

Médecine

Comment Zika s'attaque aux neurones

Alors que l'épidémie du virus Zika se poursuit sur le continent sud-américain et aux Caraïbes, le nombre de manifestations neurologiques associées au virus s'est multiplié. Des chercheurs ont précisé comment le virus s'en prend au système nerveux. Le point avec Annie Lannuzel, professeure de neurologie au centre hospitalo-universitaire de Pointe-à-Pitre, en Guadeloupe, et chercheuse Inserm à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière, à Paris.

mais pas plus de 10%... Pour Jack Szostak, biochimiste à l'université Harvard, «le plus intéressant dans ce résultat est qu'il montre ce que nous ne savons pas».

La performance de l'équipe de Craig Venter indique qu'il y a encore beaucoup à découvrir sur les fonctions indispensables à la vie. Par ailleurs, dépouillée de toute complexité inutile, la cellule JCVI-syn3.0 pourra servir de base à de nombreux travaux fondamentaux. Par exemple, les biochimistes l'utiliseront comme plateforme pour y étudier des fonctions précises qu'ils ajouteront une à une.

Cependant, il ne faut pas voir en JCVI-syn3.0 la cellule minimale universelle. À partir d'une autre bactérie que *M. mycoides*, le génome minimal aurait pu être très différent. François Képès, de l'Institut de biologie systémique et synthétique de Genopole, à Evry, souligne que «certains principes quasi universels pourraient émerger d'une telle approche. Pour cela, il faudrait non pas fabriquer un génome viable, mais toute une série, afin de tester par comparaison certaines hypothèses sur ce qui rend un génome fonctionnel, ce qui le rend stable, etc.»

JCVI-syn3.0 a un cycle de répllication de trois heures et requiert un milieu de croissance riche et coûteux. Ce n'est pas économiquement intéressant, mais Craig Venter espère exploiter le potentiel de la biologie de synthèse afin de créer des fonctionnalités cellulaires sur mesure et produire des composants destinés au secteur pharmaceutique ou chimique. Dès lors, plus que jamais, une réflexion éthique est nécessaire pour encadrer l'usage de tels outils.

Sean Bailly

Science, vol. 351, p. 1414, 2016

Quelles manifestations neurologiques ont été associées au virus ?

Annie Lannuzel : L'infection par le virus Zika peut provoquer des syndromes de Guillain-Barré – une atteinte du nerf périphérique –, détectés notamment lors de l'épidémie de Polynésie française entre octobre 2013 et mai 2014, où le nombre de cas a été multiplié par 20. Les 42 cas ont *a posteriori* été rattachés au virus Zika, car des anticorps contre le virus ont été retrouvés chez tous. Plus récemment, des atteintes du système nerveux central ont été décrites sur des cas isolés : une myélite (inflammation de la moelle épinière avec déficit moteur des quatre membres) survenue mi-janvier chez une jeune femme de 15 ans, et une encéphalite chez un patient de 81 ans. Dans les deux cas, le virus était présent dans le liquide céphalorachidien, ce qui n'est pas le cas avec Guillain-Barré, qui survient au décours de l'infection.

Et chez les fœtus et les nouveau-nés ?

A. L. : Le lien entre microcéphalie et infection par le virus Zika est maintenant établi : le virus a été détecté dans le tissu cérébral de fœtus après avortement, ainsi que dans le liquide amniotique. On observe aussi, chez les femmes enceintes infectées, une augmentation des anomalies

échographiques. Le risque de microcéphalie est estimé à 1% et semble plus élevé lorsque l'infection est contractée durant le premier trimestre de grossesse.

Pourquoi ne s'aperçoit-on que maintenant de ces complications ?

A. L. : Zika est un flavivirus, comme le virus de la dengue, transmis par le même moustique et entraînant parfois des myélites ou des encéphalites. Pourquoi n'a-t-on pas découvert ces



Annie Lannuzel, professeure au CHU de Pointe-à-Pitre

pathologies dans des épidémies de Zika antérieures, notamment celle qui a sévi sur l'île de Yap (Micronésie) en 2007 ? Soit les manifestations n'existaient pas, puis le virus s'est transformé, soit elles n'ont pas été repérées. Nous n'avons pas encore les moyens de répondre.

Comment le virus agit-il sur les neurones ?

