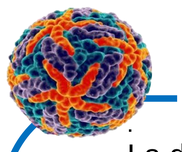
Une bactérie pour réduire la transmission du virus de la dengue : du labo vers la complexité écologique

D'après l'article Carrington et al. « Field and clinically derived estimates of Wolbachia-mediated bloking of dengue virus transmission potenital in* Aedes aegypti *mosquitoes » , PNAS 115 : 361-366 (2018)

M. Sicard[1], D. Gobby-Ben-Sadoun[2], A. Pasquale[2], J. Heintz[3] , A-P Monteil[4]

1. Institut des Sciences de l'évolution-Montpellier, Université de Montpellier, CNRS, IRD, 2. Lycée Mermoz, Montpellier, 3. Collège C. Claudel, Montpellier, 4. Lycée A. Camus, Nîmes



Introduction

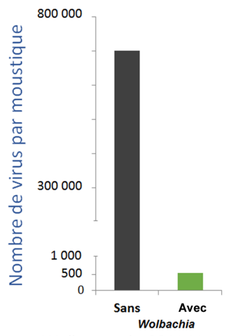
La dengue est une maladie tropicale parfois mortelle causée par un arbovirus (arthropod borne virus), transmis par certains moustiques du genre *Aedes.*

Wolbachia une bactérie symbiotique qui bloque la multiplication de la dengue

Une bactérie intracellulaire nommée *Wolbachia* est présente dans 60% des insectes. Celle de la drosophile peut être introduite dans le moustique vecteur *Aedes aegypti* qui n'a pas naturellement *Wolbachia* (Fig. 1).

Figure 1. Transfert *Wolbachia* depuis la drosophile vers le moustique

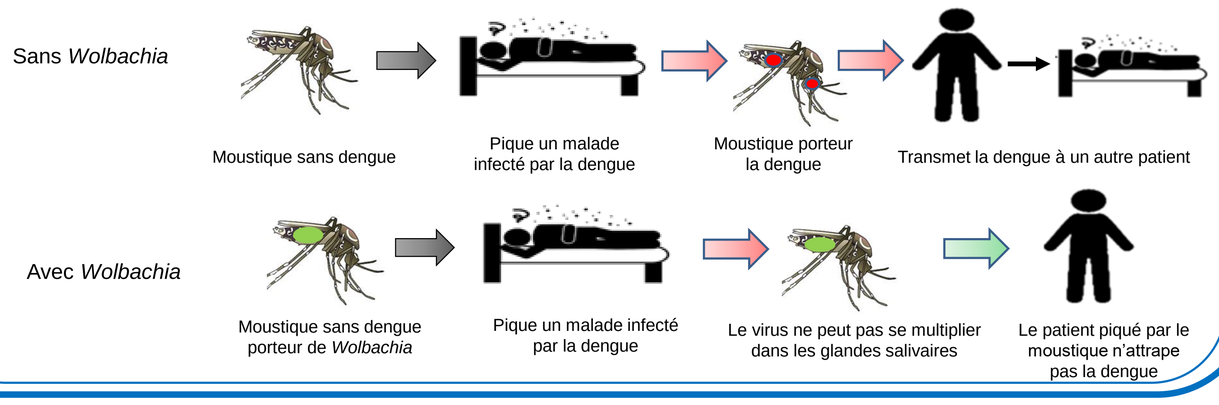
Figure 2. Nombre de copies virales par moustique avec et sans *Wolbachia*



Walker et al., 2011 Nature

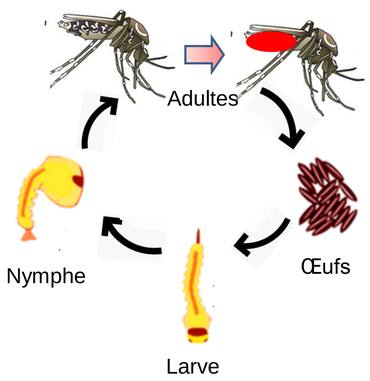
Le virus de la dengue (dans cette étude la souche DENV-2) est en moins grande quantité dans le moustique lorsque la bactérie endosymbiotique *Wolbachia* est présente (Fig. 2).

