

HORS-SÉRIE N° 108 : INCONSCIENT

Sortir de l'inconscience

Comment caractériser et améliorer l'état des malades inconscients ? Deux études répondent.

Les nouvelles théories sur le fonctionnement du cerveau décrites dans le *Hors-Série* n° 108 : « À la recherche de l'inconscient » ouvrent parfois des pistes inédites pour comprendre et éventuellement guérir les malades souffrant d'un trouble durable de la conscience. Les récents résultats obtenus par Bertrand Hermann et Lionel Naccache, de l'Institut du cerveau, à Paris, avec leurs collègues vont dans ce sens.

D'abord, ils ont identifié un signe permettant de distinguer, parmi les malades, ceux en « état végétatif » de ceux, moins atteints, en « état de conscience minimale ». Il s'agit de la réponse réflexe de sursaut au bruit, c'est-à-dire le clignement des paupières en réaction à un son brusque. La première catégorie de malades ne s'habitue pas au stimulus auditif lorsqu'il est répété, à l'inverse de la seconde chez lesquels cette réponse est rapidement inhibée. Chez ces derniers, des examens en neuro-imagerie ont révélé que l'habituation est associée à l'intégrité structurale et fonctionnelle d'un réseau cérébral incluant des régions préfrontales et mésopariétales. Mieux encore, l'habituation est corrélée à une amélioration significative de l'état de conscience des malades dans les six mois. Le réflexe de sursaut au bruit étant facile à mettre en œuvre, il constitue un nouvel outil diagnostic à la disposition des neurologues.

La deuxième étude porte sur le même type de malades. Elle montre que la stimulation

électrique transcrânienne en courant continu du cortex préfrontal dorsolatéral améliore l'état de conscience de ces malades. Cette technique, qui consiste à faire passer un courant électrique entre deux électrodes positionnées de part et d'autre de la région cérébrale visée, a déjà montré une certaine efficacité contre les séquelles d'un accident cardiovasculaire cérébral et contre certains types de douleurs. Ici, 60 patients se sont vu appliquer un courant transcrânien.

Parmi eux, 20% ont vu leur état s'améliorer, et cette évolution s'accompagne d'une augmentation des oscillations et de la communication à longue distance entre les régions préfrontales et pariétales (celles déjà impliquées dans l'étude précédente) dans les bandes particulières de fréquence, celles dites « thêta-alpha », entre 4 et 10 Hz. En outre, l'onde nommée « P300 » est plus intense et plus soutenue, signe d'un état conscient amélioré.

Ensemble, ces deux études sont deux avancées importantes dans le traitement des malades dont la conscience est affectée. Elles aident aussi à mieux comprendre la physiologie de la conscience en insistant sur l'importance du cortex préfrontal et du réseau frontopariétal. ■

B. HERMANN ET AL., *BRAIN*, VOL. 143 (7),

PP. 2154-2172, 2020

B. HERMANN ET AL., *SCIENTIFIC REPORTS*, VOL. 10, ART. 4323, 2020



Comment aider des malades à recouvrer leur conscience ?

Un grain de raisin transneptunien

Un trou noir, un de ces objets si déconcertants abordés dans le *Hors-Série* n° 106 : « Enquête sur l'Univers noir », se cache-t-il au-delà de l'orbite de Neptune ? L'objet, de la taille d'un grain de raisin pour une masse jusqu'à 10 fois celle de la Terre, serait cette mystérieuse « planète IX » imaginée en 2016 pour expliquer les orbites d'objets dits « transneptuniens » gravitant aux confins de notre système solaire. Mais comment le détecter ? Une étude récente montre que les jets résultant de l'accrétion de petits objets (venus du nuage d'Oort, une zone plus éloignée encore du Soleil) par le trou noir pourraient être observés par l'observatoire Vera-C.-Rubin, qui doit entrer en fonction en 2021. On pourra enfin alors trancher !

A. SIRAJ ET A. LOEB, *THE ASTROPHYSICAL J. LETTERS*, VOL. 898, N° 1, 2020

Miroir, mon beau miroir... pousse-toi !

