



anses

Moustiques vecteurs : comment répondre aux enjeux actuels ?

Journée thématique

jeudi 25 avril 2024
Espace Van Gogh - Paris 12

En collaboration scientifique avec
le Muséum national d'Histoire naturelle.

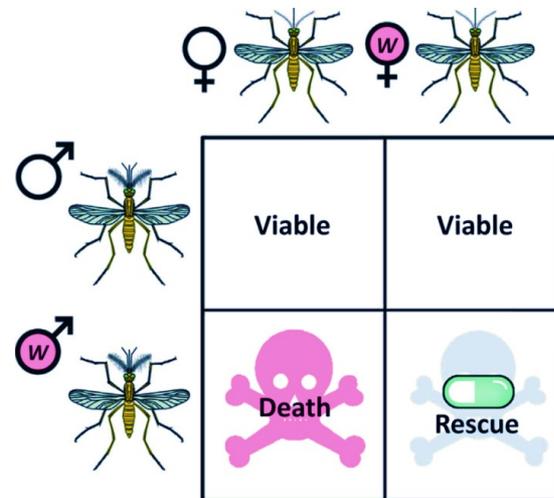


Méthodes de lutte basées sur *Wolbachia* : le rôle central de l'incompatibilité cytoplasmique

Mathieu Sicard, Université de Montpellier



UNIVERSITÉ DE
MONTPELLIER



Journée
thématique

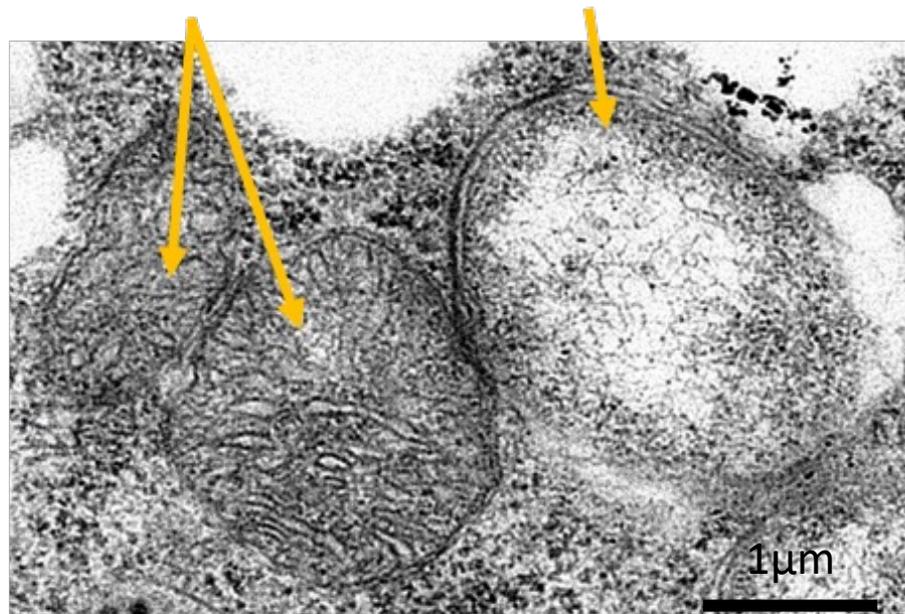


Hypolimnas bolina

Wolbachia des bactéries symbiotiques à transmission maternelle

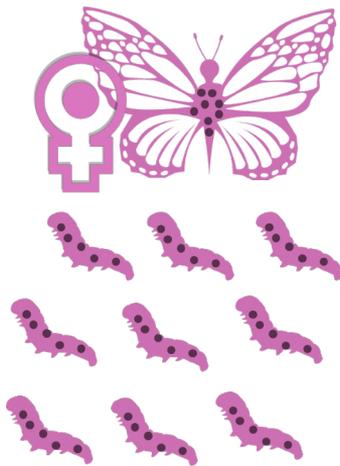
Mitochondries

Wolbachia



Dans un ovocyte de *Culex pipiens*, Crédit photo RAVALLEC Marc

Bactéries intracellulaires, non cultivables



- Dans 50% des espèces d'insectes
- Des milliers de « souches »

Journée thématique

L'incompatibilité cytoplasmique

Mort des embryons lors de croisements entre mâles infectés et femelles non infectées