Wolbachia à la base d'une nouvelle méthode de lutte contre la dengue



L'effet bloquant de *Wolbachia* a été caractérisé dans un système expérimental très simplifié

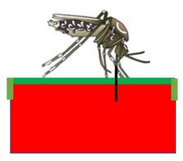
Figure 3. Cycle de vie du moustique *Aedes aegyti*



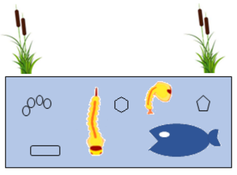
Le système naturel implique des moustiques qui se sont développés dans un environnement riche en interactions écologiques de toutes natures (prédation, parasitisme, compétition, etc.) et une contamination virale lors de la prise d'un repas sanguin par le moustique sur l'Homme (Fig. 3). De plus, tous les organismes impliqués dans ces interactions peuvent montrer de la variabilité génétique.

Les premières expériences (Fig. 2) ont été conduites dans un système simplifié sur trois aspects fondamentaux

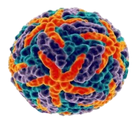
① Les repas sanguins ont été pris non pas sur des humains mais sur des **« feeders »** contenant du sang et surmonté d'un parafilm qui « mime » la peau.



② Les moustiques ont été élevés en laboratoire : il n'y a pas de prédateur, de parasite, de problème de limitation de ressources.



③ La diversité génétique des virus et des moustiques n'a pas été prise en compte, uniquement la souche DENV-2.



Cet effet est-il confirmé en conditions plus naturelles de transmission ?

On ne peut pas, déontologiquement, faire l'expérience « totalement naturelle » qui consisterait à faire se gorger de sang des moustiques de la nature sur des patients.

Deux protocoles différents ont pu être construits pour :

1/ tester « l'effet patient » avec des moustiques du laboratoire.

2/ tester des moustiques « de la nature » en les nourrissant sur des « feeders ».

Dans les deux protocoles, la diversité des souches de dengue a été prise en compte.

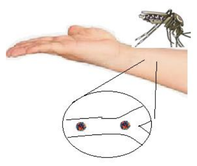
L'effet de *Wolbachia* reste important dans le cas de nutrition directe du moustique au bras du patient

Utilisation de moustiques élevés sur plusieurs générations en laboratoire

Deux types de moustiques sont utilisés :

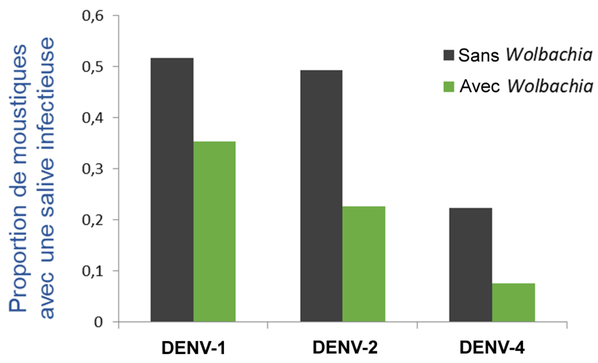
① **Contrôle sérologique de l'infection du patient** et détermination de la souche virale par PCR.

② **Repas sanguin direct** au bras du patient infecté par le virus de la dengue.



③ **Prélèvement des glandes salivaires des moustiques** et recherche du virus dans la salive par RT-PCR.

Figure 4. Influence de *Wolbachia* sur la proportion de moustiques ayant du virus infectieux dans leur salive. Trois souches de dengue (1 , 2 et 4) ont été étudiées.



Le pourcentage (Fig. 4) de moustiques ayant une salive infectieuse après piqure au bras est :

- pour DENV-1, de 52% sans *Wolbachia* contre 35% avec *Wolbachia* ;
- pour DENV-2, de 49% % sans *Wolbachia* contre 23% avec *Wolbachia ;*
- Pour DENV-4, de 22% sans *Wolbachia* contre 8% avec *Wolbachia.*

En condition de nutrition naturelle (au bras du patient), les lignées de moustiques infectées par *Wolbachia* ont une capacité de transmission du virus également réduite. Cela est vrai pour DENV-2 mais également pour DENV-1 et 4 dans des proportions différentes.