A. L. : En mars, une étude coordonnée par Guo-li Ming, de l'université Johns Hopkins, a donné des éléments de réponse,

notamment concernant la microcéphalie. Les biologistes ont montré *in vitro* que des précurseurs de neurones peuvent être infectés par le virus. Zika s'y réplique, entrave la progression du cycle cellulaire et diminue la croissance de ces précurseurs, voire entraîne leur mort cellulaire. Il altère aussi l'expression de gènes, dont certains sont impliqués dans la transcription de l'ADN en ARN. Les neurones matures sont en revanche moins sensibles au virus. Hormis chez le fœtus, on n'a pas d'indication sur sa capacité à envahir le système nerveux. L'action du virus peut être directe, par infection des neurones ou des cellules gliales, ou liée à l'inflammation qu'il entraîne. Cela reste à étudier.

Qu'impliquent ces découvertes sur Zika ?

A. L. : Dans notre démarche diagnostique au quotidien, nous avons intégré la composante Zika. Devant tout tableau neurologique évocateur, nous recherchons la présence du virus ou de ses anticorps. Le diagnostic d'infection par Zika doit cependant être amélioré. Il reste aussi beaucoup à apprendre sur les manifestations neurologiques dues à Zika ou à d'autres virus. En effet, dans de nombreuses situations cliniques, l'agent infectieux reste inconnu.

Marie-Neige Cordonnier

Mathématiques

Une nouvelle régularité dans la suite des nombres premiers

La répartition des nombres premiers semble en grande partie aléatoire. Deux mathématiciens viennent toutefois de mettre en évidence une propriété passée inaperçue : deux nombres premiers successifs se terminent par le même chiffre plus rarement qu'attendu.



Les nombres premiers occupent une place particulière en mathématiques. Depuis des millénaires, les mathématiciens décortiquent les propriétés de ces entiers qui ne sont divisibles que par 1 et par eux-mêmes. Kannan Soundararajan et Robert Lemke Oliver, de l'université Stanford aux États-Unis, viennent de découvrir une propriété étonnante portant sur le chiffre par lequel se terminent deux nombres premiers consécutifs.

Les mathématiciens savent que la répartition des nombres premiers n'est pas complètement aléatoire : on connaît des régularités, tel le biais de Tchebychev selon lequel il y a plus de nombres premiers de la forme $4k+3$ que $4k+1$. Kannan Soundararajan et Robert Lemke Oliver viennent de mettre en évidence un autre biais : si l'on considère par exemple un nombre premier se terminant par le chiffre 9, le suivant a 65% de chance de plus de se terminer par 1 que par 9.

Ce qui a étonné les chercheurs est que ce biais est beaucoup plus

fort que le biais de Tchebychev. Les deux chercheurs ont ainsi montré numériquement (en analysant 400 milliards de nombres premiers) que les nombres premiers se terminant par le même chiffre ont tendance «à se repousser». Personne ne l'avait remarqué jusqu'à présent.

Comment expliquer qu'il soit plus rare de trouver deux nombres premiers consécutifs ayant le même chiffre final ? La première idée est la suivante. Prenons par exemple le nombre premier 43. Les nombres potentiellement premiers qui suivent sont 47, 49 et 51, avant d'arriver à 53 qui se termine aussi par un 3. Il serait donc plus vraisemblable de tomber sur un nombre premier se terminant avec un autre chiffre (et de fait, 47 est premier). L'argument est intuitivement sensé, mais il ne permet pas d'expliquer l'importance du biais.

L'explication se cacherait dans une conjecture proposée par les mathématiciens britanniques Godfrey Hardy et John Littlewood en 1923. Celle-ci

donne une estimation de la fréquence d'apparition de certaines structures de nombres premiers nommés k -tuples, par exemple les doublets de nombres premiers séparés de deux unités (aussi nommés nombres premiers jumeaux, tels 17 et 19), mais aussi des triplets, des quadruplets, etc. Cette conjecture, très générale, englobe par exemple la conjecture des nombres premiers jumeaux, qui suppose qu'il existe une infinité de telles paires.

En examinant de plus près la conjecture de Hardy et Littlewood, on obtient des corrélations sur les derniers chiffres des nombres premiers qui se suivent. Et ces résultats correspondent parfaitement aux observations de Kannan Soundararajan et Robert Lemke Oliver.

Les mathématiciens s'interrogent : ce biais est-il juste une bizarrerie des nombres premiers ou a-t-il un sens plus fondamental qui pourrait avoir une influence sur d'autres de leurs propriétés ?

S. B.

<http://arxiv.org/abs/1603.03720>

246

On a démontré qu'il existe une infinité de paires de nombres premiers séparés de 246 unités. Le cas des nombres premiers jumeaux, séparés de deux unités, reste à prouver.*