Le monde décrit dans le *Hors-Série* n° 107 : « La nouvelle révolution quantique » est souvent celui de l'infiniment petit, mais pas toujours. Ainsi, une équipe de physiciens vient de mesurer l'effet des fluctuations quantiques du vide sur des objets de... 40 kilogrammes, en l'occurrence les miroirs du détecteur d'ondes gravitationnelles *Ligo*. Ces fluctuations, expliquées par le principe d'incertitude d'Heisenberg, consistent en la création spontanée de paires particules-antiparticules s'annihilant presque aussitôt. Durant leur très courte durée de vie, elles ont le temps de pousser ce qui se trouve à proximité. Le déplacement mesuré était de 10^{-20} mètre... Infime, mais suffisant pour introduire un bruit dans les mesures de l'instrument, un bruit que l'on peut désormais corriger.

H. YU ET AL., *NATURE*, VOL. 583, PP. 43-47, 2020

Éditer le génome mitochondrial

Depuis le début des années 2010, l'outil CRISPR-Cas9, une sorte de ciseaux moléculaire d'origine bactérienne, est devenu l'outil de prédilection pour qui veut modifier facilement et précisément le génome d'une cellule. Le Hors-Série n° 105: «Qui sommes-nous? Les nouvelles réponses de la génétique» détaillait l'étendue des espoirs fondés sur cette technique pour corriger des anomalies génétiques délétères. Cependant, CRISPR-Cas9 ne fonctionne qu'avec les gènes du noyau des cellules. *Quid* de ceux des mitochondries? De fait, ces petites usines à énergie de nos cellules contiennent un génome (un ADN double brin) dont certaines mutations sont impliquées dans diverses maladies: cardiomyopathie, surdité, diabète... David Liu, de l'université Harvard, et ses collègues ont réussi à mettre au point une technique d'édition de cet ADN mitochondrial.

La cible de CRISPR-Cas9 est désignée par un petit ARN qui l'accompagne, mais de telles molécules ne parviennent pas à pénétrer dans une mitochondrie. Les biologistes ont eu l'idée d'utiliser une toxine produite par la bactérie *Burkholderia cenocepacia*, une enzyme nommée «DddA» qui transforme un nucléotide (une brique de base de l'ADN) en un autre. DddA vise l'ADN double brin, alors que CRISPR-Cas9 s'attaque seulement à l'ADN simple brin.

Problème: on ne peut laisser seule DddA dans la cellule, car elle agirait n'importe où. Pour contourner cet écueil, la méthode consiste à la couper en deux, et à fixer chaque partie à une autre protéine, TALE, modifiée de façon qu'elle s'associe à une séquence d'ADN particulière. En choisissant judicieusement ces cibles, les deux moitiés de DddA se retrouvent réunies dans la mitochondrie seulement là où l'édition est nécessaire. Ainsi, rassemblée, DddA retrouve son activité et peut remplir son rôle: modifier le génome mitochondrial.

D'autres obstacles ont été surmontés, et les premiers résultats montrent que l'édition fonctionne dans 50% des cas. L'efficacité doit être améliorée, mais les travaux de l'équipe de David Liu sont une avancée majeure vers le développement de thérapies géniques dans le cas de maladies mitochondriales. ■

La traversée du tunnel

Dans le monde quantique, certaines particules franchissent des obstacles normalement insurmontables: c'est l'effet tunnel. Mais combien de temps dure cette traversée?



La traversée d'un tunnel, pour une particule quantique, n'est pas instantanée.

Parmi les nombreuses réalités contre-intuitives du monde quantique décrites dans le Hors-Série n° 107: «La nouvelle révolution quantique», l'effet tunnel tient une place de choix. Imaginez des objets, photons ou atomes par exemple, traversant un obstacle (plus précisément une barrière de potentiel énergétique) réputé infranchissable. C'est pourtant parfois le cas, et cet effet, découvert dans les années 1920, explique notamment les premières étapes de la fusion des atomes dans le Soleil. On l'exploite également dans des microscopes ultraperformants et dans des composants des futurs ordinateurs quantiques... Mais on ne le comprend toujours pas parfaitement. Ainsi, on s'interrogeait sur la durée de traversée du tunnel. Aephraim Steinberg, de l'université de Toronto, au Canada, et ses collègues ont répondu.