L'effet de *Wolbachia* est encore plus fort pour les moustiques prélevés dans leur habitat naturel

Utilisation de moustiques collectés sur le terrain

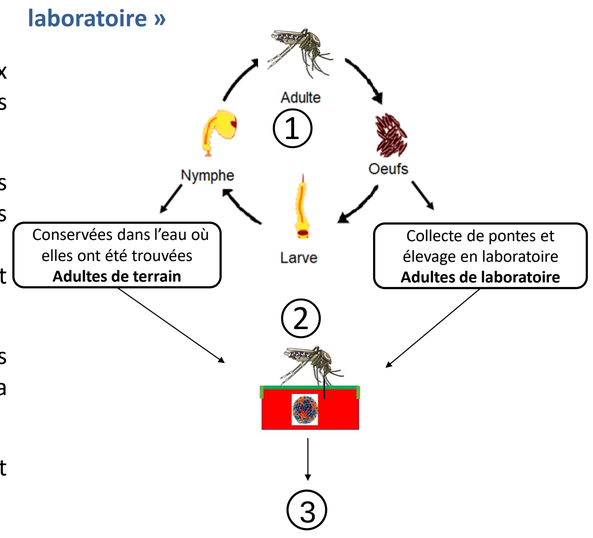
① Collectes **de pontes** et **de nymphes** dans deux villages différents dont les populations de moustiques sont avec ou sans *Wolbachia.*

Les nymphes sont issues de larves ayant vécu dans l'habitat naturel, elles donneront donc des adultes dits de « terrain » (Fig. 5).
Les œufs sont ramenés au laboratoire et donnent des adultes dits de « laboratoire » (Fig.5).

② **Repas sanguin** des moustiques adultes grâce à des feeders contenant du sang de patients infectés par la dengue.

③ **Analyse des moustiques nourris** : recherche et génotypage du virus.

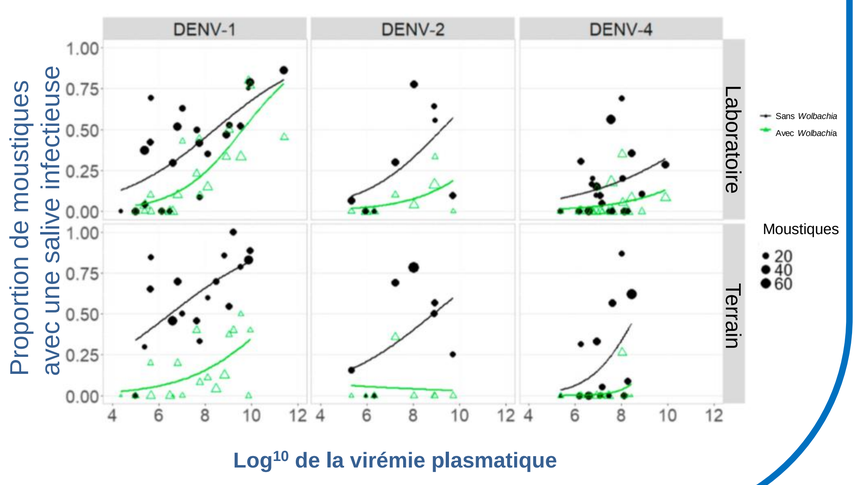
Figure 5. Obtention d'adultes « de terrain » et « de laboratoire »



On observe (Fig. 6) que l'écart entre les courbes vertes (moustiques avec *Wolbachia*) et les courbes noires (moustiques sans *Wolbachia*) s'accentue pour les moustiques dits « de terrain »

L'effet anti-DENV de *Wolbachia* est plus important pour les moustiques de terrain que pour ceux qui ont éclos en laboratoire.

Figure 6. Proportion de moustiques avec ou sans *Wolbachia*, ayant une salive infectieuse après nutrition sur feeder par du sang humain, en fonction de la virémie de ce sang et de la souche de dengue.



Conclusion

Wolbachia diminue la transmission, par le moustique *Aedes aegypti,* du virus de la dengue à l'Homme dans des expériences en système expérimental très simplifié (moustiques de laboratoire qui se nourrissent sur du sang infecté à l'aide d'un feeder). Cela est également vrai en conditions expérimentales se rapprochant des conditions naturelles (moustiques de laboratoire se nourrissant directement sur des patients infectés ou moustiques de terrains se nourrissant à l'aide d'un feeder). Cependant, l'intensité de cet impact est clairement influencée par le milieu de développement des moustiques (sur le terrain ou dans un laboratoire), les conditions du repas sanguin (bras d'un patient ou feeder) et la souche de dengue (DENV-1, DENV-2 ou DENV-4).

Cette étude met en avant que la transmission d'un virus par un vecteur est très fortement influencée par l'écologie de ce vecteur que ce soient les symbiotes qu'il héberge ou les conditions environnementales dans lesquelles il réalise son cycle de vie.