Gall avec ses compas, il s'est simplement trompé d'outil... S'il avait eu la sagesse d'exploiter, comme nous, un IRM fonctionnel et un algorithme de machine learning, il aurait tout de suite compris. Mais ne soyons pas trop dur, ces techniques étaient bien plus rares au XVIIIe siècle.

Non. Le vrai, l'unique découvreur d'une bonne première classification des aires corticales fut **Korbinian Brodmann**, auteur de la fameuse classification éponyme ! Il est docteur en médecine en Allemagne, quand il divise en **1906** le cortex cérébral de l'homme en **52 aires** différentes^[3] selon des critères purement histologiques : la **cytoarchitectonie**, c'est-à-dire la densité, la taille des neurones et le nombre de couches observées sur des coupes histologiques. Cette discipline désigne la branche de l'histologie qui se consacre à l'étude de la composition cellulaire d'un tissu biologique, dont les principaux outils sont le microscope et les colorants qui permettent de mettre en évidence la nature, l'arrangement ou la distribution des cellules dans le tissu considéré. Ce qui lui a permis d'arriver à quelque chose de pas trop mal :



Et ce qui est le plus incroyable, c'est que l'on s'en sert toujours aujourd'hui... Autant dire que soit nos techniques actuelles n'apportent rien aux microscopes et aux colorants de ce cher Brodmann, soit la régionalisation des aires corticales avait bien besoin d'un rafraîchissement.

Mais, avant de nous offusquer devant le grand âge de la classification toujours utilisée, demandons-nous : quel est le réel intérêt actuel d'une telle classification ? N'est-ce qu'une question fondamentale dont la réponse ne ferait qu'assouvir la curiosité des neuroscientifiques ? La classification de Brodmann ne suffirait finalement elle pas aux besoins des neurochirurgiens, un affinement de cette classification permettrait-elle vraiment de résoudre de nouveaux problèmes d'ordre clinique ?

La « gradient-based multimodal parcellation approach »

Eh bien oui – vous vous en doutiez et ce n'était qu'une transition moyenne entre ces deux parties, en effet – un affinement de la cartographie corticale serait d'une grande aide en neurosciences

comme en neurologie/neurochirurgie. L'analyse de Glasser et. Al^[1] a réussi ce défi, en utilisant une technique de régionalisation appelée « gradient-based multimodal parcellation approach » - régionalisation basée sur l'utilisation de gradients spatiaux de plusieurs modalités -, que nous allons nous efforcer de vous décrire : elle procède comme suit (pour ce que le dévoué auteur de votre Actu a compris des obscurs détails de leur papier, soyez tolérants - allez voir [1] pour plus de détails).

1- 1) Quatre modalités exploitées

La puissance de cette classification réside dans **le croisement de plusieurs paramètres distinguant les aires corticales les unes des autres**, contrairement à la cartographie originelle de Brodmann intégralement fondée sur la cytoarchitecture. Quatre paramètres, en l'occurrence :

- 1) Les différences d'architecture histologique, i.e. de contenu en myéline et d'épaisseur corticale une fois les gyri remis à plat ;
- 2) Les différences fonctionnelles (fonctionnal segregation), i.e. les images d'IRMf au cours de sept tâches comportementales faisant intervenir plusieurs modalités visuelles, auditives, sensorimotrices, cognitives, en considérant non pas la significativité de la différence entre les variations d'amplitude d'oxygénation du sang (indicateur habituel en IRMf, représentatifs de l'activation d'une zone), mais de différence d'amplitude d'oxygénation (représentatifs de la différence entre deux zones adjacentes) ;
- 3) Les différences de connectivité fonctionnelle (fonctionnal integration), i.e. l'activation corrélée de différentes zones en IRMf, au repos ;
- 4) Les différences topographiques, i.e. l'activation visible en IRMf de zones corrélées à l'activation de champs récepteurs particuliers, en l'occurrence du cortex visuel. Plus généralement, on parle de carte topographique pour les systèmes sensoriels et moteurs, qui représentent l'association entre la contraction d'un muscle – l'activation d'un récepteur sensoriel.

« La régionalisation multimodale, ça pèse » Note de l'auteur

2- 2) Deux techniques de quantification des gradients de ces modalités entre les aires

Alors que Brodmann n'avait comme seul outil de distinction que ses yeux aidés de colorants, **les différences entre les aires corticales selon ces quatre paramètres peuvent être aujourd'hui proprement quantifiées**, en l'occurrence selon deux méthodes robustes. Pour la régionalisation post-mortem, les auteurs ont utilisé **la distance de Mahalanobis**^[4], qui permet de mesurer la différence entre deux jeux de valeurs (deux zones de taille donnée, ici) en prenant en compte plusieurs paramètres (je suppose architecturaux, ici), en prenant en compte les variances respectives de ces paramètres. Pour mieux comprendre : soit x et y deux vecteurs rassemblant plusieurs paramètres concernant deux individus, par exemple x1 et y1 la taille, x2 et y2 le poids. Si l'on fait par exemple 1m75 et 70kg, quelque'un de 3m75 et de 70kg ne serait pas plus différent

