

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

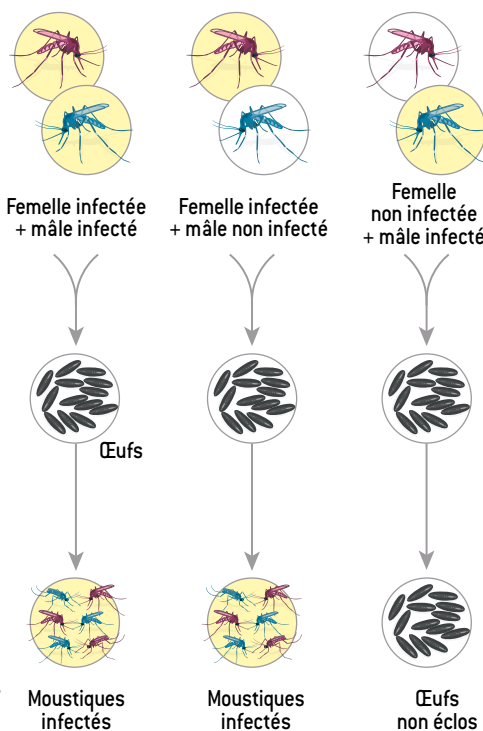
Wolbachia ne représente pas non plus un danger pour l'environnement. Depuis 2011, quand nous avons commencé à relâcher dans la nature des moustiques infectés, nous avons étudié les animaux et les insectes qui s'en nourrissent. Nos travaux ont confirmé que cette bactérie vit uniquement au sein des cellules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

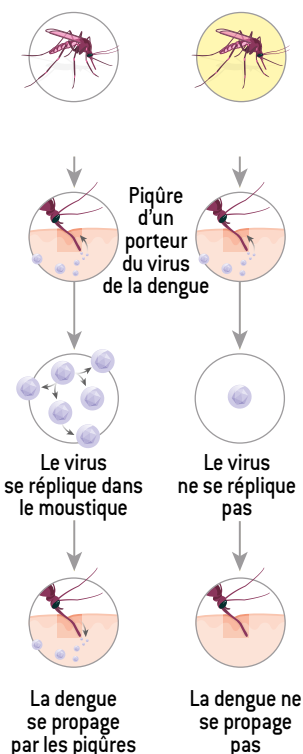
LES SECRETS DU SUCCÈS DE WOLBACHIA

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*.

Premières vaccinations contre la dengue

En décembre 2015, le laboratoire pharmaceutique français Sanofi-Pasteur a lancé la commercialisation de Dengvaxia, le tout premier vaccin contre la dengue. Il se compose d'un cœur constitué du virus de la fièvre jaune, dont on a atténué la virulence et dans lequel ont été insérés des gènes qui codent des protéines des quatre sérotypes de la dengue.

Ce vaccin « quatre en un » doit en effet répondre à un défi de taille : protéger contre les quatre formes sous lesquelles se présente le virus de la dengue. Car lorsqu'une personne est infectée par l'une d'elles au cours de sa vie, elle est protégée contre celle-ci par la suite, mais pas contre les trois autres. Les personnes vaccinées développent ainsi des cellules immunitaires « mémoires » capables de reconnaître et de combattre le virus quelle que soit sa forme. Cependant, l'efficacité du vaccin n'est pas maximale : les niveaux de protection varient de 43 % à 77 % selon le sérotype. « Ce n'est pas encore le vaccin idéal, mais c'est une très belle avancée », commente Odile Launay, directrice du centre d'investigation clinique sur la vaccinologie de l'hôpital Cochin, à Paris. « L'ennui principal, c'est qu'il

est inefficace chez les enfants de moins de neuf ans, qui représentent pourtant une population à haut risque. » Quant à l'efficacité à long terme de Dengvaxia, elle est difficile à prédire, comme pour tous les nouveaux vaccins. « Cela dit, on est plutôt confiant avec les vaccins vivants atténués, avance Odile Launay. Dans les zones très touchées par la maladie, les personnes sont constamment exposées aux virus lorsqu'elles se font piquer. Cela permet de maintenir le niveau d'anticorps et donc la protection. »

Depuis avril 2016, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande ainsi l'utilisation de Dengvaxia chez les personnes de plus de neuf ans vivant dans les zones très touchées par la maladie. Les résultats des tests cliniques menés par Sanofi montrent

un niveau de protection de 66 % chez ces personnes. Des résultats significatifs pour une maladie qui, selon l'OMS, entraîne 500 000 hospitalisations pour des cas de dengue sévère et environ 12 500 morts par an dans le monde. Le groupe pharmaceutique a déjà obtenu le feu vert des Philippines, du Mexique, du Brésil et du Salvador pour commercialiser son vaccin.