 *Wolbachia*



Mort embryonnaire = Incompatibilité cytoplasmique

Culex pipiens



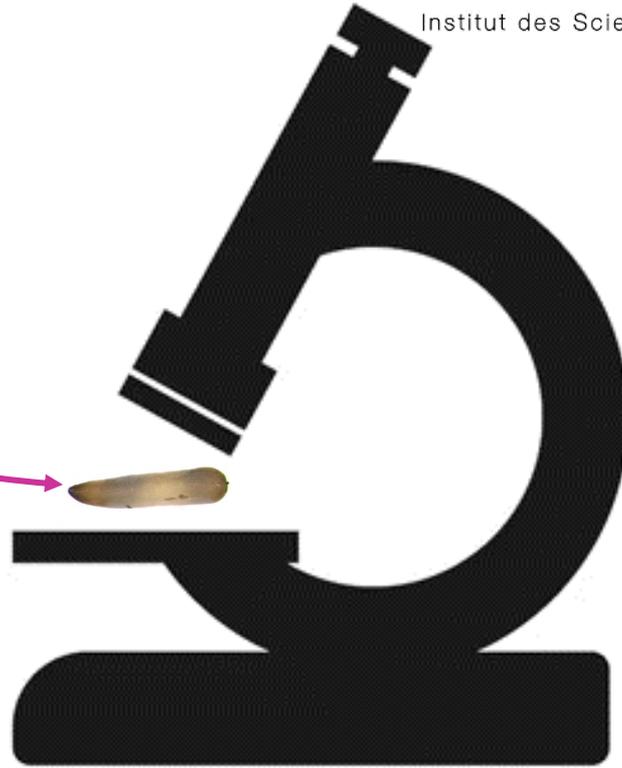
©IRD-Mivegec-Vectopole_Patrick-Landmann

**Journée
thématique**

Jeudi 25 avril ● Espace Van Gogh



Suivi du développement embryonnaire
en immunofluorescence

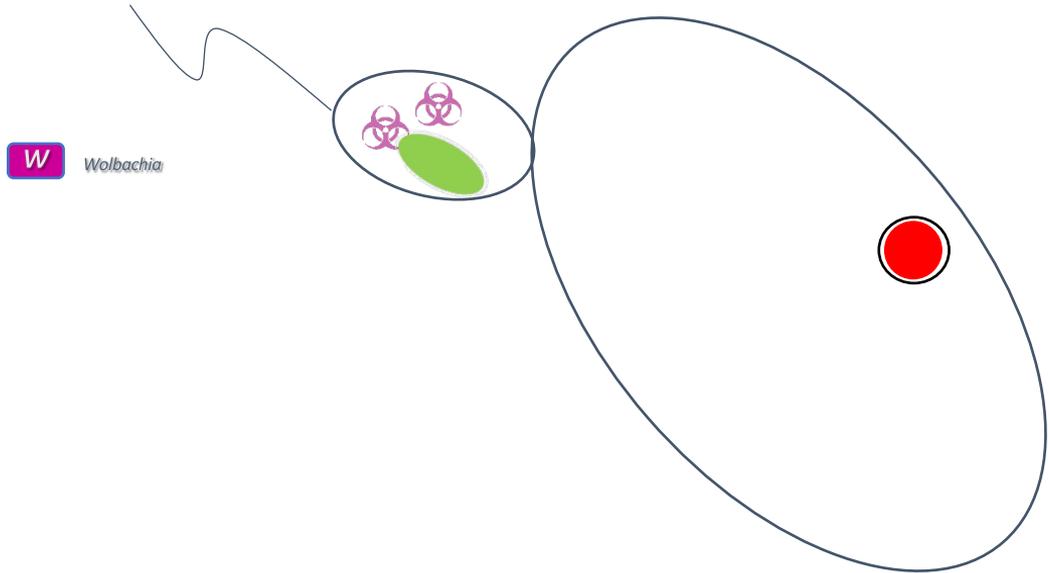


Bonneau et al., 2018; Sicard et al., 2021; Horard et al., 2022

Journée
thématique

Jeudi 25 avril • Espace Van Gogh

Le mécanisme cellulaire de l'IC



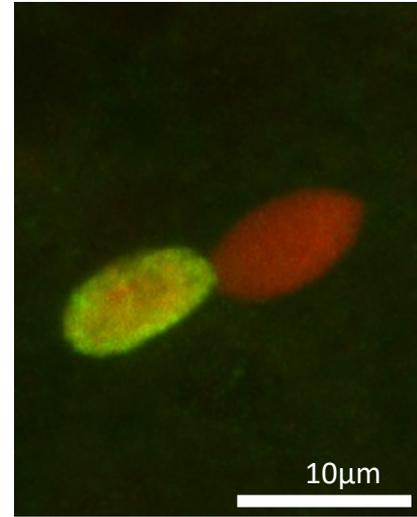
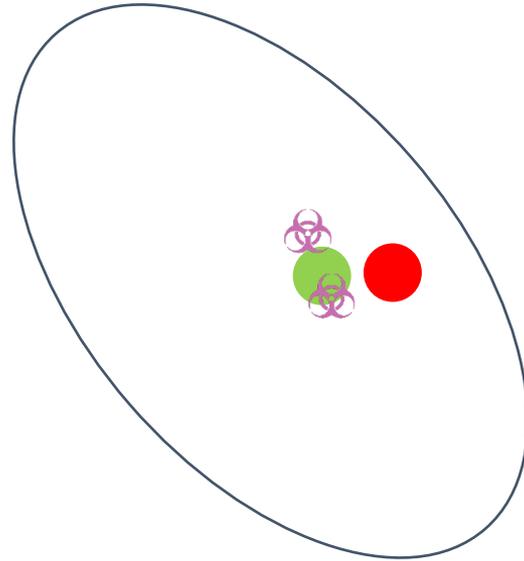
 Toxine synthétisée par *Wolbachia*

 Noyau paternel

 Noyau maternel

Bonneau et al., 2018; Sicard et al., 2021; Horard et al., 2022

Le mécanisme cellulaire de l'IC



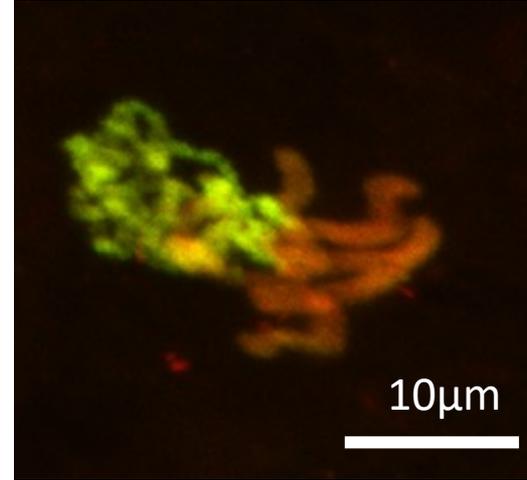
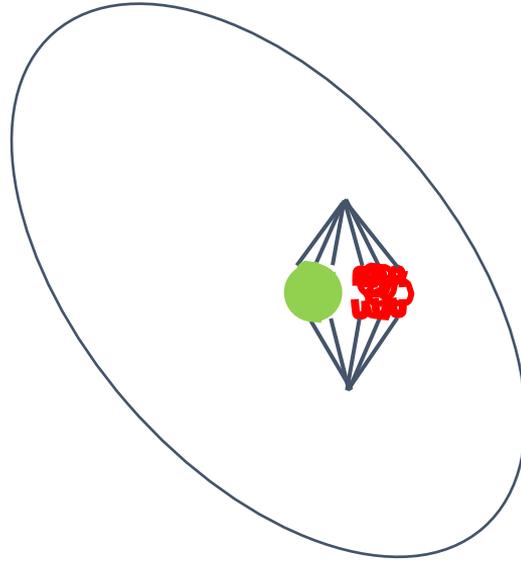
 Toxine
synthétisée
par
Wolbachia

