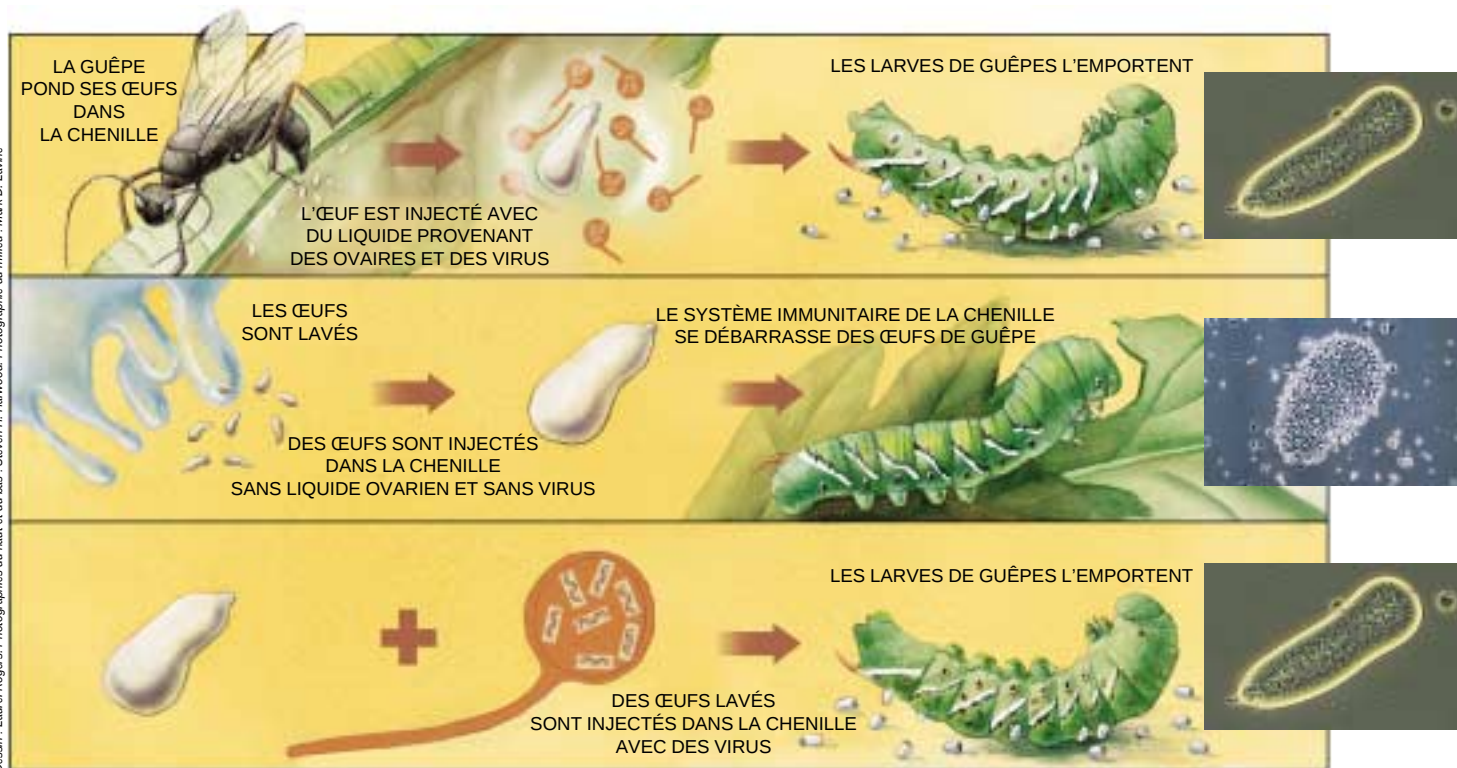




2. LA GUERRE DES CHENILLES ET DES GUÊPES. Les œufs de guêpe échappent à l'attaque du système immunitaire de la chenille grâce à un virus que la guêpe injecte dans la chenille avec ses œufs (a). Le virus inhibe les cellules immunitaires de la chenille, ce qui permet aux œufs (photographie supérieure) 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 ?

Comme la croissance des lépidoptères résulte de l'action du système endocrinien, j'ai voulu examiner comment la concentration d'une hormone indispensable au bon déroulement de la métamorphose est perturbée lorsque la chenille du tabac est parasitée par *Cotesia congregata*. La concentration en hormone juvénile augmente notablement chez les chenilles parasitées et ne redescend jamais à la valeur adaptée à la métamorphose. Cette concentration excessive en hormone juvénile résulte sans doute d'une réduction d'une autre hormone, l'enzyme estérase juvénile, qui dégrade l'hormone juvénile. Le parasitisme semble réduire durablement les concentrations en estérase, de sorte que la métamorphose n'a pas lieu, même après le départ des guêpes.

L'arrêt de la croissance semble imputable aux virus à ADN multiple, bien que la présence de la guêpe elle-même soit indispensable pour que l'arrêt soit total : quand nous injectons de faibles doses de virus à ADN multiple dans des chenilles non parasitées, la métamorphose ne se déroule pas normalement. La quantité de virus nécessaire pour retarder la croissance semble être inférieure à celle qui inhibe les réactions immunitaires. En fait, des œufs qui sont lavés avant d'être injectés gardent des traces de particules ou de protéines virales, mais celles-ci sont insuffisantes pour empêcher les cellules immunitaires de détruire les œufs ; en revanche, elles sont suffisantes pour interrompre la croissance normale de l'hôte. Les virus à ADN multiple perturbent la croissance, même après le départ des guêpes : le virus semble rester dans la chenille, à l'état latent, inhibant la croissance.

