

visé. Si, par exemple, une séquence d'ADN appropriée est introduite dans le milieu, elle s'insère au niveau de la coupure. La cellule répare elle-même les jonctions coupées.

Cependant, la technique, bien que précise, n'est pas parfaite. Par exemple, elle n'est pas adaptée quand il s'agit de remplacer une unique base (constituant de l'ADN) par une autre dans un gène. Or de nombreuses maladies génétiques sont dues à une mutation sur une unique base. Autre inconvénient de la technique, lorsque la cellule répare les jonctions (quand les deux brins de l'ADN ont été coupés), il arrive que des bases s'y insèrent ou disparaissent de façon aléatoire. Enfin, des études ont aussi montré que l'enzyme Cas9 confond parfois différentes zones de l'ADN et opère des modifications non désirées.

Est-il possible de développer une méthode plus fiable et plus polyvalente que CRISPR-Cas9? Celle mise au point par David Liu et ses collègues, nommée «prime editing», s'appuie sur une version améliorée de l'enzyme Cas9, associée à une seconde enzyme, une transcriptase inverse (comme on en trouve dans les rétrovirus) et à un brin d'ARN. Ce dernier sert toujours de guide pour repérer la zone d'intérêt sur l'ADN, mais il a une seconde fonction: il porte la séquence à insérer. Dans cette technique, l'enzyme Cas9 modifiée réalise une incise sur un seul brin au lieu de deux. La transcriptase inverse se charge alors d'incorporer dans l'ADN la séquence à insérer. Avec quelques étapes supplémentaires assez simples, on obtient un ADN modifié de façon programmable et prévisible.

L'équipe de David Liu a testé la méthode de différentes façons sur des cellules humaines et des neurones de souris. Elle a montré qu'il était possible de réaliser toutes les mutations possibles d'une base unique, des insertions et des suppressions de séquences. L'efficacité de l'outil (le taux de modifications réussies dans une population de cellules) se révèle supérieure à celle de CRISPR-Cas9 dans la plupart des cas. Et le taux de modifications involontaires est réduit. Une technique prometteuse, même si le chemin est encore long avant une éventuelle utilisation thérapeutique. ■

SEAN BAILLY

A. V. Anzalone *et al.*, *Nature*, en ligne le 21 octobre 2019

La prévalence des maladies rares évaluée

Près de 300 millions de personnes dans le monde souffrent d'une maladie rare. Des chercheurs, notamment de l'Inserm, ont utilisé la base de données Orphanet pour estimer cette prévalence. Ana Rath, qui a dirigé l'étude, nous explique les enjeux de ces travaux.



Propos recueillis par SEAN BAILLY

ANA RATH
directrice de l'US14-
Orphanet de l'Inserm

Quelle est la définition d'une maladie rare ?

Une maladie rare, telle que la sclérodémie systémique ou la polyglobulie de Vaquez, ne touche qu'une faible part de la population. En Europe, dans sa définition réglementaire, une maladie est dite « rare » si elle touche moins de 5 personnes sur 10 000. Afin de mieux étudier ces maladies, l'Inserm a créé en 1997 le portail Orphanet, qui rassemble les informations provenant des publications scientifiques. Aujourd'hui, 38 pays participent à Orphanet et près de 6 200 maladies rares y sont recensées, dont 72 % sont d'origine génétique et 70 % se déclarent dès l'enfance. C'est la base de données la plus complète sur le sujet.

Ces maladies sont rares, mais combien de personnes touchent-elles ?

À partir de la base Orphanet, nous avons estimé la prévalence des maladies rares dans la population mondiale. Cela a nécessité de normaliser toutes les données et de voir celles que nous pouvions extrapoler de façon fiable à l'échelle du globe. Nous avons ainsi montré qu'au moins 300 millions de personnes souffrent d'une maladie rare, soit 4 % de la population mondiale ! Par ailleurs, parmi celles prises en compte dans l'étude, 149 pathologies sont responsables à elles seules de 80 % des cas de maladies rares. La conclusion importante de notre étude est que, si chacune de ces maladies est rare, ensemble, elles touchent une grande part de la population. Il est donc impératif de mieux les diagnostiquer.

Quels sont les obstacles ?

Ces maladies sont nombreuses et on ne peut pas demander aux professionnels de santé de toutes les connaître. Dès lors,

leur diagnostic et leur prise en charge sont difficiles. Cela engendre beaucoup de souffrance pour les patients et leurs familles. En outre, seules 5 % de ces maladies ont un traitement adapté.

Quelles sont les solutions ?