 Noyau
paternel

 Noyau
maternel

Bonneau et al., 2018; Sicard et al., 2021; Horard et al., 2022

Le mécanisme cellulaire de l'IC



Toxine
synthétisée
par
Wolbachia



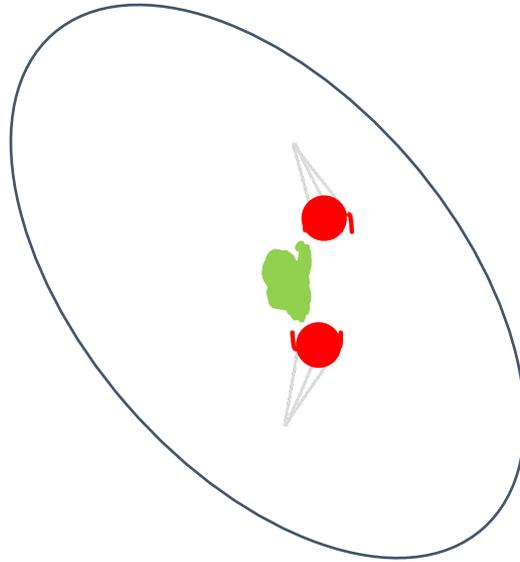
Noyau
paternel



Noyau
maternel

Bonneau et al., 2018; Sicard et al., 2021; Horard et al., 2022

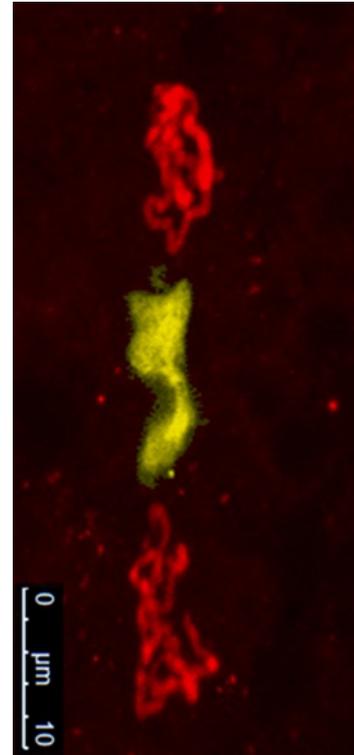
Le mécanisme cellulaire de l'IC



 Toxine synthétisée par *Wolbachia*

 Noyau paternel

 Noyau maternel



Bonneau et al., 2018; Sicard et al., 2021; Horard et al., 2022



Quels gènes de *Wolbachia* et quels domaines de ces gènes sont responsables de l'IC ? Quel(s) mécanismes moléculaires de l'IC ?

Comment ces gènes évoluent, sous quelles pressions de sélection ? et sur quels pas de temps ?



UNIVERSITÉ DE
MONTPELLIER



Journée
thématique

Judi 25 avril • Espace Van Gogh

Les femelles non infectées sont celles qui subissent l'IC

L'IC en tuant les embryons des femelles non infectées favorise l'infection

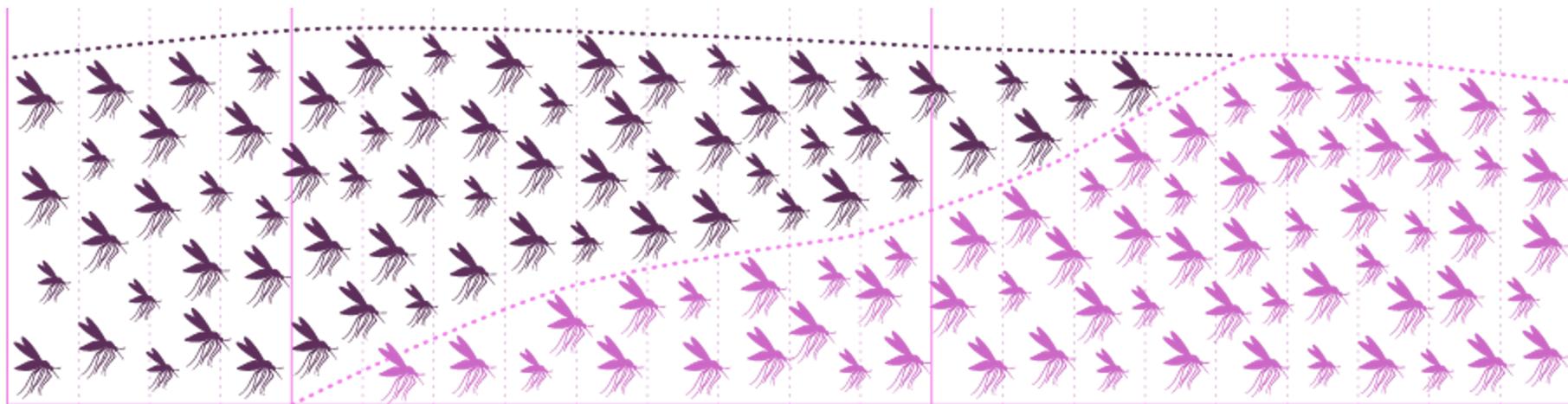


IC



L'IC permet, en réduisant la reproduction des femelles non infectées, l'augmentation en fréquence de l'infection

Augmentation en fréquence des individus infectés génération après génération : Dépend de la force de l'incompatibilité cytoplasmique