de soi que quelqu'un d'1m75 et de 68kg, en « distance en m ou kg », ce qui est intuitivement anormal. Ceci est lié au fait que la variance en kilogrammes du poids est bien plus importante que la variance de la taille en mètres : il faut donc normaliser ces variables par leur variance afin d'effectuer une comparaison correcte. La distance de Mahalanobis effectue cette opération. Appliquée entre deux petites zones adjacentes, une distance de Mahalanobis soudainement grande pour un certain set est un indice de passage à une nouvelle aire corticale (interprétation personnelle). Pour les données in vivo, l'utilisation du **gradient spatial** (la première dérivée) des paramètres a été choisie : une zone avec un grand gradient spatial est un indice supplémentaire de passage d'une aire corticale à une autre. L'utilisation croisée de ces deux indicateurs permet d'établir des gradients pour chacun des quatre paramètres considérés : c'est la **gradient-based multimodal parcellation approach**. La fameuse.

3- 3) Un affinage par des neuroanatomistes

Le résultat de cette analyse est ensuite **évalué par des neuroanatomistes**, afin de les confronter aux données déjà acquises. Les experts traitent les données au regard de (1) la présence d'un pic de gradient le long d'une ligne pour au moins deux modalités indépendantes (contenu en myéline et réponse à telle tâche fonctionnelle par exemple), qui est la preuve la plus forte de l'existence d'une frontière entre deux aires ; (2) la correspondance entre les hémisphères droit et gauche ; (3) le retrait des artéfacts clairs ; (4) l'existence d'une robuste différence entre l'intérieur des aires délimitées par les bordures trouvées ; (5) la description préalable dans la littérature de la zone . Ainsi les neuroanatomistes **peuvent placer les bordures pour chaque image et choisir les modalités caractérisant le plus spécifiquement chaque région corticale ainsi définie**. Enfin, **un algorithme automatisé place définitivement les bordures les plus probables** entre régions, à la lumière de ces nouvelles informations.

Les auteurs ont ainsi trouvé **180 aires corticales au total**, dont 97 totalement nouvelles (les classifications précédentes les plus fines en comptaient 83) !

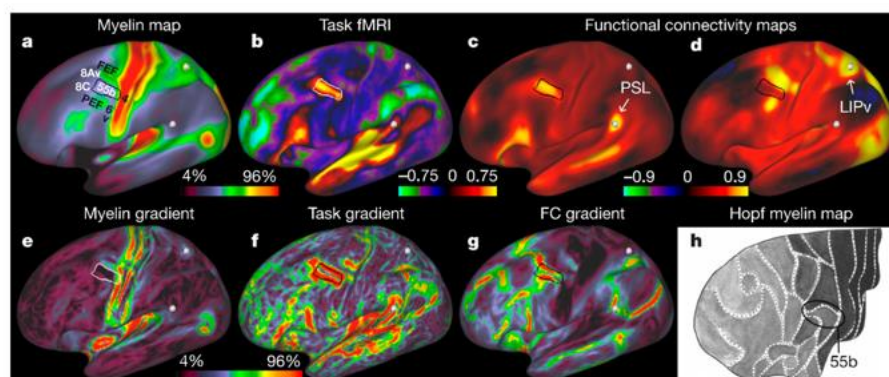


Figure 2 | Parcellation of exemplar area 55b using multi-modal information. The border of 55b is indicated by a white or black outline. **a**, Myelin map. **b**, Group average beta map from the LANGUAGE Story versus Baseline task contrast. **c, d**, Functional connectivity correlation maps from a seed in area PSL (white sphere, arrow) (**c**) and a seed in area LIPv (white sphere, arrow) (**d**). **e**, Gradient magnitude of the myelin map shown in **a**. **f**, Gradient magnitude of the LANGUAGE Story versus

Baseline task contrast shown in **b, g**. Mean gradient magnitude of the functional connectivity dense connectome (see section on modalities for parcellation in the Methods). **h**, A dorsal schematic view of the prefrontal cortex as parcellated in ref. 22, in which shading indicates the amount of myelin found using histological stains of cortical grey matter. Data at <http://balsa.wustl.edu/Qv4P>.

1- 4) Une validation par un test statistique et par un algorithme de machine learning

Vient ensuite la **phase de validation** de cette régionalisation. Premièrement, les aires furent testées par **test statistique s'assurant de la significativité de la différence entre les aires nouvellement** définies pour quatre autres catégories indépendantes : l'épaisseur corticale et le contenu en myéline (architecture), les images d'IRMf lors de tâche et au repos (fonction, connectivité). Enfin, les auteurs ont testé la robustesse de leur régionalisation en s'assurant **qu'un algorithme de machine-learning – un perceptron multi-couches - était capable de détecter ces aires corticales** chez de nouveaux individus.

Faisons une petite pause ici si vous le voulez bien, et profitons de cet article pour vous introduire au machine-learning, ou tout au moins vous rappeler ses principes. Car c'est un terme que l'on entend partout autour de nous aujourd'hui, et savoir ce dont il s'agit relève presque de notre culture générale.

