

Normalement, les œufs injectés flottent dans un liquide semblable à du sang, l'hémolymph, qui emplit la cavité interne de la chenille. Lorsque G. Salt lava les œufs de guêpe avant de les injecter, ils furent rapidement attaqués et détruits par les cellules immunitaires de la chenille parasitée : le lavage avait éliminé un facteur protecteur inconnu. En 1973, des photographies prises au microscope électronique ont montré qu'au cours de l'oviposition, lors de leur passage à travers l'oviducte, les œufs de *Venturia* s'imprègnent de particules qui ressemblent à des virus.

Près d'une dizaine d'années plus tard, une vaste étude taxonomique des guêpes parasitoïdes montra que certaines espèces de guêpes qui se développent sous la forme de parasites internes de lépidoptères contiennent toujours des particules virales. Ces virus se répliquent seulement dans le tissu ovarien des guêpes femelles. Au cours de l'oviposition, la guêpe en injecte des milliers dans la chenille, en même temps qu'un ou plusieurs œufs.

Ces virus étaient-ils les substances d'origine ovarienne que la guêpe injecte en même temps que ses œufs et qui bloquent les réactions immu-

nitaires de l'animal parasité? L'hypothèse fut confirmée, en 1981, par des expériences où l'on injectait des œufs lavés, ainsi que des virus isolés. Restait une question : comment ces virus, aujourd'hui nommés virus à ADN multiple, désactivent-ils le système immunitaire des chenilles parasitées?

Déficit immunitaire

Pour le savoir, nous avons étudié la guêpe parasitoïde *Cotesia congregata*, qui dépose des centaines d'œufs par chenille. Ces œufs deviennent des larves qui se nourrissent de l'hémolymph de la chenille, et non de ses tissus, permettant ainsi à la chenille infectée de survivre longtemps après l'éclosion des œufs de la guêpe. Nous avons mis en présence ces guêpes et les chenilles du tabac *Manduca sexta* : quiconque cultive des tomates a probablement dû lutter contre ces grosses chenilles vertes qui ravagent les tomates, le tabac et le *Datura stramonium* (le *Datura* est une mauvaise herbe de la même famille que le tabac, qui pousse souvent à proximité des plantations de tabac). Ces chenilles sont pratiques pour les études en laboratoire, parce qu'elles sont à peu près de la taille d'un auriculaire : on pré-

lève leur sang aussi aisément que sur une souris.

Nous avons d'abord observé la transformation rapide des hémocytes de la chenille (des cellules qui circulent dans son sang), quelques heures après une oviposition de la guêpe *Cotesia* : les hémocytes s'arrondissent et n'adhèrent plus aux œufs de parasites ni au verre ; ils se boursouflent et perdent des lambeaux de membrane, ainsi que du matériau intracellulaire. Puis, les hémocytes endommagés s'agglutinent et sont éliminés de la circulation sanguine. Ces modifications ressemblent beaucoup à celles qui accompagnent le suicide cellulaire, ou apoptose, des cellules de mammifères.

Les granulocytes et les plasmocytes sont les hémocytes de chenille les plus perturbés par le parasitisme. Les granulocytes, notamment, meurent par apoptose. Or, ce sont précisément les cellules immunitaires qui réagissent aux intrus, tels les œufs de *Cotesia*. Lors d'une réaction immunitaire normale, les granulocytes libèrent d'abord des granules qui recouvrent l'œuf ; puis les plasmocytes adhèrent à la surface des œufs, s'empilant en une capsule épaisse qui finit par tuer l'œuf. Le retrait sélectif des granulocytes et des plasmocytes de la circulation sanguine supprime les premières défenses de la chenille. Chez l'homme, un phénomène de même nature se produit lors d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) : les virus infectent les lymphocytes, qui s'agglutinent et meurent par apoptose. Divers agents infectieux opportunistes envahissent alors les malades, créant des ravages, tout comme la progéniture de la guêpe qui se développe au détriment de la chenille.

Lorsque nous injectons des virus à ADN multiple dans des chenilles saines, leurs hémocytes se modifient, comme lors du parasitisme. Quand le virus est inactivé chimiquement avant son injection, les hémocytes ne sont pas lésés : seuls des virus produisant des particules virales inhibent les réactions immunitaires.