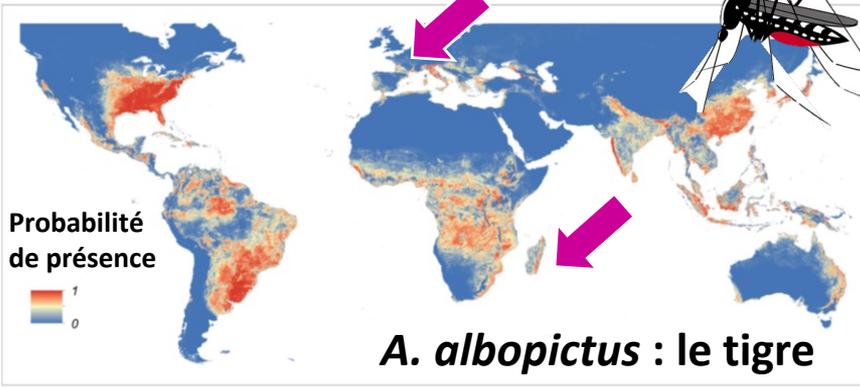
 Moustiques sans *Wolbachia*  Moustiques avec *Wolbachia*

Flores et O'Neill, 2018

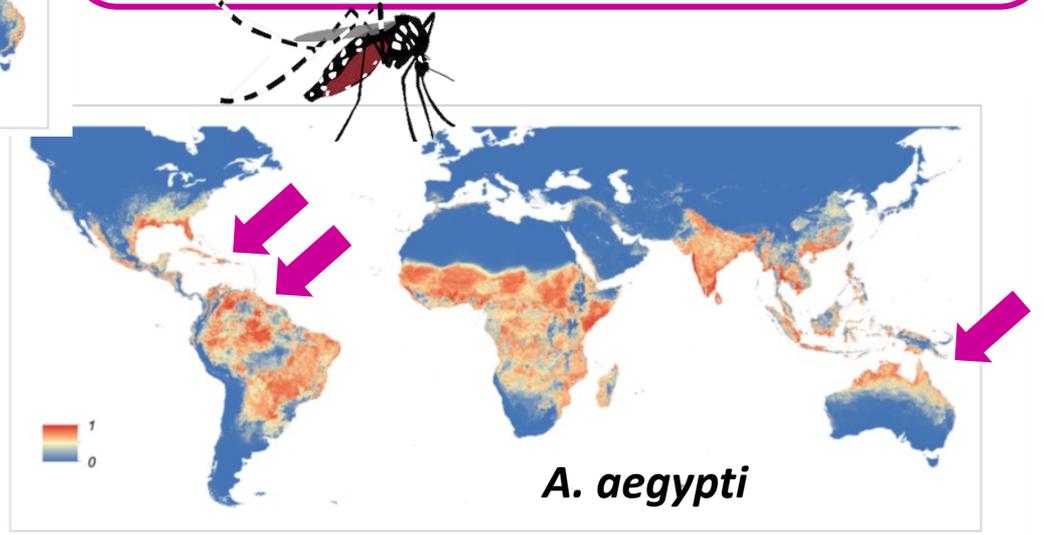
World Mosquito Program

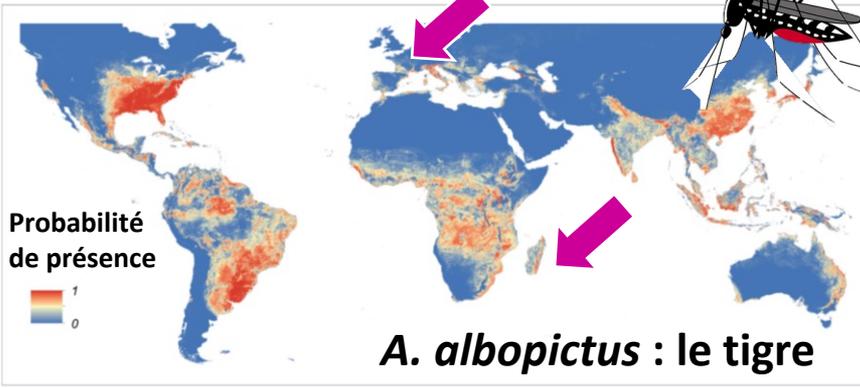
Journée
thématique

Jeudi 25 avril • Espace Van Gogh

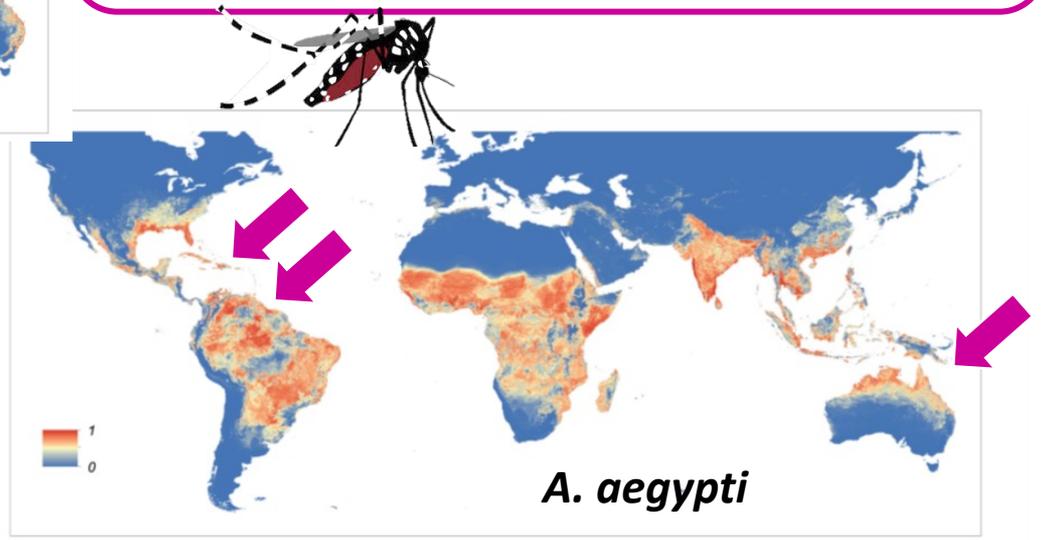


Deux vecteurs moustiques majeurs des arboviroses dans les territoires français

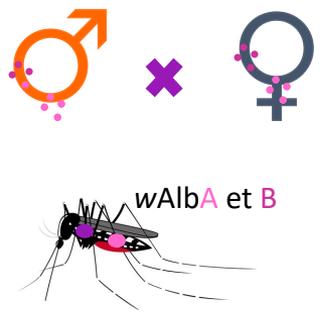




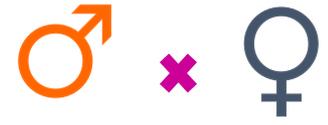
Deux espèces d'*Aedes* = deux situations très différents vis-à-vis de *Wolbachia*