« C'est quoi au juste le machine learning ? »

Wikipédia choisit de le qualifier de « **apprentissage automatique** » ou « apprentissage statistique »^[6]. C'est un champ d'étude de l'intelligence artificielle, qui concerne la conception, l'analyse, le développement et l'implémentation de méthodes permettant à une machine (au sens large) d'évoluer par un processus systématique, et ainsi de remplir des tâches difficiles ou impossibles à remplir par des moyens algorithmiques plus classiques. En gros, c'est **créer un algorithme capable de mettre à jour voire d'intégralement définir les règles qu'il suit lorsqu'il génère une sortie associée à une entrée donnée**. Ce qui est utile lorsque l'on est incapable de nous même définir ces règles. L'entrée peut être considérée comme un ensemble de données non classées, et la sortie ces mêmes données mais classées selon les règles que l'algorithme a pu définir (que l'on ne connaît pas nous même, elles sont illisibles). C'est pour cela que l'on parle généralement de « machine learning classifier » : ce sont en somme **de puissants classificateurs de données**, soit afin de les classer en soi, soit afin de les rendre utilisables. Il existe des algorithmes de machine learning à **apprentissage supervisé** - on explique à l'algorithme la manière dont on veut qu'il classe les données -, et même aujourd'hui à **apprentissage non supervisé** – on lui donne juste un gros tas de données, et il trouve lui même des correspondances cachées entre elles pour les « classer »-.

Si les *classes* sont prédéterminées et les *exemples* connus, le système apprend à classer selon un *modèle* de classement ; on parle alors d'**apprentissage supervisé** (ou d'analyse discriminante). Un expert (ou *oracle*) doit préalablement étiqueter des exemples. Le processus se passe en deux phases. Lors de la **première phase (hors ligne, dite d'apprentissage)**, il s'agit de déterminer un modèle des données étiquetées. La **seconde phase (en ligne, dite de test)** consiste à prédire l'étiquette d'une nouvelle donnée, connaissant le modèle préalablement appris. Parfois il est préférable d'associer une donnée non pas à une classe unique, mais une probabilité

d'appartenance à chacune des classes prédéterminées (on parle alors d'apprentissage supervisé probabiliste).

Quand le système ou l'opérateur ne disposent que d'exemples, mais non d'étiquettes, et que le nombre de classes et leur nature n'ont pas été prédéterminés, on parle **d'apprentissage non supervisé ou clustering**. Aucun expert n'est requis. L'algorithme doit découvrir par lui-même la structure plus ou moins *cachée* des données.

Les auteurs ont utilisé un algorithme de machine Learning à apprentissage supervisé, ceci afin de constater si la régionalisation trouvée était capable de correctement apprendre à l'algorithme de ML à automatiquement retrouver leurs 180 aires sur de nouveaux individus. Les modalités utilisées par l'algorithme pour effectuer sa classification étaient les mêmes que pour le parcellement : la quantité de myéline/l'épaisseur corticale/des cartes d'IRMf lors de tâche/au repos/la topographie, ainsi que des cartes d'artéfacts pour interpréter ces derniers dans les images analysées. Et l'algorithme y est arrivé, ayant retrouvé les 180 aires chez plus de 96 des nouveaux sujets !

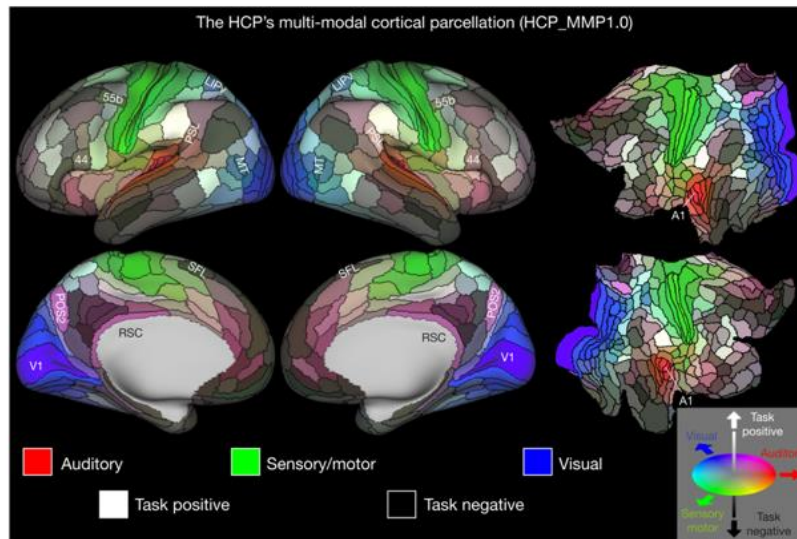


Figure 3 | The HCP's multi-modal parcellation, version 1.0 (HCP_MMP1.0). The 180 areas delineated and identified in both left and right hemispheres are displayed on inflated and flattened cortical surfaces. Black outlines indicate areal borders. Colours indicate the extent to which the areas are associated in the resting state with auditory (red), somatosensory

(green), visual (blue), task positive (towards white), or task negative (towards black) groups of areas (see Supplementary Methods 5.4). The legend on the bottom right illustrates the 3D colour space used in the figure. Data at <http://balsa.wustl.edu/WN56>.