Ainsi, les virus à ADN multiple perturbent de plusieurs façons la croissance et les réactions immunitaires des chenilles hôtes : ils sont indispensables au succès du parasitisme. Cette relation entre les guêpes parasitoïdes et les virus à ADN multiple apparaît encore plus étroite quand on compare les patrimoines génétiques des deux partenaires.

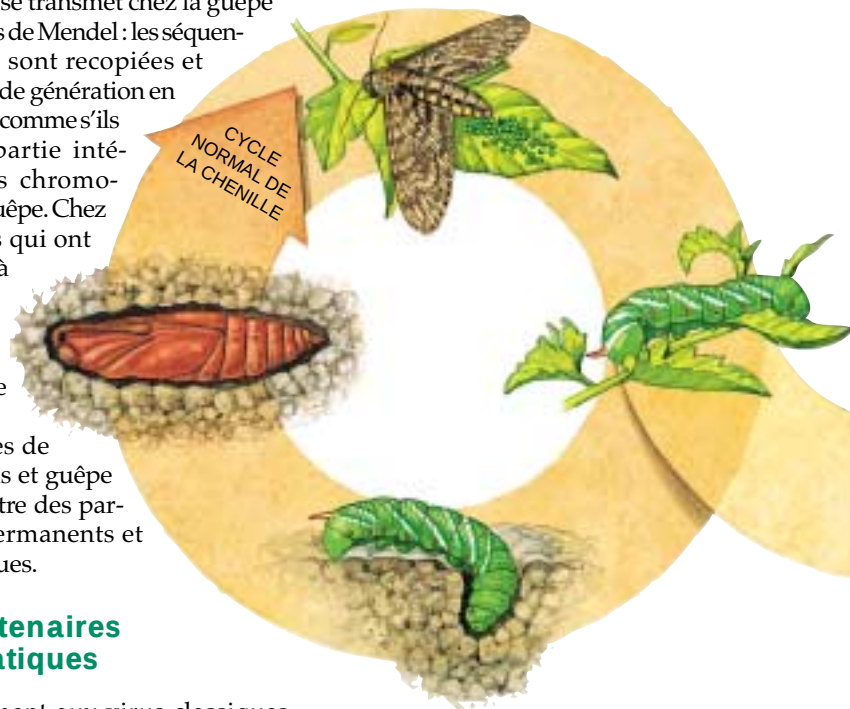
Les virus à ADN multiple ont un génome plus grand et plus complexe que les autres virus à ADN : chaque particule virale contient jusqu'à 28 boucles d'ADN. Or, ce génome viral complexe est intégré dans le génome des guêpes mâles et femelles. L'ADN viral semble

dispersé dans les chromosomes de guêpe, et il se transmet chez la guêpe selon les lois de Mendel : les séquences virales sont recopiées et transmises de génération en génération, comme s'ils faisaient partie intégrante des chromosomes de guêpe. Chez les espèces qui ont des virus à ADN multiple, on n'a jamais trouvé de guêpes dépourvues de virus : virus et guêpe semblent être des partenaires permanents et systématiques.

Des partenaires systématiques

Contrairement aux virus classiques, qui usurpent le système de réplication des organismes infectés pour se reproduire, le succès de la reproduction des virus à ADN multiple nécessite la survie de toutes les guêpes : un nouveau type de chromosome viral est produit à chaque fois qu'une guêpe naît (la guêpe porte dans toutes ses cellules une copie de ce chromosome, mais toutes les copies sont identiques). Cette étroite association des génomes de la guêpe et du virus explique le rôle apparemment bénéfique du virus dans le parasitisme des guêpes. La multiplication des virus à ADN multiple dépend de la reproduction des guêpes, laquelle repose sur l'efficacité de la relation entre la guêpe et les chenilles qu'elle parasite. Tout ce qui favorise la reproduction du parasite assure la production d'une nouvelle génération de virus.

Puisque le transfert des virus entre guêpes se fait par la transmission héréditaire d'un virus intégré dans les chromosomes, pourquoi tant de virus sont-ils produits dans les ovaires de la guêpe ? Les virus ainsi produits ne se répliquent pas, mais ils se dispersent, pénètrent dans les cellules de l'hôte et en perturbent le fonctionnement. Au cours de l'évolution, la production des protéines virales utiles semble s'être adaptée aux cellules de la chenille et, grâce à elle, les guêpes modulent la biologie des animaux qu'elles parasitent.



Quelle est l'origine de ces virus à ADN multiple qui intègrent leur génome dans les chromosomes des guêpes ? On pourrait supposer que les virus ont d'abord été des agents pathogènes indépendants des chenilles, voire des guêpes elles-mêmes, et qu'ils se seraient ultérieurement intégrés à l'ADN des guêpes. Toutefois, l'association de l'ADN viral et de l'ADN de guêpe est si systématique et exclusive qu'on peut aussi penser qu'il n'y eut jamais d'entité virale distincte. Peut-être les guêpes ont-elles acquies la faculté de recopier un groupe de gènes utiles, pour l'introduire dans les cellules de chenille ?

Des travaux sur le venin des guêpes semblent l'indiquer : certains gènes codant des protéines qui figurent dans le venin de guêpe sont identiques à certains gènes des virus à ADN multiple. De plus, des anticorps dirigés contre ce venin reconnaissent également des protéines virales qui adaptent la biologie des chenilles au profit des guêpes. Ainsi les gènes du venin de guêpe et les gènes viraux auraient une parenté évolutive, résultat d'autant plus intéressant que certaines protéines de venin de guêpe jouent un rôle dans les modifications de la physiologie des chenilles.

Une possibilité serait que, au cours de l'évolution, les virus à ADN multiple, d'abord autonomes, aient prélevé dans le génome des guêpes des