Naturellement avec deux *Wolbachia*



Naturellement sans *Wolbachia*



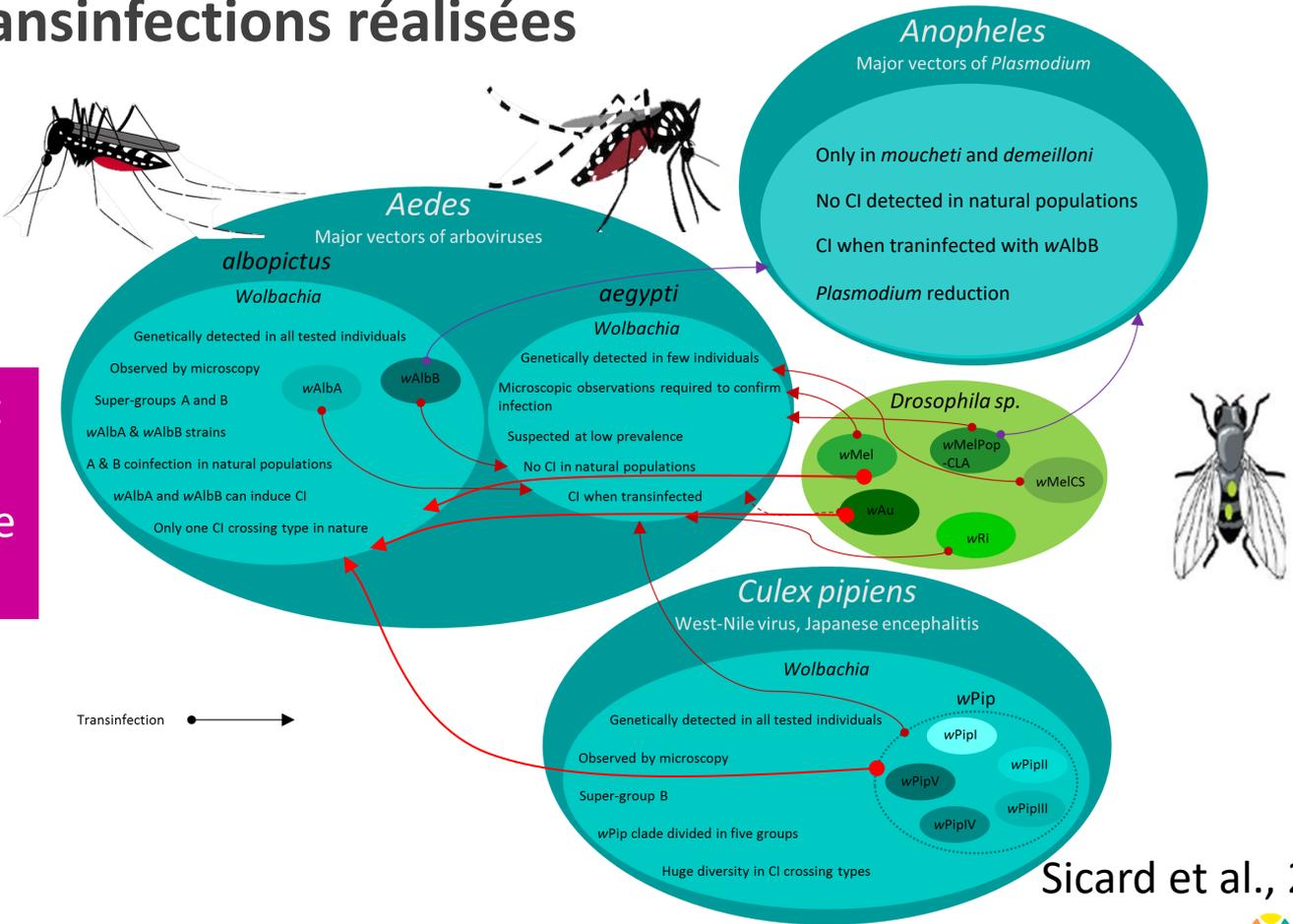
Journée thématique

Judi 25 avril • Espace Van Gogh



De nombreuses transinfections réalisées

Les *Wolbachia* induisent l'IC après transfert dans une nouvelle espèce hôte au sein des diptères