Il y a plusieurs modes d'action. La France a été pionnière pour organiser l'expertise (les spécialistes sont eux-mêmes peu nombreux) grâce aux centres de référence répartis sur le territoire. Ils facilitent le rapprochement entre les patients, les professionnels de santé et les experts des maladies rares. Un malade peut ainsi être facilement orienté vers le bon interlocuteur pour un meilleur suivi. Ce système est en train de s'exporter et de s'étendre à l'échelle européenne avec une dimension transfrontalière. Ainsi, si une personne souffre d'une certaine maladie et qu'il n'y a pas d'expert dans son pays, on peut la rediriger vers un pays voisin.

Autre approche : en 2018, l'État français a lancé son troisième plan pour les maladies rares. Doté d'un budget de près de 780 millions d'euros sur cinq ans, il intervient à tous les niveaux : diagnostic, traitement, qualité de vie des malades, etc. Un objectif particulier du plan est de s'attaquer à l'errance de diagnostic afin de comprendre pourquoi certaines personnes mettent des années avant de recevoir un bon diagnostic.

Enfin, il est essentiel d'avoir des données fiables sur ces maladies rares. Les pouvoirs publics, les patients et les associations de patients sont demandeurs de tels chiffres. D'ailleurs, Eurordis, une alliance d'associations de malades, a participé à notre étude. Pour faciliter cette démarche, Orphanet propose une nomenclature standardisée qui commence à être implémentée en France et d'autres pays. Grâce à elle, nous pourrions homogénéiser nos informations et gagner en efficacité. ■

S. Nguengang Wakap *et al.*, *Euro. J. Hum. Genet.*, en ligne le 16 septembre 2019

MATHÉMATIQUES

NOMBRES PREMIERS JUMEAUX: LA CONJECTURE AVANCE

Deux mathématiciens ont prouvé la conjecture des nombres premiers jumeaux... dans une version transposée aux « corps finis » de nombres.

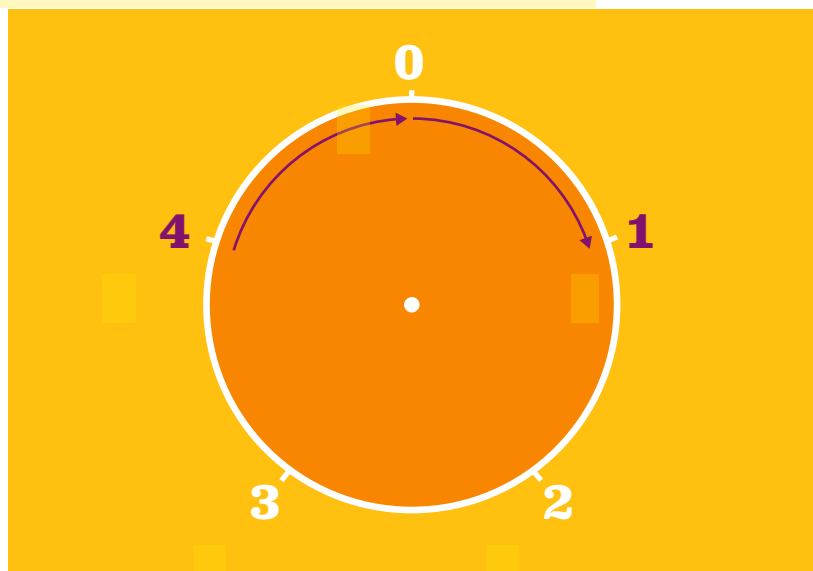
Les nombres premiers, à savoir les entiers divisibles seulement par 1 et par eux-mêmes, posent de nombreuses questions difficiles, voire non résolues. On sait en particulier, depuis Euclide, qu'il en existe une infinité. Mais qu'en est-il pour les paires de nombres premiers dont la différence est égale à 2 (comme 3 et 5, ou 11 et 13) et dits « nombres premiers jumeaux » ? Une conjecture affirme qu'il existe une infinité de telles paires.

En 1849, un mathématicien français, Alphonse de Polignac, formula une version plus forte de cette conjecture en incluant toute différence paire: les différences de 4 (comme 3 et 7), de 6 (comme 5 et 11), etc. Depuis, les progrès ont été rares. En 2013, le mathématicien chinois Zhang Yitang a montré qu'il existe une infinité de paires de nombres premiers qui diffèrent de moins de 7×10^7 . Mais la conjecture initiale est encore loin d'être prouvée.

