

RAGE

un virus pour explorer le cerveau

Comment cartographier les circuits neuronaux et identifier leur fonction avec une précision inégalée ? En utilisant le virus de la rage !

Au clair de lune, sur la lande anglaise, trois personnages de fiction sont les témoins d'une vision d'horreur : « Une horrible bête, noire, de grande taille, ressemblant à un chien, mais à un chien ayant des proportions jusqu'alors inconnues. La bête tenait ses crocs enfoncés dans la gorge de Hugo Baskerville. Au moment où les trois hommes s'approchaient, elle arracha un lambeau de chair du cou de Baskerville et tourna vers eux ses prunelles de feu et sa gueule rouge de sang... Le trio, secoué par la peur, s'enfuit en criant. » Sur les traces de Holmes et Watson, les historiens de la médecine ont suivi la terreur qu'Arthur Conan Doyle a suscitée chez les lecteurs de son *Chien des Baskerville* jusqu'à l'impact profond que la rage a laissée dans la conscience collective britannique contemporaine.

Capable de transformer le plus calme des petits chiens en une bête cruelle, mortel dans près de 100% des cas, le virus de la rage est considéré comme l'un des fléaux les plus redoutés de l'histoire. En 1804 déjà, les travaux du médecin allemand Georg Gottfried Zinke ont révélé que la pathologie se transmet par la salive des animaux infectés. Le germe

infectieux augmente par ailleurs la quantité de salive produite dans la cavité buccale, d'où l'excès de bave constaté chez les chiens enrages. Puis, dans les années 1880, Louis Pasteur a montré que le virus infecte le cerveau. Aucun de ces événements n'est dû au hasard. De fait, deux siècles de recherches ont à présent établi non seulement que le virus de la rage est transmis par la bave d'un animal infecté, mais qu'il exacerbe le comportement agressif de cet animal et son envie de mordre : grâce à une prouesse de l'évolution, le virus assure sa transmission en manipulant le cerveau de ses victimes, et donc leurs comportements.

Aujourd'hui, la rage tue plus de 59 000 personnes par an dans le monde. Mais grâce aux campagnes de vaccination et aux mises en quarantaine des animaux infectés, cette maladie n'est plus synonyme de terreur, du moins dans les pays développés. Des neuroscientifiques essaient même de tirer profit du germe malin, en concentrant leurs recherches sur la faculté du virus à sauter de neurone en neurone, depuis le site de morsure jusqu'au cerveau, sans être inquiété par le système de défense immunitaire. Ainsi, plusieurs équipes de scientifiques, dont la mienne, utilisent la rage pour visualiser les connexions entre neurones. >

Notre cerveau contient des milliards de cellules, chacune étant connectée à des milliers d'autres. La cartographie de ces réseaux, la nature des informations reçues par un type particulier de neurone et la façon dont les signaux électriques sont échangés entre neurones nous permettent par exemple de mieux comprendre les phénomènes biologiques à l'origine de nos émotions et de nos comportements, voire de mieux prendre en charge certains troubles neurologiques comme la maladie de Parkinson. Comment le virus de la rage nous aide-t-il en cela ?

La morsure d'un animal enragé permet aux particules virales, ou virions, de traverser la peau et d'atteindre les tissus musculaires situés en dessous. Petite «capside», ou capsule, contenant un simple brin d'ARN (l'information génétique) et des protéines, le virion de la rage est recouvert de molécules pointues particulières : les glycoprotéines. C'est cette enveloppe de glycoprotéines qui lui permet précisément de pénétrer les neurones moteurs présents sur le site de la morsure ; ces neurones commandent la contraction des muscles et sont les derniers maillons d'une longue chaîne d'autres neurones qui conduit au cerveau, la destination finale du virus.

LE VIRUS « DUPE » LES NEURONES

Plus précisément, les glycoprotéines se lient à un récepteur de la terminaison synaptique d'un neurone, l'endroit où ce dernier transmet une information à un neurone voisin. Comme les portes permettant de sortir de la zone sécurisée d'un aéroport – mais pas d'y entrer –, la terminaison synaptique contrôle une zone d'échange à sens unique – la synapse – entre deux neurones. Ainsi, la direction du flux entrant dans la synapse suit celle du signal électrique qui circule d'un neurone à l'autre, tout le long de la chaîne neuronale allant du cerveau aux muscles. Et c'est là la première particularité du virus de la rage : il se déplace à contre-courant jusqu'à atteindre le cerveau. Pour ce faire, un seul moyen possible : le virus «dupe» le récepteur auquel il se lie pour entrer dans le neurone par la synapse en empruntant la porte de... sortie.

Les virus sont connus pour détourner les fonctions des cellules hôtes pour leurs propres intérêts, mais peu excellent aussi bien que le virus de la rage. Une fois à l'intérieur du neurone, l'intrus se débarrasse de ses glycoprotéines et libère son ARN qui se met alors au travail : il utilise le matériel et l'énergie de l'hôte pour se «répliquer», c'est-à-dire produire des copies de lui-même, mais également des autres protéines du virus. Toutes ces copies fraîchement synthétisées s'assemblent ensuite et forment de nouveaux virions. Si la plupart des espèces de virus se répliquent tellement vite qu'elles forcent la cellule hôte à éclater, ce qui libère les nouvelles particules virales, l'agent de la rage, lui, prend

tout son temps et limite sa reproduction, ne créant que la juste dose de virions qui passeront dans d'autres neurones et poursuivront leur chemin.

Ainsi, le virus de la rage ne produit pas de dégâts cellulaires suffisants pour alerter le système immunitaire. Il laisse derrière lui une cellule hôte intacte et traverse la synapse, à contre-courant certes, mais *incognito*, à la conquête d'un nouveau neurone. Cette discrétion explique en partie la longue période d'incubation asymptomatique qui précède le déclenchement de la maladie, en général de un à trois mois chez les humains.

Ayant atteint un nouveau neurone, le virion répète sa chorégraphie : libération des glycoprotéines, réplication, assemblage de nouveaux virions, déplacement à contresens jusqu'au neurone «précédent». Ainsi, de cellules en cellules, le virus remonte le système nerveux, du premier neurone moteur rencontré dans le muscle jusqu'à la moelle épinière, puis jusqu'au cerveau (voir l'encadré page ci-contre).

Au début des années 2000, plusieurs équipes, dont celles de Gabriella Ugolini, de l'institut des neurosciences de Paris-Saclay, et de Peter Strick, de l'université de Pittsburgh, ont utilisé le virus de la rage pour suivre son trajet puis analyser des circuits neuronaux. C'était un défi de taille. Comment distinguer le premier saut du virus d'un neurone à l'autre du deuxième, et ainsi de suite, à partir d'images de neurones infectés ? Pour résoudre ce problème, les chercheurs ont d'abord inoculé le virus à des animaux de laboratoire, puis les ont euthanasiés rapidement, afin que le virus n'ait eu le temps de traverser qu'une ou deux synapses. Cela leur a permis d'identifier les circuits cérébraux majeurs contribuant au contrôle moteur. Mais la technique avait ses limites. Les connexions entre neurones diffèrent : une synapse peut être «forte» ou «faible» et, selon, engendrer un signal qui aura plus ou moins d'impact sur >



**Le virus se déplace
incognito de neurone
en neurone,
sans les détruire**