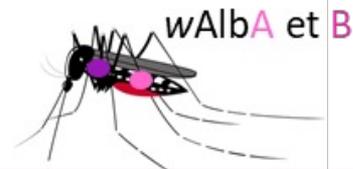
Sicard et al., 2019

Journée thématique

Jeudi 25 avril • Espace Van Gogh

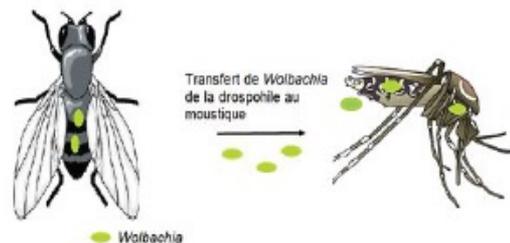


Wolbachia et les Aedes



Aedes albopictus (le moustique tigre) : tous sont infectés par *Wolbachia*

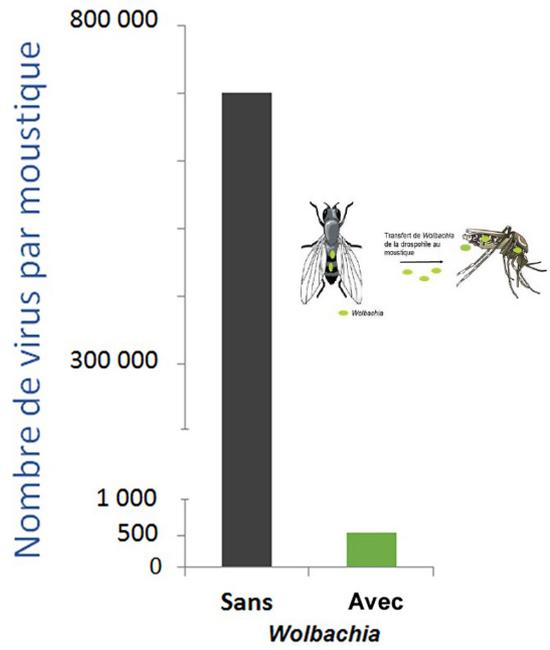
Aedes aegypti : pas naturellement infecté mais certaines *Wolbachia* venant d'autres insectes peuvent y être transférées et induire de l'IC



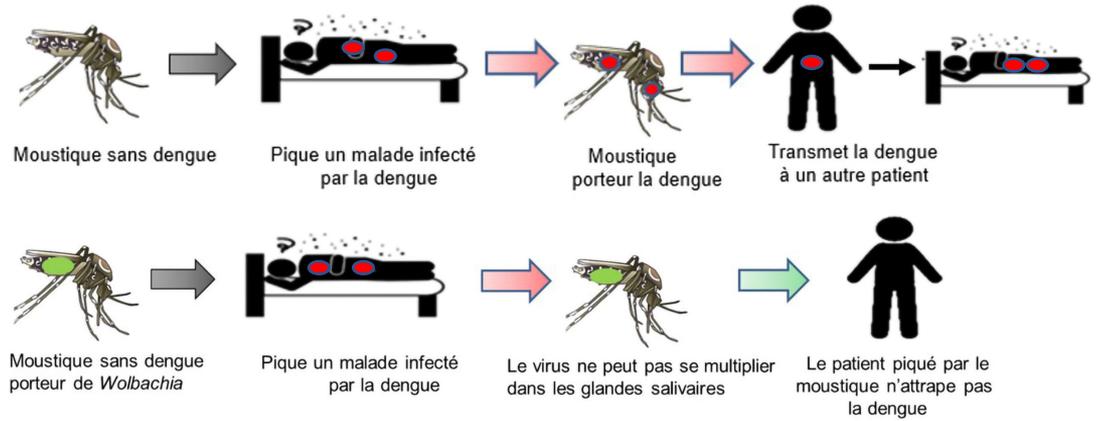
Journée
thématique

Jeudi 25 avril • Espace Van Gogh

Chez *A. aegypti* : inhibition de la dengue par les *Wolbachia* introduites

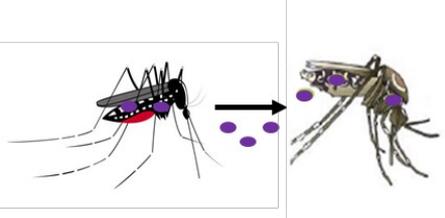


Walker et al., 2011



Journée thématique

Chez *A. aegypti* : inhibition de la Dengue, Zika et Chikungunya



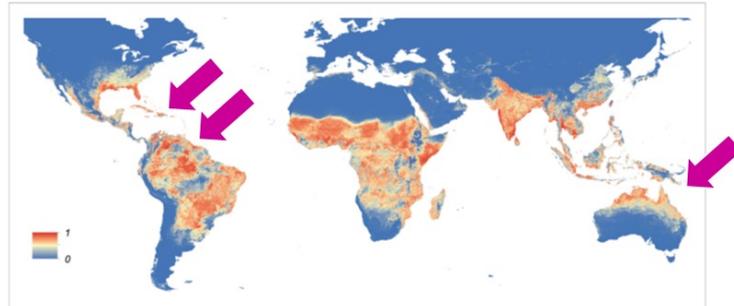
Souche de <i>Wolbachia</i>	Hôte naturel	IC	Virus	Inhibition	mécanisme
wMelPop	<i>D. melanogaster</i>	oui	DENV	oui	Taux cellulaire cholestérol Immunité
wMelPop-CLA	<i>D. melanogaster</i>	oui	DENV, CHIKV	oui	Immunité
wMel	<i>D. melanogaster</i>	oui	DENV, ZIKV	oui	Taux cellulaire cholestérol
wAlbB	<i>Ae. albopictus</i>	oui	DENV, ZIKV	oui	Immunité
wAlbA	<i>Ae. albopictus</i>	oui	DENV, ZIKV	non	-
wPip	<i>Culex pipiens</i>	oui	DENV	non	-

Journée thématique

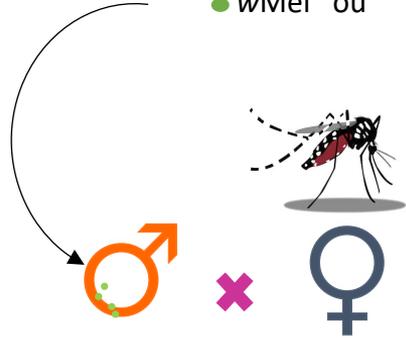
Aedes aegypti



● wMel ou ● wAlbB



Lignée locale



Augmentation en fréquence des individus infectés génération après génération :
la densité de moustique de diminue pas mais le risque vectoriel si !



