

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 les 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.

L'une de nos expériences, réalisée dans différents quartiers de la ville de Cairns, a montré qu'après avoir relâché une dizaine de moustiques par maison chaque semaine pendant dix semaines, plus de 80 % des moustiques sauvages de la zone se trouvaient porteurs de *Wolbachia* – et ils l'étaient toujours quand nous les avons examinés deux ans après avoir cessé de relâcher des moustiques. La bactérie se transmet tellement bien au fil des générations que l'on n'a pas besoin d'intervenir à nouveau : dans un rayon de quelques kilomètres, *Wolbachia* se propage par elle-même.

Avant de relâcher ces moustiques dans la nature, nous avons dû faire face à beaucoup d'inquiétudes au sein de la population locale. Nous avons donc passé beaucoup de temps à organiser des réunions d'information avec les habitants, ainsi qu'à faire du porte-à-porte pour leur demander la permission de libérer des moustiques près de chez eux. Le gouvernement a également évalué la sécurité de nos méthodes avant de nous délivrer les autorisations nécessaires.

Nos expériences ont montré que l'infection de moustiques par *Wolbachia* n'est pas une menace pour les humains : cette bactérie est trop grosse pour passer à travers le conduit salivaire des moustiques jusqu'au sang humain. Des volontaires ont accepté de se laisser piquer par des moustiques infectés pendant trois ans. À l'issue de cette période, aucune trace de la bactérie dans leur sang n'était détectée. De fait, on trouve déjà *Wolbachia* chez de nombreuses autres espèces de moustiques, y compris celles qui nous piquent régulièrement.

Wolbachia, sans danger pour les humains

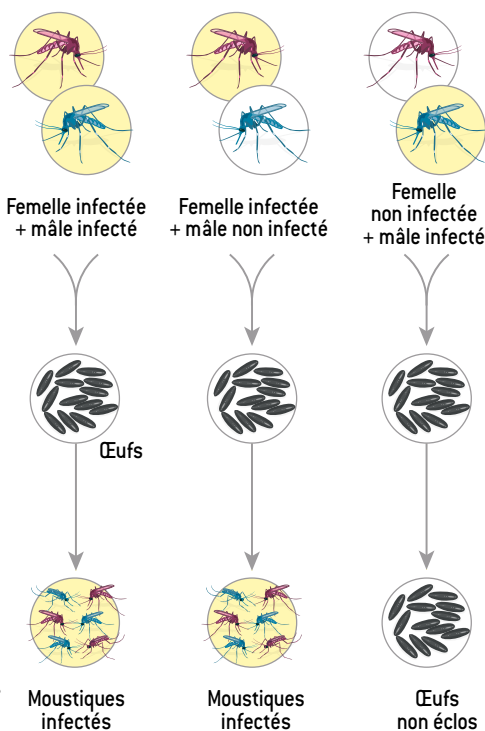
Wolbachia ne représente pas non plus un danger pour l'environnement. Depuis 2011, quand nous avons commencé à relâcher dans la nature des moustiques infectés, nous avons étudié les animaux et les insectes qui s'en nourrissent. Nos travaux ont confirmé que cette bactérie vit uniquement au sein des cellules d'insectes et d'autres arthropodes.

Outre les tests réalisés en Australie ces quatre dernières années, des lâchers de moustiques sont en cours depuis un an dans des zones particulièrement touchées par la dengue : au Vietnam, en Indonésie, en Colombie et au Brésil. Notre équipe s'est associée à des équipes dans ces différents pays, via le programme international

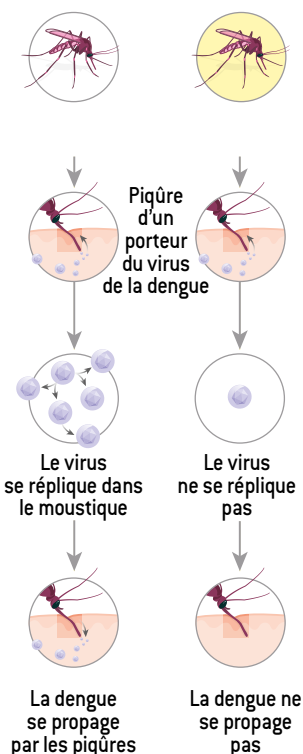
LES SECRETS DU SUCCÈS DE WOLBACHIA

C'est la femelle d'*Aedes aegypti* qui doit porter la bactérie *Wolbachia* pour la transmettre à sa descendance, qu'elle s'accouple avec un mâle porteur ou non porteur. Si la femelle n'est pas infectée par la bactérie mais que le mâle l'est, leurs œufs n'arriveront pas à éclosion. Lorsqu'une femelle infectée par *Wolbachia* pique une personne porteuse du virus de la dengue, le virus ne se réplique pas au sein du moustique. Les futures victimes des piqûres de cette femelle sont ainsi protégées de la maladie.

Comment *Wolbachia* se propage...



... et agit contre la dengue



Eliminate Dengue que nous avons mis sur pied. On sait désormais que *Wolbachia* peut se propager facilement au sein de petites communautés vivant dans un périmètre d'une dizaine de kilomètres. Nous voulons maintenant tester le procédé à une plus grande échelle. Mais élever assez de moustiques infectés par *Wolbachia* jusqu'à l'âge adulte avant de les libérer demande beaucoup de travail. C'est pourquoi nous testons une nouvelle méthode, à Townsville, dans le nord-est de l'Australie, grâce à la participation de la population locale. Des milliers de volontaires ont ainsi accepté de prendre chez eux des boîtes contenant des œufs porteurs de la bactérie. Ils les relâchent dès que les insectes ont atteint l'âge adulte.

Parallèlement, d'autres équipes de chercheurs développent des approches alternatives pour lutter contre *Aedes aegypti*.