

> 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**