Flores et O'Neill, 2018

Yogyakarta :
Indonésie

lâchers grâce à des containers d'œufs desquels sortent :
~50 000 adultes/ semaine/ km² pendant 9 mois sur 24 km² (2400 hectares)
50 000 x 36 x 24 = minimum 43 millions adultes (soit 2 moustiques/m²)

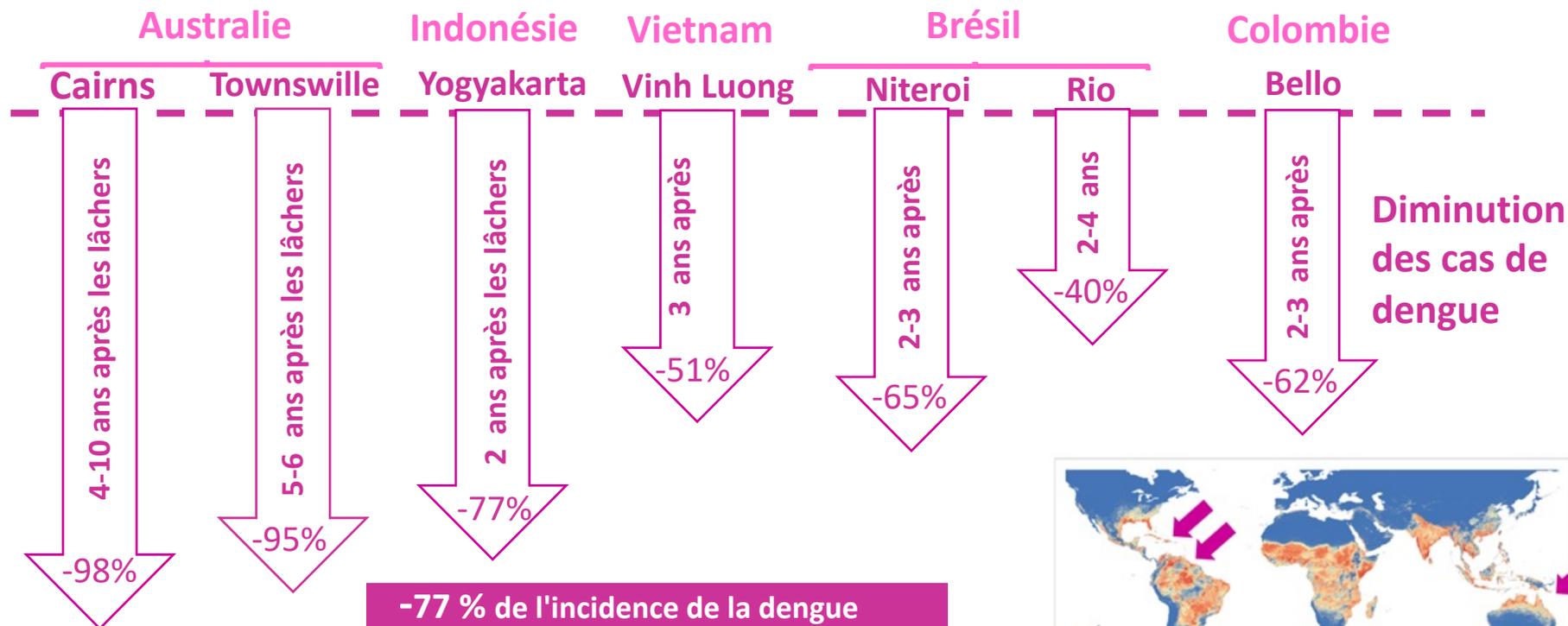
Journée
thématique

Jeudi 25 avril • Espace Van Gogh

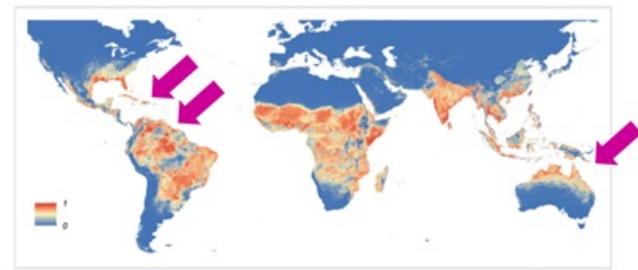
Ultrarini et al., 2021



Méthode 1 : le remplacement



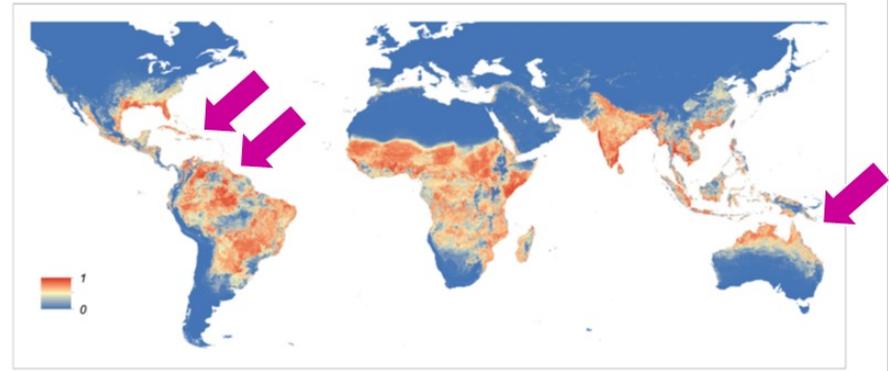
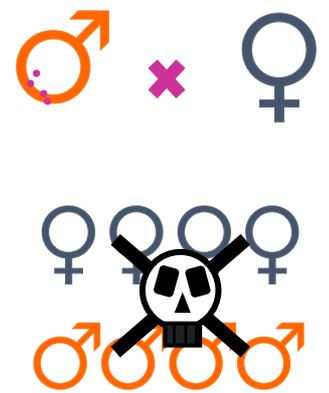
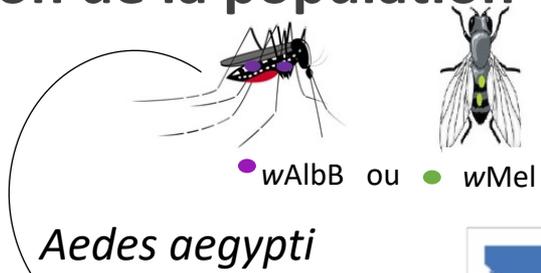
-77 % de l'incidence de la dengue
-86 % des hospitalisations
(Utarini et al., 2021)