Ainsi, cette classification fonctionnelle des aires corticales sera d'un précieux secours non seulement aux auteurs d'études d'IRMf, mais encore aux neurochirurgiens. Comme le discutent les auteurs, « de nombreuses incertitudes subsistaient concernant les régions décrites dans els études de neuro-imagerie, les conclusions émises au sujet d'une même zone pourraient en réalité résider dans des régions différentes. La délimitation automatique des aires corticales que nous proposons pallierait ce problème, mais auraient aussi des implications cliniques, par exemple en fournissant aux neurochirurgiens des cartes précises et surtout individualisées auxquelles ils pourraient se référer. ».

[1] LE papier Glasser, M. F., Coalson, T., Robinson, E., Hacker, C., Harwell, J., Yacoub, E., ... & Smith, S. M. (2015). A Multi-modal parcellation of human cerebral cortex. Nature.

[2] La science des bosses <https://fr.wikipedia.org/wiki/Phrénologie>

[3] Les 53 aires de Brodmann
<http://www.chups.jussieu.fr/ext/neuranat/cortex/texte/gcadrecortex2b.html>

[4] La distance de Mahalanobis
http://www.jennessent.com/arcview/mahalanobis_description.htm,
<http://forums.cirad.fr/logiciel-R/viewtopic.php?t=1547>

[5] La connectivité fonctionnelle en IRMf
http://www.sbirc.ed.ac.uk/cyril/download/DTP_Functional%20connectivity%20in%20fMRI.pdf

[6] Le machine learning

https://fr.wikipedia.org/wiki/Apprentissage_automatique

https://en.wikipedia.org/wiki/Machine_learning

<https://www.youtube.com/watch?v=3S5HgDWXRA8> <http://harthur.github.io/txjs-slides/#28.0>

Novembre 2016 : Le Nobel à l'autophagie, le jeûne, l'avenir des anciens par Maxime Beau

En ce lundi 3 octobre 2016, le biologiste cellulaire Yoshinori Ohsumi, professeur à l'Institut de technologie à Tokyo, fut le sixième japonais à s'être vu décerner le prix Nobel de physiologie ou médecine, « pour la découverte de mécanismes de l'autophagie », processus de dégradation et de recyclage des composants cellulaires. À cette occasion, l'AMPS vous propose de découvrir ce qu'est au juste que cette fameuse autophagie, ainsi que les implications cliniques qui pourraient découler des progrès faits dans l'élucidation de ses mécanismes. Lisez attentivement ce qui suit : il s'agit de votre culture générale (j'ai en passant fait la mienne), chers futurs médecins/pharmaciens chercheurs. Et, qui sait, peut-être certains d'entre vous seront-ils tentés par ce champ fondamental en pleine expansion et à la forte dimension clinique !

1) Qu'est-ce que l'autophagie ?

L'homéostasie des cellules est assurée par un renouvellement constant de ses constituants, permis par un équilibre finement régulé entre la synthèse et la dégradation de leur contenu. Plusieurs mécanismes de dégradation œuvrent de concert dans cette perspective, dont certains feront sûrement remonter en vous de fumeux souvenirs de P1 : de simples protéases ; le

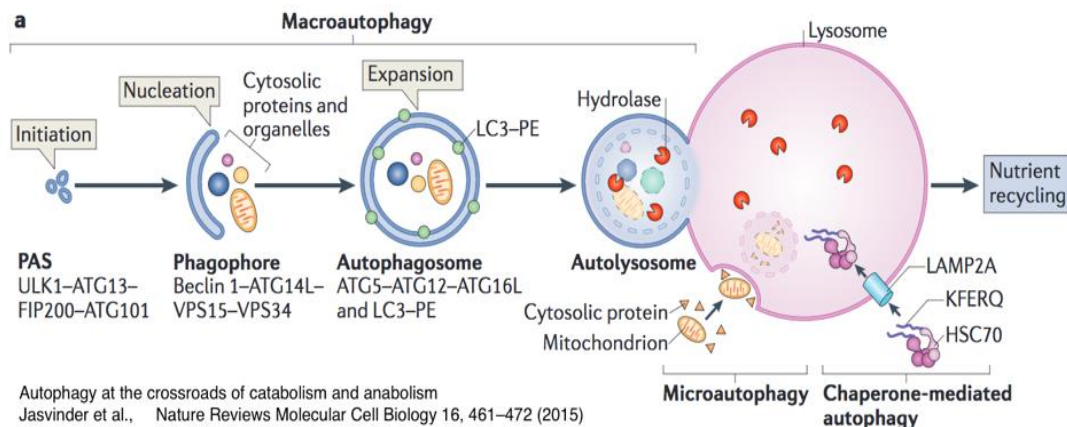
protéasome dans lequel s'engouffrent à jamais les protéines polyubiquitinylées (ubiquitiiiiine) ; et enfin les lysosomes, organites cellulaires dont le pH acide permet l'activation d'hydrolases peu sélectives grignotant presque tout ce qui se trouve à la portée de leurs sites actifs. **L'autophagie est le processus grâce auquel une cellule peut cataboliser ses propres composants par le biais de ses lysosomes.** Sont concernés la fraction liquide du cytoplasme, ses macromolécules (gouttelettes lipidiques, amas de glycogène, agrégats protéiques ou encore acides nucléiques...), ainsi que ses organites ; tout ce beau monde y est émietté en composants élémentaires (glucides-protides-lipides) qui pourront servir soit au renouvellement direct des constituants sus-cités, soit à la production d'ATP et autre NADH qui feront tourner la machinerie cellulaire dans son ensemble [1].