Les protéines virales sont rapidement produites dans la chenille hôte : les gènes viraux sont activés dans la demi-heure qui suit l'oviposition. Au cours de cette demi-heure, les particules virales envahissent tout l'organisme parasité et pénètrent dans

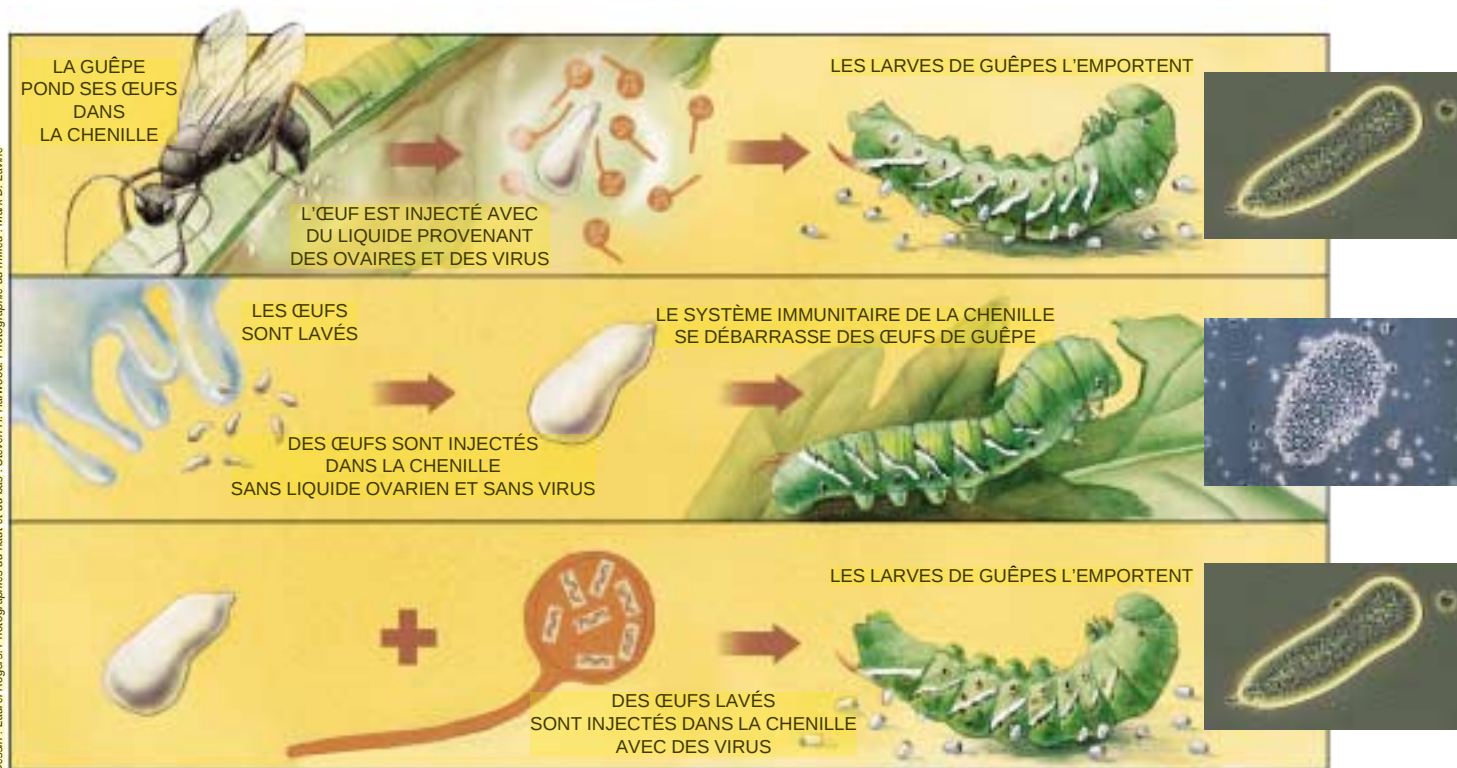
Des insectes contre les mauvaises herbes

Les guêpes et les virus ne sont pas les seuls organismes utilisant des tactiques violentes : les hommes sont passés maîtres en la matière. Récemment, des biologistes ont transformé des chenilles et leurs parasites en armes fatales contre des mauvaises herbes, notamment contre le *Pueraria lobata*, ou kudzu, une plante grimpante à croissance rapide, qui couvre près de trois millions d'hectares, au Sud des États-Unis. Le kudzu est une plante originaire du Japon, qui a été introduite aux États-Unis comme plante ornementale, mais qui est envahissante. Elle n'existe pas en Europe.

David Orr et ses collègues de l'Université de Caroline du Nord ont utilisé des chenilles du soja contre le kudzu. Dans des champs expérimentaux, les chenilles mangent les feuilles de la mauvaise herbe, et D. Orr pense que les efforts fournis par la plante pour remplacer ses feuilles finiront par épuiser l'énorme réseau de racines (les racines d'une seule plante

pèsent parfois jusqu'à 150 kilogrammes). Comme les chenilles du soja se nourrissent de cultures aussi bien que de kudzu, elles sont toutes équipées d'un système de sécurité qui les empêche de s'échapper : des guêpes parasitoïdes qui exécutent la chenille tandis qu'elle tisse son cocon (on n'a ainsi aucun risque qu'un papillon naisse et aille se reproduire sur les cultures). De surcroît, les chenilles parasitées dévorent davantage de kudzu : les guêpes augmentent la durée de la période d'alimentation des chenilles et leur appétit!