En septembre 2019, Will Sawin, de l'université Columbia, et Mark Shusterman, de l'université du Wisconsin à Madison, ont eu l'idée d'étudier le problème en l'appliquant non pas à l'ensemble des entiers classiques, mais à des ensembles de nombres plus exotiques: les corps finis. Que sont les corps finis ? Certains nous sont familiers et fonctionnent comme les heures indiquées sur une horloge (voir la figure ci-dessus). Ils contiennent un nombre fini de nombres entiers, en commençant par 0 et en « rebouclant » quand on arrive au plus grand nombre.

Problème: dans les corps finis, il n'y a pas de nombres premiers, car tout nombre est divisible par tout autre, sauf par zéro. Cependant, on peut construire à partir des corps finis des objets pour lesquels le concept de primalité existe: les polynômes (comme $2x^2+3x+1$) dont les coefficients sont des éléments du corps fini. La plus grande puissance de x est nommée le degré. Un tel polynôme est dit « premier » (ou irréductible) lorsqu'on ne peut pas le factoriser. Par exemple, x^2+x+1 est premier, mais $x^2-1 = (x+1)(x-1)$ ne l'est pas, et $x+1$ et $x-1$ sont ses facteurs premiers (il en a donc deux distincts).

On peut alors définir des polynômes premiers jumeaux. Par exemple, les polynômes x^2+x+1 et x^2+2x+3 sont premiers. Et comme



Un corps fini avec 5 nombres de 0 à 4. Pour additionner deux nombres, on fait des tours dans le sens horaire: par exemple, $4 + 2 = 1$. On peut aussi soustraire, ou multiplier: $4 \times 3 = 4 + 4 + 4 = 2$. Pour les polynômes dont les coefficients sont des nombres d'un tel corps fini, on peut formuler une conjecture des « polynômes premiers jumeaux », qui vient d'être démontrée.

246

GRÂCE AU PROJET COLLABORATIF POLYMATH, DES MATHÉMATICIENS ONT MONTRÉ QU'IL EXISTE UNE INFINITÉ DE PAIRES DE NOMBRES PREMIERS DONT L'ÉCART EST INFÉRIEUR À 246. ILS ONT AINSI AMÉLIORÉ LE RÉSULTAT OBTENU PAR ZHANG YITANG EN 2013.

leur différence est $x+2$, ils sont jumeaux pour l'écart $x+2$.

La question est alors: pour un écart donné, existe-t-il une infinité de paires de polynômes premiers jumeaux ? Cette version de la conjecture est plus facile à traiter que celle des nombres premiers jumeaux parce qu'elle se reformule géométriquement. Will Sawin et Mark Shusterman ont suivi cette approche, en associant à chaque polynôme de degré d un point dans l'espace de dimension $d+1$ dont les coordonnées sont définies par les coefficients du polynôme. La difficulté est alors d'identifier les points qui correspondent aux polynômes premiers. Les chercheurs y sont parvenus en développant de nouvelles méthodes géométriques. Pour finir, ils ont utilisé des résultats déjà connus sur les entiers pour démontrer qu'il existe bien une infinité de polynômes premiers jumeaux pour chaque écart possible sur les corps finis. Reste à voir comment utiliser ce résultat pour le cas des nombres premiers jumeaux. ■

LUCAS GIERCZAK

W. Sawin et M. Shusterman, en ligne sur arXiv le 7 septembre 2019

EN BREF

DES FOURMIS SPRINTÉES

Pour survivre à une chaleur et une sécheresse extrêmes, les fourmis du Sahara de l'espèce *Cataglyphis bombycina* développent des vitesses de marche remarquables : jusqu'à 85,5 centimètres par seconde. Mesurée par l'équipe de Sarah Pfeffer, de l'université d'Ulm, en Allemagne, cette prouesse serait possible grâce à une masse faible et des pattes courtes, couplées à une fréquence de pas élevée (47 pas par seconde) et une synchronisation précise des pattes, posées trois par trois comme un trépied.

CLASSES SOCIALES À L'ÂGE DU BRONZE

Par recoupement de données archéologiques, génétiques et isotopiques, Alissa Mittnik, de l'institut Max-Planck d'économie à Iéna, en Allemagne, et ses collègues ont montré qu'il y a 4 000 ans, dans l'actuelle Allemagne, un système patriarcal impliquant plusieurs classes sociales existait déjà : les biens se transmettaient de père en fils, les élites vivaient mélangées aux classes sociales inférieures et les hommes de ces élites épousaient des femmes de haut rang social venues d'autres communautés.