L'auto-pitance des lysosomes leur est apportée selon trois voies.

- I) Celle de la **macroautophagie**, la principale, soit le routage de protéines cytoplasmiques et d'organites vers les lysosomes par le biais d'autophagosomes, vésicules à double-membrane générées dans le cytoplasme même ;
- II) Celle de la (*roulement de tambour*) **microautophagie**, i.e. l'entrée directe dans le lysosome de constituants cytoplasmiques par invagination de sa membrane ;
- III) Celle de l'**autophagie chaperonne-médiée** (« CMA », plus tricky celle-là), impliquant des protéines chaperonnes (HSC70 ++++) qui assistent l'entrée dans le lysosome des constituants à recycler. Elle a la particularité d'être extrêmement sélective et de permettre une autophagie finement régulée.

Regardez cette vidéo ou ce joli dessin, comme ils l'expliquent bien :

https://www.youtube.com/watch?v=BD_wW_YWkt8



Comme l'auront compris les hellénistes les plus avertis, la cellule se MANGE. Eh ouais, on s'auto-grignote continuellement. On sent pointer une larme de justification de l'anthropophagie, ne trouvez-vous pas ? De l'auto-grignotage à l'entre-grignotage, il n'y a qu'un pas. Encore un cas où une bande de dégénérés s'empare de faits scientifiques pour défendre leurs pratiques dégueulasses, on la sent venir celle là...

2) Quelles sont les fonctions de l'autophagie ?

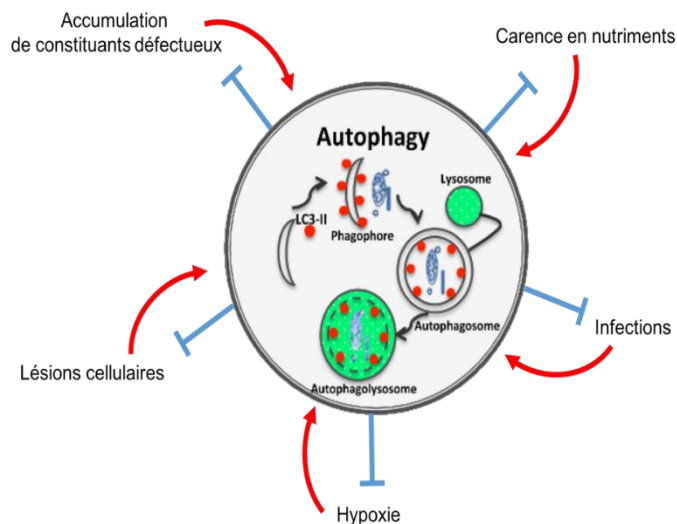
L'autophagie est reconnue comme étant une **voie physiologique essentielle de recyclage des constituants cellulaires**, comme vu plus haut. Elle permet notamment le déblaiement de déchets cytoplasmiques qui peuvent s'avérer nocifs en cas d'accumulation excessive, comme le sont typiquement les agrégats protéiques. Une grille de lecture permettant de simplement y réfléchir peut être de se dire que **l'autophagie augmente en conditions de stress**, ce qui augmente le turnover cellulaire et permet de plus rapidement remplacer les composants détériorés par la « source de stress ». Nous citerons par exemple l'exposition à des protéines endommagées, la carence nutritive ou encore l'exposition à une infection. Non traités ici mais à considérer de la même manière, notez que l'autophagie est aussi induite par un stress hypoxique et par d'autres causes de lésions cellulaires (radiations, chimiothérapie etc). **L'autophagie est donc un mécanisme de défense cellulaire fondamentale en conditions « pathologiques ».**

Comme dit à l'instant, **l'autophagie augmente devant l'accumulation excessive de déchets cytoplasmiques** (agrégats protéiques...). Prenons l'exemple du déficit en alpha1-antitrypsine. Il s'agit d'une maladie génétique témoignant d'une mauvaise conformation de l'alpha1-antitrypsine, qui s'accumule sur son lieu de synthèse (le foie) et devient par conséquent déficiente dans le sang et au niveau de ses sites d'action (les poumons en particulier). Les patients souffrant de cette maladie présentent une augmentation de l'autophagie dans leurs hépatocytes, ce qui leur permet de se débarrasser de leurs enzymes non fonctionnelles et de limiter la constitution d'agrégats [1]. Les plaques bêta-amyloïdes des patients de la maladie d'Alzheimer subissent le même sort : les neurones touchés tentent de résorber leurs agrégats protéiques en stimulant leur autophagie [1]. Le même phénomène est décrit dans la maladie de Huntington, qui est le théâtre de l'accumulation d'huntingtine endommagée au niveau des ganglions de la base : il a été démontré chez des souris modèles de cette maladie que l'inhibition de l'autophagie accentuait la neurodégénérescence [5] ! La même rengaine fonctionne pour Parkinson.

