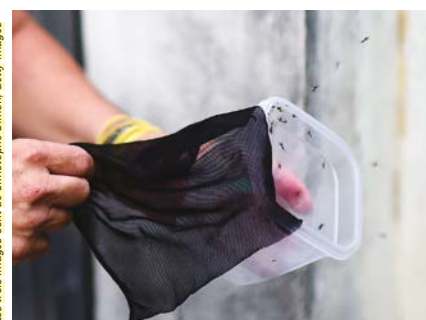


DES MOUSTIQUES ÉLEVÉS ET INFECTÉS PAR *WOLBACHIA*, PUIS RELÂCHÉS

Le moustique *Aedes aegypti* (ci-dessous) est le principal vecteur de la dengue à l'échelle mondiale, mais les moustiques infectés par la bactérie *Wolbachia* ne peuvent transmettre le virus : la présence des bactéries bloque, par un mécanisme qui reste à déterminer, la réplication du virus au sein du moustique. Les scientifiques élèvent et infectent ces moustiques en laboratoire puis les relâchent dans la nature (photos ci-contre ; celle du haut montre des larves), où ils pourraient petit à petit remplacer les moustiques sauvages et ainsi enrayer la propagation de la dengue.



© Bioscience Institute/Arizona State University



Les trois images sont de Christophe Simon. Getty Images

des années 1970 qu'elle a suscité l'intérêt, quand des chercheurs ont constaté que, dans certaines circonstances, sa présence chez les moustiques femelles empêche l'éclosion des œufs. C'est à ce moment que l'idée d'utiliser cette bactérie dans le cadre de la lutte contre l'insecte a émergé. L'idée est devenue encore plus séduisante lorsque, vingt ans plus tard, les scientifiques ont découvert que certaines souches de *Wolbachia* repérées chez des drosophiles (mouches du vinaigre) raccourcissent aussi la durée de vie du moustique.

Pour ma part, j'ai fait connaissance avec cette fameuse bactérie lorsque j'étais doctorant, au milieu des années 1980. Dès lors, je n'ai eu de cesse de me demander si l'on pouvait utiliser cette bactérie comme un bouclier, pour empêcher la transmission de maladies, en particulier la dengue,

par les moustiques. Car si l'on pouvait diminuer la durée de vie des moustiques – ils vivent en général de quatorze à cinquante jours – ne serait-ce qu'un peu, on limiterait considérablement la capacité de ces insectes à propager un virus au sein de la population humaine.

Mais cela aurait été trop simple. La bactérie se trouve communément dans plus de 60 % des espèces d'insectes, dont des moustiques, mais pas chez *Aedes aegypti*. Et l'infection par *Wolbachia* ne se transmet pas facilement entre espèces. Le défi était donc de trouver un moyen de transférer différentes souches de *Wolbachia* d'un insecte, en l'occurrence la drosophile, vers le moustique véhiculant la dengue. Avec mon équipe de l'université Monash, en Australie, il nous a fallu plus d'une décennie pour y parvenir.

Le procédé d'infection des moustiques par *Wolbachia* est extrêmement délicat. Prenez une aiguille à tricoter, plantez-la dans un ballon de baudruche, puis tentez de retirer l'aiguille sans faire éclater le ballon, et vous mesurerez la difficulté de la tâche. Au laboratoire, on utilise des aiguilles microscopiques pour extraire des bactéries de la drosophile et les injecter à l'intérieur des œufs de moustiques. Nous avons fait éclater des milliers d'œufs avant de parvenir à nos fins.

Puis un autre problème est survenu. Après une génération ou deux, la bactérie

finissait par disparaître des tissus des moustiques : il était donc impossible de diffuser *Wolbachia* au sein des populations sauvages de moustiques. Le microorganisme, habitué à vivre au sein d'une mouche, avait besoin, avant d'être injecté dans le moustique, de s'adapter à ce nouvel environnement cellulaire. Après avoir extrait *Wolbachia* des drosophiles, nous l'avons donc mise en culture dans des lignées cellulaires de moustiques *Aedes aegypti*. Enfin prêtes, les bactéries ont ensuite été réinjectées dans des œufs de moustiques. Enfin, en 2005, nous avons pu observer la bactérie passer de génération en génération. Dès lors, *Wolbachia* a prospéré dans toutes les générations suivantes. Et comme nous l'espérions, l'une des souches de *Wolbachia* raccourcissait effectivement la durée de vie d'*Aedes aegypti*.