Pour ce faire, ils ont refroidi des atomes de rubidium grâce à des lasers et les ont orientés dans une direction où un autre laser, de 1,3 micromètre d'épaisseur, leur bloquait le passage. Mais certains l'ont traversé, par effet tunnel. En combien de temps? 610 microsecondes, soit à une vitesse de plus de 7 mètres par heure. Ce n'est donc pas instantané, comme des expériences précédentes avaient pu laisser le croire.

L'horloge utilisée est celle dite «de Larmor». Elle consiste à observer les modifications de l'état de spin dues au champ magnétique du laser faisant office de barrière, qui sont d'autant plus importantes que la traversée est longue. De façon imagée, c'est une montre qui ne fonctionnerait que dans un tunnel. Il suffit de regarder de combien elle a avancé à sa sortie pour en déduire le temps passé dans le tunnel.

Autre résultat de l'étude, tout aussi étonnant: plus l'énergie ou la vitesse de la particule est petite, plus la traversée est rapide. Transposez cette idée à un trajet en voiture: moins vous roulez vite, plus rapidement vous traverserez un tunnel!

Selon Aephraim Steinberg, ses travaux seront utiles lorsqu'il s'agira, dans un hypothétique ordinateur quantique, d'assembler de nombreux qubits fondés sur cet effet tunnel. ■

R. RAMOS ET AL., NATURE, VOL. 583, PP. 529-532, 2020

HORS-SÉRIE N° 106 : UNIVERS NOIR

Une énergie sombre plus précoce que prévu ?

La nouvelle carte du projet SDSS révèle 11 milliards d'années d'histoire de l'Univers et bouscule un peu plus ce que l'on pensait savoir de l'énergie sombre.

Le Hors-Série n° 106: «Enquête sur l'Univers noir» relatait les dissensions qui règnent quant à la mesure de vitesse de l'expansion de l'Univers, celle-ci s'accroissant. Ce phénomène, découvert en 1998, est imputé à une mystérieuse «énergie sombre» répulsive. Cet ingrédient dont on ne sait rien correspondrait tout de même aux deux tiers du contenu de l'Univers! La plus grande carte tridimensionnelle de l'Univers jamais établie, rendue publique par la collaboration SDSS (*sloan digital sky survey*), permet d'en savoir un peu plus.

Depuis près de vingt ans, grâce au télescope optique de 2,5 mètres de diamètre situé à l'observatoire d'Apache Point, au Nouveau-Mexique, aux États-Unis, les astronomes de très nombreuses institutions dans le monde répertorient les objets célestes. À ce jour, un tiers de l'Univers a été cartographié. Au gré des campagnes de mesure, les galaxies proches, puis de plus en plus lointaines, ont été recensées. On était remonté dans le temps jusqu'à 6 milliards d'années. La dernière campagne, nommée eBOSS (pour *extended baryon oscillation spectroscopic survey*), fait faire un bond en arrière de 5 milliards d'années grâce au relevé de galaxies encore plus lointaines et donc plus jeunes (elles sont bleues et très actives). Ont également été pris en compte les quasars (des noyaux de galaxies très actifs et donc particulièrement lumineux), ainsi que la «forêt Lyman-alpha». De quoi s'agit-il?

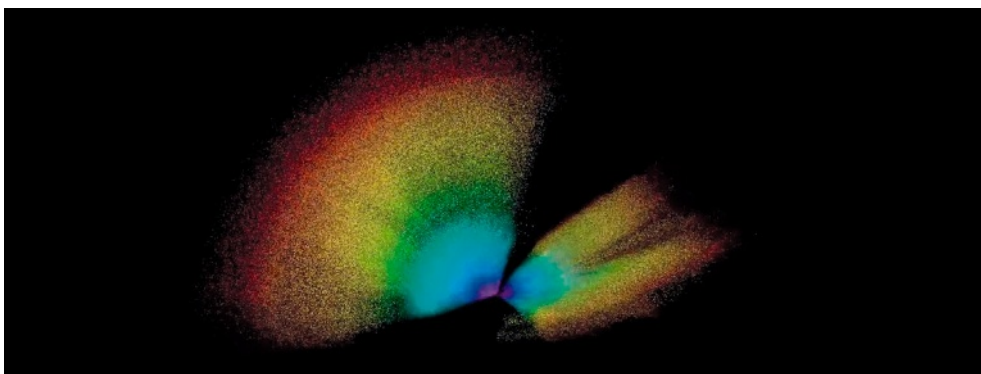
La lumière des quasars traverse des nuages d'hydrogène situés entre ces noyaux de galaxies