L'autophagie augmente également devant le jeûne. La carence en nutriments (« starvation » est le terme consacré) est une condition expérimentale très largement utilisée pour induire de l'autophagie, à l'échelle cellulaire [13]. À l'échelle de l'organisme, il est aussi prouvé que le jeûne (cette fois « fasting ») induit de l'autophagie [14].

L'autophagie augmente aussi face à une infection et joue un rôle dans l'immunité innée. La détection et la prise en charge pour dégradation de pathogènes intracellulaires tels que le mycobacterium tuberculosis impliquent la même machinerie cellulaire et les mêmes mécanismes régulateurs que la mitophagie (en gros macro-autophagie des mitochondries). Telles de vulgaires organites en fin de vie, les bactéries sont adressées aux lysosomes qui s'occupent de faire le ménage [12] : c'est ce qu'on appelle de la « xénophagie », la dégradation autophagique de particules infectieuses. Généralement ce processus conduit comme prévu à la dégradation du pathogène ciblé, mais certaines formes de résistance leur permettent de bloquer la maturation

des phagosomes et d'empêcher leur destruction. La stimulation de l'autophagie peut alors permettre de contrer ce phénomène et de conclure la dégradation du pathogène. Les virus, intracellulaires également, seraient aussi une cible de l'autophagie : les virus de la stomatite vésiculeuse seraient, une fois conduit par des autophagosomes au sein d'endosomes, reconnus par des récepteurs TLR7 qui une fois activés déclencheraient des cascades moléculaires conduisant à la production d'interférons et de cytokines antivirales. L'autophagie permet donc la lutte contre des infections de manière directe par xénophagie, et de manière indirecte en permettant le déclenchement de mécanismes de l'immunité innée.



L'autophagie est par ailleurs extrêmement liée à la mort cellulaire : lorsqu'elle est excessive, elle provoque de l'apoptose. **L'intrication entre l'autophagie et l'apoptose est impliquée dans le développement de pathologies.** Pour reprendre le cas de la maladie d'Alzheimer, l'autophagie est dépassée par l'accumulation d'agrégats protéiques, et atteint un niveau excessif pro-apoptotique causant la mort des-dites cellules [1].

Il est nécessaire d'ajouter un autre volet à cette description fonctionnelle pour traiter le cas particulier des cancers. [3] [4] **Le fonctionnement physiologique de l'autophagie**, favorisant la survie des cellules cancéreuses, **est en cause dans le développement de pathologies tumorales.** Elle permettrait, en gros, à ces cellules à la prolifération rapide et aux grands besoins métaboliques de tenir le coup en recyclant leur ATP (souvenez-vous, l'autophagie augmente devant un stress hypoxique ainsi que devant une carence en nutriments !). Mais l'implication de l'autophagie dans le développement des cancers est plus complexe que cela : comme la logique l'impose, **l'excès d'autophagie fait passer les cellules tumorales en apoptose** - ce qui pourrait, soit dit en passant, être une stratégie thérapeutique exploitable... Et pour en rajouter une couche, ajoutons que **l'autophagie assure aussi correctement sa fonction physiologique de « réparation cellulaire » et aurait un rôle directement suppresseur de tumeur**, en empêchant l'accumulation de protéines et d'organelles endommagées ! Ainsi pourrait-on dire que lorsque l'on s'adresse à des cellules en transformation, l'autophagie « physiologique » permettant leur renouvellement

(~réparation) est désirable ; mais lorsque l'on s'adresse à des cellules tumorales, l'autophagie « physiologique » favorisant leur survie est indésirable, alors que l'autophagie « en excès » favorisant leur apoptose est désirable... L'autophagie est donc potentiellement doublement anticancéreuse !

Nous nous devons enfin de citer l'effet si médiatisé de **l'autophagie** : ce processus, en autorisant une meilleure régénération cellulaire, **permettrait d'augmenter la longévité**. Eh ouais mon pote. Les substances inductrices de l'autophagie pourraient-elles un jour servir d'élixir de Jouvence ? « Très récemment, nous avons découvert qu'une substance qui se trouve naturellement dans nos cellules, la spermidine, est capable d'induire l'autophagie in vitro mais aussi in vivo après injection chez la souris. Chez les organismes primitifs que l'on utilise pour les études sur la longévité – la levure, le ver nématode et la mouche du vinaigre – cela se traduit par une augmentation de leur longévité. En revanche, lorsque nous inactivons les gènes responsables de l'autophagie dans ces organismes, ce bénéfice disparaît. Nous avons fait les mêmes observations avec d'autres molécules induisant l'autophagie : le resvératrol, un polyphénol issu du vin rouge, et la rapamycine, un médicament immunosuppresseur. Nous en concluons, de manière préliminaire, que toute manipulation génétique ou pharmacologique visant à augmenter la survie des espèces animales primitives ne peut avoir un tel effet que si l'autophagie fonctionne.” assène Guido Kroemer, Porteur du projet AXA "Autophagie en faveur de la longévité" à l'institut Gustave Roussy [7]. Et les gains de longévité mesurés par son équipe tablent de 15 à 30% !