Wolbachia, un bouclier à large spectre

Si les premières recherches de lutte contre les maladies virales grâce à *Wolbachia* se sont focalisées sur la dengue, des travaux plus récents montrent que cette bactérie peut servir de bouclier pour d'autres maladies. Ainsi, la souche wMel de *Wolbachia* interrompt la réplication du virus de la dengue chez *Aedes aegypti*, mais aussi celle des virus Zika, du chikungunya et de la fièvre jaune.

Ces résultats sont particulièrement intéressants parce que ces maladies touchent souvent les mêmes pays : en libérant des moustiques infectés par une même souche de bactérie, on peut ainsi lutter contre plusieurs maladies à la fois. Et les virus ne sont pas les seuls à être concernés par cet effet bouclier, puisque la souche wAlbB de *Wolbachia* bloque aussi la transmission du parasite unicellulaire *Plasmodium falciparum*, responsable du paludisme.

En Europe, de nombreuses recherches sont dédiées au moustique tigre, *Aedes albopictus*, car il est le vecteur des mêmes virus que son cousin *Aedes aegypti*. Les deux espèces partagent une grande partie de leur aire de répartition, mais *Aedes albopictus* est en plus tolérant aux climats tempérés, ce qui explique sa présence

notamment dans le sud de la France.

À la différence d'*Aedes aegypti*, le moustique tigre héberge naturellement deux souches de *Wolbachia*. Des recherches ont montré que la présence de ces bactéries a très peu d'effet sur le virus du chikungunya. En revanche, ces *Wolbachia* agissent sur le virus de la dengue en retardant son excrétion dans la salive du moustique : c'est la raison pour laquelle *Aedes albopictus* est un moins bon vecteur de la dengue qu'*Aedes aegypti*.

Avec des chercheurs de l'université d'Oxford et mon équipe de l'institut Pasteur, nous avons voulu tester l'effet de la souche wMel de *Wolbachia* sur le virus de la dengue et du chikungunya chez le moustique tigre. Les résultats sont les mêmes que chez *Aedes aegypti* : *Wolbachia*

wMel limite la transmission des deux virus chez cette espèce. Le spectre d'action de *Wolbachia* wMel est donc très large !

Quel mécanisme se cache derrière ce phénomène ? Le mystère reste à élucider, mais on suppose que la bactérie agit en entrant en compétition avec les virus pour les ressources telles que le cholestérol ou en déclenchant, par sa présence, une réponse immunitaire chez le moustique, laquelle provoquerait l'arrêt de la réplication du virus.

Puisqu'on observe cette réaction uniquement lorsqu'on infecte les moustiques par une souche étrangère de *Wolbachia*, on peut se demander si, à long terme, ces moustiques ne vont pas s'habituer à la présence de la bactérie et réagir différemment. En définitive, si tous les obstacles à cette technique ont été un à un levés en laboratoire, le véritable défi sera l'épreuve du terrain et du temps. Car il est difficile de prévoir comment moustiques, bactéries et virus évolueront en conditions réelles.

– Anna-Bella Failloux
Unité Arbovirus et insectes vecteurs, institut Pasteur, Paris

La bactérie empêche le virus de se répliquer

La surprise dans cette histoire, c'est que *Wolbachia* s'est révélée plus efficace pour combattre la dengue que ce à quoi nous nous attendions. Dans les moustiques infectés par la bactérie, le virus ne parvient pas à se développer. Nous nous en sommes rendu compte quelques années plus tard. Des recherches que nous menions en parallèle ont révélé que chez les drosophiles, cette bactérie stoppe la réplication du virus *Drosophila C*, un virus mortel pour ces insectes. Mon équipe a alors injecté le virus de la dengue directement chez nos moustiques infectés par *Wolbachia* et nous avons eu le plaisir d'observer que le virus ne s'y répliquait plus. Nous avons abondamment répété cette expérience, à chaque fois avec plusieurs dizaines de moustiques : nos résultats étaient toujours les mêmes.

Après cette nouvelle découverte, la stratégie de diminution de la durée de vie des moustiques a été abandonnée. Désormais, ce que nous voulions, c'est que nos moustiques vivent le plus longtemps possible et se reproduisent très largement, afin de favoriser la propagation de la bactérie au sein de la population de moustiques. Or une femelle infectée par *Wolbachia* transmet la bactérie à la quasi-totalité de sa descendance : seules quelques générations après l'introduction de la bactérie sont nécessaires pour que presque tous les moustiques d'une population en soient porteurs.