FERTILES FUSIONS D'ÉTOILES À NEUTRONS

On savait que les fusions de deux étoiles à neutrons engendraient des éléments lourds, sans avoir pu les mettre en évidence. La température et la densité en neutrons, élevées lors de ces événements, offrent en effet les conditions de leur synthèse. Darach Watson, de l'université de Copenhague, et ses collègues ont, pour la première fois, identifié avec certitude la signature d'un tel élément lourd, le strontium, via l'analyse, grâce à un spectrographe du VLT, au Chili, de la lumière provenant de l'événement de fusion noté GW170817.

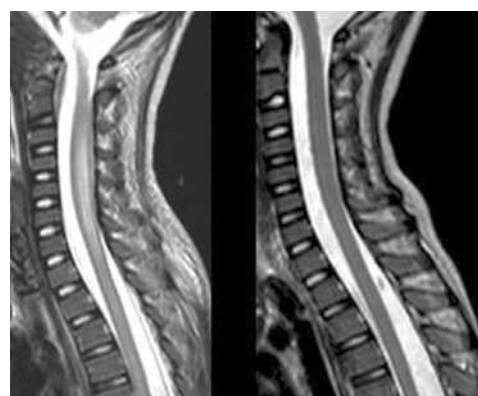
VIROLOGIE

LA CAUSE DE LA « PSEUDO-POLIO »

La paralysie flasque aiguë (PFA) est une maladie neurologique rare et grave, proche de la poliomyélite. Observée pour la première fois en 2012, cette maladie qui touche les jeunes enfants se caractérise d'abord par des symptômes comparables à ceux d'un simple rhume, avant d'entraîner un affaiblissement musculaire des membres puis une paralysie générale en l'espace de quelques jours. On dénombre aujourd'hui plus de 500 cas aux États-Unis. Mais la cause de cette maladie parfois mortelle était encore débattue. L'équipe de Joseph DeRisi et Michael Wilson, de l'université de Californie à San Francisco, lève enfin le voile sur le responsable : un entérovirus.

Pour y parvenir, les chercheurs ont utilisé VirScan, la version améliorée d'un programme de recherche de virus. Celui-ci sonde le liquide cérébrospinal (dont celui de 42 patients atteints de PFA) à la recherche d'une réponse immunitaire dirigée contre des entérovirus et des milliers d'autres virus à la fois. La détection d'une telle réponse est synonyme d'une activité virale non négligeable.

Résultat : des anticorps dirigés contre des entérovirus ont été détectés chez près de 70 % des patients atteints de PFA. Par ailleurs, ce



Sur cette image d'IRM, on constate une inflammation de la moelle épinière (renflée, à gauche) qui se résorbe quelques semaines plus tard (à droite).

test a permis de démontrer que les échantillons de ces mêmes patients ne contenaient pas d'anticorps dirigés contre d'autres virus, éliminant ainsi tout autre coupable potentiel. Il reste à déterminer comment ces souches d'entérovirus, pourtant connues depuis des décennies, sont soudainement devenues capables d'engendrer une paralysie des hôtes infectés. Autre inconnue de l'équation : pourquoi la maladie ne touche-t-elle que des enfants, et aucun adulte ? ■

WILLIAM ROWE-PIRRA

R. D. Schubert et al., *Nature Medicine*, en ligne le 21 octobre 2019

NEUROSCIENCES

PRÉVENIR LES SÉDATIONS TROP PROFONDES

Au cours d'une anesthésie générale, une sédation trop forte peut entraîner divers troubles cognitifs postopératoires, tels que confusion mentale ou troubles du sommeil. Serait-il possible de les prévenir ? David Holcman, chercheur du CNRS à l'Institut de biologie de l'École normale supérieure, à Paris, et ses collègues ont montré qu'il serait au moins possible d'identifier les personnes à risque grâce à l'analyse des dix premières minutes de leur électroencéphalogramme (EEG) et d'ajuster alors le dosage des agents anesthésiques.

Les chercheurs se sont intéressés aux enregistrements EEG de 80 patients sous anesthésie générale. Ils se sont plus précisément penchés sur le tracé des ondes dites alpha, qui



Prévoir les complications d'une anesthésie générale serait possible en analysant l'électroencéphalogramme du patient.

sont dominantes dans l'EEG d'une personne anesthésiée. Ils ont observé que l'on pouvait s'appuyer sur les caractéristiques de phases où ces ondes alpha sont supprimées pour prédire la survenue de complications, et cela, des dizaines de minutes avant leur apparition. ■

ALINE GERSTNER

D. Holcman et al., *Communications Biology*, vol. 2, article 327, 2019