et le Nouveau-Mexique. Ce faisant, elle est en partie capturée par le gaz, et l'on détecte les raies d'absorption correspondantes dans le spectre des quasars. Cependant, l'expansion modifiant les vitesses d'éloignement de ces quasars, ces raies apparaissent dans le spectre à des positions différentes selon les nuages, et constituent au final une forêt, chacune étant un «arbre».

Que nous enseigne cette nouvelle carte? Il y a 11 milliards d'années, l'expansion de l'Univers ralentissait. Elle n'a commencé à accélérer que 5 milliards d'années plus tard, et c'est encore le cas aujourd'hui. Les données contraignent un peu plus la valeur de la vitesse de l'expansion de l'Univers (la constante de Hubble) et celle de la courbure (très vraisemblablement nulle).

Un problème reste toutefois à résoudre. La valeur mesurée de l'expansion est de 10% inférieure à celle déduite de l'étude des seules galaxies proches. Pour expliquer ce hiatus, certains postulent une forme inconnue de matière ou d'énergie qui, depuis les premiers instants de l'Univers, aurait laissé sa trace. Ce serait une énergie noire déjà présente dans l'Univers primordial et non pas seulement durant les 6 derniers milliards d'années comme le supposent les modèles classiques. On en saura peut-être plus sur ces nouveaux modèles, dits «d'énergie noire précoce», grâce aux prochains programmes d'exploration, comme DESI, Euclid, LSST... ■

LES PUBLICATIONS DU PROJET SDSS: [HTTPS://WWW.SDSS.ORG/SCIENCE/PUBLICATIONS/](https://www.sdss.org/science/publications/)



La carte de l'Univers la plus complète jamais établie. Elle retrace 11 milliards d'années (le bord de la zone rouge) d'histoire.

Le Kon-Tiki validé ?

Le Hors-Série n° 105: «Qui sommes-nous? Les nouvelles réponses de la génétique» nous apprenait les nombreux métissages qui ont ponctué l'histoire de l'humanité. Alexander Ioannidis, de l'université de Stanford, en a repéré un nouveau. Avec ses collègues, en analysant le génome de 807 individus, les uns d'îles du Pacifique, les autres des côtes d'Amérique du Sud, ils ont révélé un important rapprochement entre les deux populations au début du III^e siècle. Dans quel sens? Difficile de répondre, mais la maîtrise de la navigation en haute mer par les Polynésiens rend plus probable le voyage d'ouest en est. Cependant, cette étude rend également plausible la thèse de Thor Heyerdahl qui, en 1947, a rallié le Pérou aux Tuamotu à bord du *Kon-Tiki*, un radeau de balsa, afin de montrer un peuplement des îles venu d'Amérique du Sud.

A. IOANNIDIS ET AL., NATURE, VOL. 583, PP. 572-577, 2020

Un biomarqueur de la conscience

Le Hors-Série n° 108: «À la recherche de l'inconscient» montrait comment la frontière entre inconscient et conscience est floue. C'est particulièrement vrai dans le cas d'un traumatisme crânien. Une équipe vient de montrer que chez des patients dont la conscience est altérée, le contenu de vésicules extracellulaires circulant dans le plasma se distingue par un contenu enrichi en une protéine (GFAP) et en certains microARN particuliers. Les auteurs y voient un nouveau type de biomarqueur pour suivre l'évolution des malades.

R. PUFFER ET AL., J. NEUROSURG., PRÉPUBLICATION EN LIGNE, 2020