Les hypothèses actuellement avancées décrivent un rôle indirect et multifactoriel de l'autophagie sur la longévité, impliquant notamment les effets de « lutte contre le stress » que nous avons décrits plus haut : la défense contre l'accumulation d'agrégats protéiques, devant les infections, ou encore ses effets antitumoraux [8].

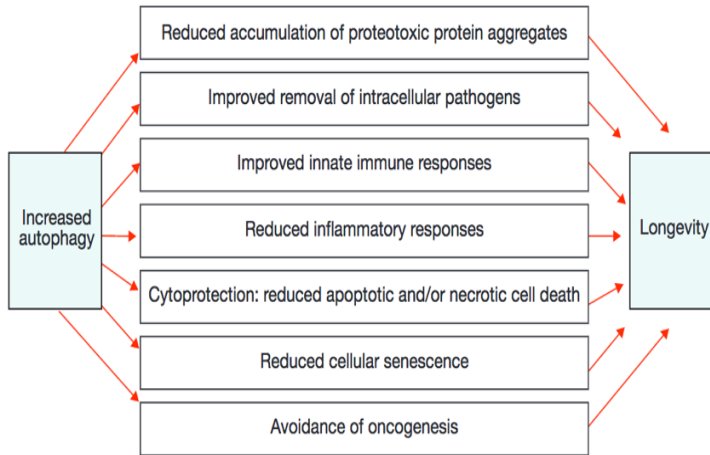


Figure 2 Linking autophagy-mediated lifespan extension to cytoprotection. Putative mechanisms linking autophagy to the inhibition of cell death (either apoptosis or necrosis) and to the induction of longevity. *Can Autophagy promote longevity ? Kroemer et al., 2010*

3) Pourquoi l'autophagie a-t-elle raflé le Nobel ? Et pourquoi son lauréat est-il un japonais barbu ?



Eh bien pas uniquement pour sa barbe hipster, figurez-vous : **Yoshinori Ohsumi est un acteur fondamental de la découverte des mécanismes qui sous-tendent l'autophagie.** La connaissance du phénomène est restée limitée jusqu'aux travaux de M. Ohsumi qui, au début des années 1990, a mené des « *expériences brillantes* », selon le jury du Nobel. Il s'est impliqué dans ce champ de recherches à partir de la fin des années 1980. Il a d'abord travaillé sur des levures, chez lesquelles il a démontré l'existence de mécanismes d'autophagie en les affamant. Ensuite, par des milliers d'expériences, toujours chez les levures, il a mis en évidence les 15 gènes clés impliqués dans ces processus. Les résultats de cette percée scientifique ont été publiés en 1992.

Le biologiste a ensuite poursuivi ses travaux et montré que des mécanismes sophistiqués comparables sont à l'œuvre dans les cellules humaines. « *Les découvertes d'Ohsumi ont conduit à un nouveau paradigme dans notre compréhension de la manière dont la cellule recycle son contenu* », affirme l'académie Nobel dans un communiqué. « *C'est absolument mérité, Ohsumi est une référence dans le domaine, c'est lui qui le premier a découvert le mécanisme de l'autophagie, après des travaux extraordinaires* », souligne encore Martine Biard-Piechaczyk, qui dirige l'équipe « Autophagie et infection » à Montpellier (CNRS). « *Il s'agit d'un mécanisme cellulaire de défense ancestral contre les infections et le manque de nutriments, qui constitue la première menace pour un organisme, explique-t-elle. Il permet le recyclage de tout ce qui peut l'être pour rester en vie plus longtemps.* » [2]. Comme nous venons de le voir, les perspectives thérapeutiques de l'autophagie sont multiples et expliquent l'intérêt de l'académie Nobel pour le sujet, et pour son principal découvreur. Limitation du développement de toutes sortes de pathologies à agrégats protéiques dont bien entendu les maladies neurodégénératives, recul des cancers, baisse du taux d'infection et même augmentation de la longévité... On a la tête dans les étoiles.