Comment les œufs de la guêpe *Copidosoma truncatellum* résistent-ils au système immunitaire de la chenille? On l'ignore, car cette guêpe n'a pas de virus à ADN multiple. Différentes guêpes portant des virus à ADN multiple ont également été utilisées dans des stratégies de lutte biologique, souvent contre des populations d'insectes nuisibles, tels des drosophiles, des papillons et des pucerons.



2. LA GUERRE DES CHENILLES ET DES GUÊPES. Les œufs de guêpe échappent à l'attaque du système immunitaire de la chenille grâce à un virus que la guêpe injecte dans la chenille avec ses œufs (a). Le virus inhibe les cellules immunitaires de la chenille, ce qui permet aux œufs (photographie supérieure) de se développer en larves normales de guêpes. En revanche, la chenille meurt rapidement avant

sa métamorphose. En laboratoire, des œufs de guêpe qui ont été lavés perdent leur virus protecteur (b) : ils sont rapidement détruits par les cellules immunitaires de la chenille (photographie du centre) : aucune guêpe ne survit. Quand on injecte du virus purifié en même temps que les œufs lavés (c), ces derniers se développent (photographie inférieure), et des larves de guêpe «émergent» de la chenille.

les cellules, y compris dans les hémocytes. Nous avons également montré qu'une protéine virale, la protéine EP1, est produite dans les hémocytes infectés.

Deux hypothèses se présentaient : soit la protéine EP1 était une protéine codée par le génome du virus, soit c'était une protéine de la chenille dont le gène était activé par le virus. Pour le savoir, nous avons établi partiellement la séquence du gène codant la protéine EP1, puis nous avons recherché cette séquence dans divers organismes. Nous ne l'avons pas trouvée chez le ver *Manduca*, mais l'avons détectée dans le génome du virus à ADN multiple. La protéine est produite au moment même où les effets du parasitisme sur les hémocytes de la chenille infectée sont les plus graves.

Un jour après l'oviposition, nous avons mesuré des concentrations élevées en protéine EP1 dans les hémocytes, qui avaient perdu leurs propriétés immunitaires. Pendant six jours, la protéine EP1 est encore présente en faible concentration dans la chenille ; au huitième jour, les hémocytes ont retrouvé un fonctionnement

normal, mais il est trop tard pour que la chenille puisse tuer les larves de guêpes.

Lors d'une autre association hôte-parasite, les hémocytes sont endommagés pendant la courte période où la protéine virale est produite, puis les réactions immunitaires se normalisent en deux ou trois jours. Nous pensons que les hémocytes sont endommagés tant que des protéines virales persistent ; dès que leur concentration diminue, les hémocytes endommagés sont réparés ou remplacés.

Ainsi, les réactions immunitaires de la chenille redeviennent efficaces avant que les guêpes ne soient prêtes à partir. Toutefois, contrairement aux œufs vulnérables ou aux jeunes larves, les larves plus âgées semblent capables de résister aux cellules immunitaires actives. Bien que l'inhibition du système immunitaire par les virus à ADN multiple ne soit que temporaire, elle est assez longue pour permettre aux guêpes de se développer et d'acquiescer leurs propres moyens de défense.

Les guêpes ont d'autres façons d'inhiber le système immunitaire de leur hôte, qui réagit quasi immédiatement,

alors même que les protéines virales ne sont pas encore synthétisées. Pendant la période sensible qui suit l'oviposition, les œufs sont protégés par des protéines ovariennes : injectées avec les œufs, ces protéines confèrent une protection immédiate, mais de courte durée, contre l'action des cellules immunitaires ; les virus à ADN multiple prolongent cette protection en produisant des protéines virales.

Cessation de développement

Je me suis particulièrement intéressée aux relations entre *Manduca*, *Cotesia* et les virus à ADN multiple, parce qu'on avait observé que le parasite modèle à son gré le développement de l'hôte : les larves d'endoparasites ont intérêt à faire durer la période durant laquelle l'hôte reste une chenille nourricière, et elles utilisent à cette fin des stratégies variées. Pourquoi la croissance de la chenille reste-t-elle bloquée même après le départ de la progéniture de la guêpe parasitoïde ? Pourquoi les chenilles dépérissent-elles souvent pendant deux semaines, avant de mourir ?