Pendant que ces premières vaccinations ont lieu, au moins cinq laboratoires travaillent au développement d'autres vaccins contre la dengue. Le laboratoire Sanofi a, lui, entamé des recherches sur le vaccin contre le virus Zika, qui appartient à la même famille, les Flaviviridae, que celui de la dengue. Des anticorps capables de neutraliser à la fois le virus de la dengue et le virus Zika ont même été identifiés récemment par des chercheurs de l'institut Pasteur, en collaboration avec des chercheurs anglais et autrichiens, ce qui ouvre la voie à de nouvelles recherches sur un vaccin commun à ces deux maladies.

— **Hélène Gélot**
Journaliste scientifique

Certains relâchent des moustiques mâles génétiquement modifiés, dont les cellules sexuelles contiennent des gènes létaux. Si ces moustiques se reproduisent, leur descendance ne peut survivre. Cette technique est efficace, mais assez coûteuse. En effet, pour fonctionner à une échelle assez grande, il faut constamment relâcher des moustiques génétiquement modifiés, sinon les moustiques sauvages des alentours viennent repeupler la zone. En outre, l'usage de moustiques génétiquement modifiés fait face à de vives oppositions de la part de la population.

Au contraire, si l'usage de *Wolbachia* demande un investissement initial, le processus s'autoentretient ensuite, quand suffisamment de moustiques infectés par la bactérie ont été relâchés dans une zone. Cette technique pourrait donc représenter un moyen peu coûteux d'éradiquer la dengue, qui touche particulièrement des pays tropicaux assez pauvres. En outre, cette méthode a l'avantage de ne nécessiter aucune modification génétique. Cependant, sa mise en pratique sur le terrain demande des années de travail, afin de sensibiliser la population.

■ BIBLIOGRAPHIE

M. T. Aliota et al., *The wMel strain of Wolbachia reduces transmission of chikungunya virus in Aedes aegypti*, *PLoS Neglected Tropical Diseases*, vol. 10(4), e0004677, 2016

N. M. Ferguson et al., *Modeling the impact on virus transmission of Wolbachia-mediated blocking of dengue virus infection of Aedes aegypti*, *Science Translational Medicine*, vol. 7, article 279ra37, 2015.

F. D. Frentiu et al., *Limited dengue virus replication in field-collected Aedes aegypti mosquitoes infected with Wolbachia*, *PLoS Neglected Tropical Diseases*, vol. 8(2), e2688, 2014.

E. P. Caragata, *Dietary cholesterol modulates pathogen blocking by Wolbachia*, *PLoS Pathogens*, vol. 9(6), article e1003459, 2013.

Nous avons encore un défi majeur à relever : mesurer de combien est réduite la maladie lorsque nous introduisons *Wolbachia* dans une zone. Ce sera particulièrement difficile pour plusieurs raisons. Dans les zones où nous travaillons, on manque de données fiables sur le nombre de cas déclarés de dengue et les taux d'infection peuvent fortement varier d'année en année. Pour confirmer l'efficacité de la méthode, il faudra donc comparer la prévalence de la dengue dans les régions où nous avons mis notre technique en pratique à celle d'autres où ce n'est pas le cas. Cela exigera d'effectuer de nombreuses prises de sang, ce qui sera laborieux.

Ce travail vaut cependant la peine, et pas seulement pour lutter contre la dengue (voir l'encadré page 74). Pour l'heure, notre équipe se concentre sur l'évaluation de la méthode *Wolbachia* pour combattre la dengue. C'est sur cette maladie que nous sommes le plus proches de mesurer un véritable impact. Diverses équipes à travers le monde s'investissent dans ce projet dans l'espoir qu'un jour, une piqûre de moustique n'aura pas d'autre conséquence qu'un simple bouton sur la peau. ■