Il serait donc de bon augure que de trouver **un moyen d'activer l'autophagie afin de faire bénéficier nos patients de tous ses effets miraculeux**. D'après vous, qui avez lu avec grande concentration les moindres méandres de cet article, quelle pourrait être la meilleure solution ? Ingérer la spermidine de l'équipe de Kroemer ? Hmm peut-être un jour, mais l'on en est pour l'instant encore loin. Non, un truc tout bête !... ****spoiler**** Eh oui, faire la grève de la faim ! **Le jeûne**. C'est une des formes de stress cellulaire induisant l'autophagie finalement accessible et assez peu délétère (je ne vous conseille pas de tenter l'hypoxie...). Les défenseurs des régimes impliquant des jeûnes utilisent d'ailleurs l'autophagie comme argument scientifique pour tenter d'expliquer les effets bénéfiques de cette pratique. Ainsi Sandrine, pratiquante du « mini-jeûne », décrit-elle en long en large et en travers les formidables propriétés de l'autophagie [9] (merci Sandrine), et le site www.lasantedanslassiette.com d'expliquer que jeûner c'est rajeunir. On ne sait que choisir, entre le jeûne intermittent de 16h ou celui de 24h [10] : Le web regorge de témoignages vantant des regains d'énergie et autres cures de jouvence. Alors, mythe ou réalité ? « *De nombreuses études ont montré que la restriction calorique augmente la longévité. Par ailleurs, nous disposons d'éléments qui tendent à prouver que cet effet bénéfique passe par une élévation du taux d'autophagie* » assure Kroemer [7]. Il ne faut pas confondre « rajeunissement » et « gain de longévité », mais tout de même, ça donne envie d'essayer. Quoi qu'il en soit, sans non plus tomber dans des propos anti-jeûne un brin réactionnaires de vieux docteur franco-français [11], la restriction calorique reste potentiellement dangereuse en cas d'excès et complexe à mettre en œuvre (encadrement stricte nécessaire etc), et n'est pas probablement le meilleur moyen de stimuler l'autophagie. L'équipe Kroemer tente ainsi notamment de trouver « comment induire l'autophagie chez l'homme de manière non toxique, par des agents pharmacologiques, pour éviter la souffrance de la restriction calorique tout en obtenant les mêmes résultats ».

Affaire à suivre, donc. D'autant plus que l'autophagie mobilise une communauté de chercheurs grandissante, d'après Le Monde. Elle bénéficie même de son propre journal,

« Autophagy » ! Le Japon et les Etats-Unis sont clairement en tête dans la compétition internationale, « *mais la France n'a pas à rougir* », estime Mme Biard-Piechaczyk. Un Club francophone de l'autophagie (CFATG) réunit même les principaux acteurs français du domaine, et un réseau européen est en voie de constitution. Ferez-vous partie des partisans du miracle autophagie ? Vous pouvez en être en vous lançant dans le mini-jeûne... Ou en allant toquer à la porte des nombreuses équipes qui se lancent dans l'aventure, en stage de M1, M2 ou même en thèse qui sait !

Équipes dont la thématique pourrait vous intéresser, si vous avez aimé cet article :

En France

- Le site de la CFATG : <http://cfatg.org/category/membres/equipe/>
- Équipe Kroemer +++ : <http://www.kroemerlab.com/>
- Équipe Biard-Piechaczyk : <http://www.cpbs.cnrs.fr/spip.php?rubrique9>
- Équipe Codogno et Friedlander : https://www.institut-necker-enfants-malades.fr/index.php?menu=team_view&faculty_id=1

À l'étranger

- Team Ohsumi au Japon (ça risque d'être complexe d'obtenir une place mais vous pouvez toujours essayer !) : <http://www.titech.ac.jp/english/index.html> Team Ohsumi au Japon (ça risque d'être complexe d'obtenir une place mais vous pouvez toujours essayer !) : <http://www.titech.ac.jp/english/index.html>

Références :

- [1] MOOC principes de l'autophagie INSERM : <https://www.youtube.com/watch?v=R7bEgYYoURw>
- [2] Le Monde, http://www.lemonde.fr/medecine/article/2016/10/03/le-nobel-de-medecine-remis-au-japonais-yoshinori-ohsumi-pour-ses-recherches-sur-l-autophagie_5007277_1650718.html#rIpwTBxgbvqER2ch.99
- [3] wikipédia, page sur l'autophagie <https://en.wikipedia.org/wiki/Autophagy>
- [4] The Role of Autophagy in Cancer: Therapeutic Implications. Zhineng J. et. Al, 2011, American Association for Cancer Research
- [5] Cours de paris7, http://ue7-bichat.weebly.com/uploads/6/4/1/7/6417368/autophagie_cellulaire_part_1.pdf
- [6] Powerpoint du CHUV sur les bienfaits du jeûne : http://www.chuv.ch/gastro-hepato/glg_symposium_gastro-enterologiemici_fev2016_mottet.pdf

- [7] <https://www.axa-research.org/fr/projets/guido-kroemer>
- [8] Can autophagy promote longevity ? Kroemer et al., 2010, Nature Cell Biology
- [9] <https://www.youtube.com/watch?v=ltVuUP2SRHE>
- [10] <http://www.lasantedanslassiette.com/au-menu/articles/jeune-intermittent.html>
- [11] <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2013/10/23/21433-peut-on-jeuner-sans-risque-pour-sante>
- [12] Deretic V, Delgado M, Vergne I, Master S, De Haro S, Ponpuak M, Singh S (2009). "[Autophagy in immunity against mycobacterium tuberculosis: a model system to dissect immunological roles of autophagy](#)". Curr. Top. Microbiol. Immunol. Current Topics in Microbiology and Immunology. **335**: 169–88.
- [13] Starvation-induced autophagy is regulated by mitochondrial reactive oxygen species leading to AMPK activation. Li et al, Cell signal.
- [14] *Alirezaei M, et al.* . Short-term fasting induces profound neuronal autophagy. *Autophagy*. 2010;6(6):702-710. doi:10.4161/auto.6.6.12376.