Déjà en Nouvelle-Calédonie possible
en Guadeloupe, Martinique, Guyane

Journée thématique

Méthode 2 : Diminution de la population = insecte incompatible (TII)



Technique de l'insecte incompatible (TII) qui comme les insectes irradiés (TIS) réduisent la production de descendants viables

Technique de l'insecte incompatible (TII) : diminution de la population

Comme pour la technique « du remplacement » il faut :

1. Construire une lignée infectée par *Wolbachia* (forte IC + inhibition virale) avec fond génétique de moustiques locaux (introgression génétique)
2. Produire une très grande quantité d'individus infectés par *Wolbachia* (plusieurs centaines de milliers par jour)
3. Faire des lâchers réguliers pendant plusieurs mois dans des zones ~ 100^{aine} hectares

Ici, il faut également trier de façon sûre les mâles incompatibles pour ne libérer que des mâles :

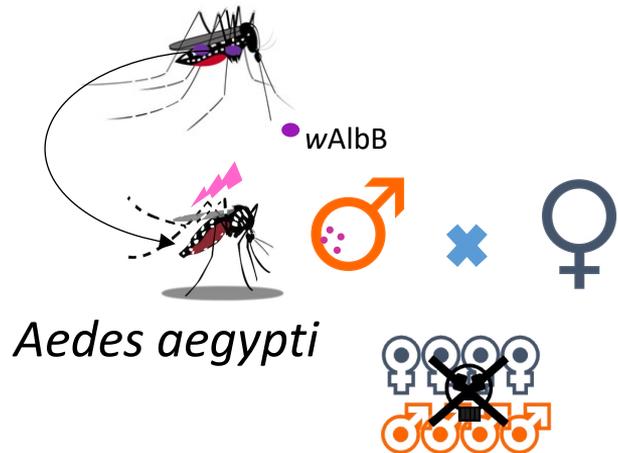
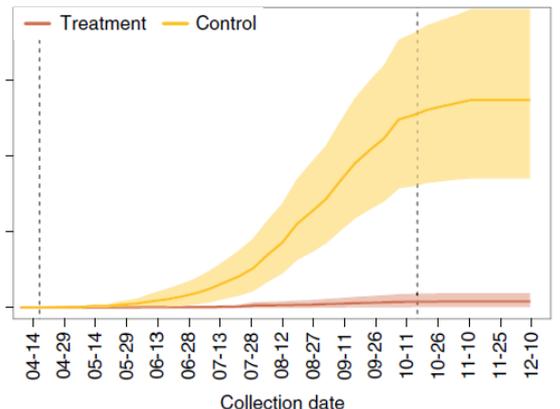
1. Tri mécanique des pupes, tri des adultes basé sur IA, tri génétique.
2. Irradier mâles et femelles pour empêcher également la reproduction des femelles

Est-ce que la TII fonctionne sur le terrain ?

Essais en Californie et dans la région de Cairns : fortes diminutions des populations

Nombre cumulé de larves collectées

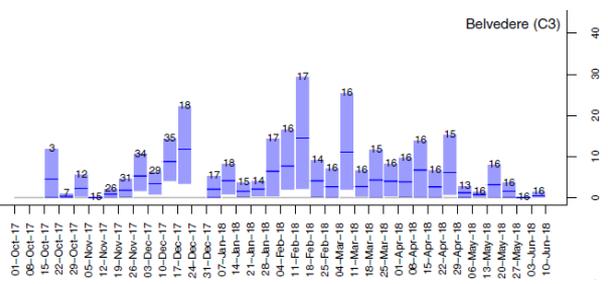
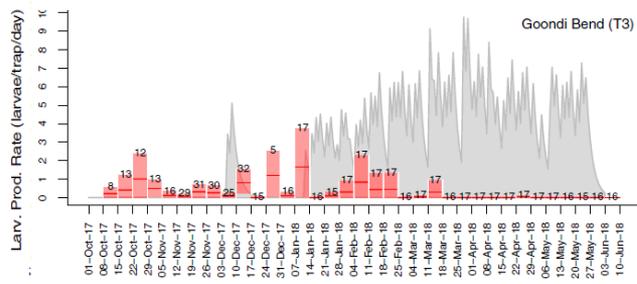
Crawford et al., 2020



Pendant 6 mois lâchers de 70 000 mâles/jour :
14 millions de mâles sur 293 hectares (5 mâles/m²)

1:10
1:5

Nombre de larves par piège par jour



Nombre de mâles lâchés (x10 000)

Journée thématique

Pendant 5 mois lâchers de 30 000 mâles/ 3 jours :
3 millions de mâles sur 190 hectares (1,5 mâles/m²)

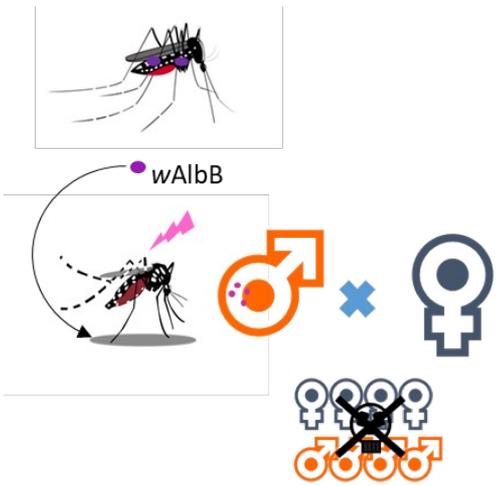
Bebee et al., 2021



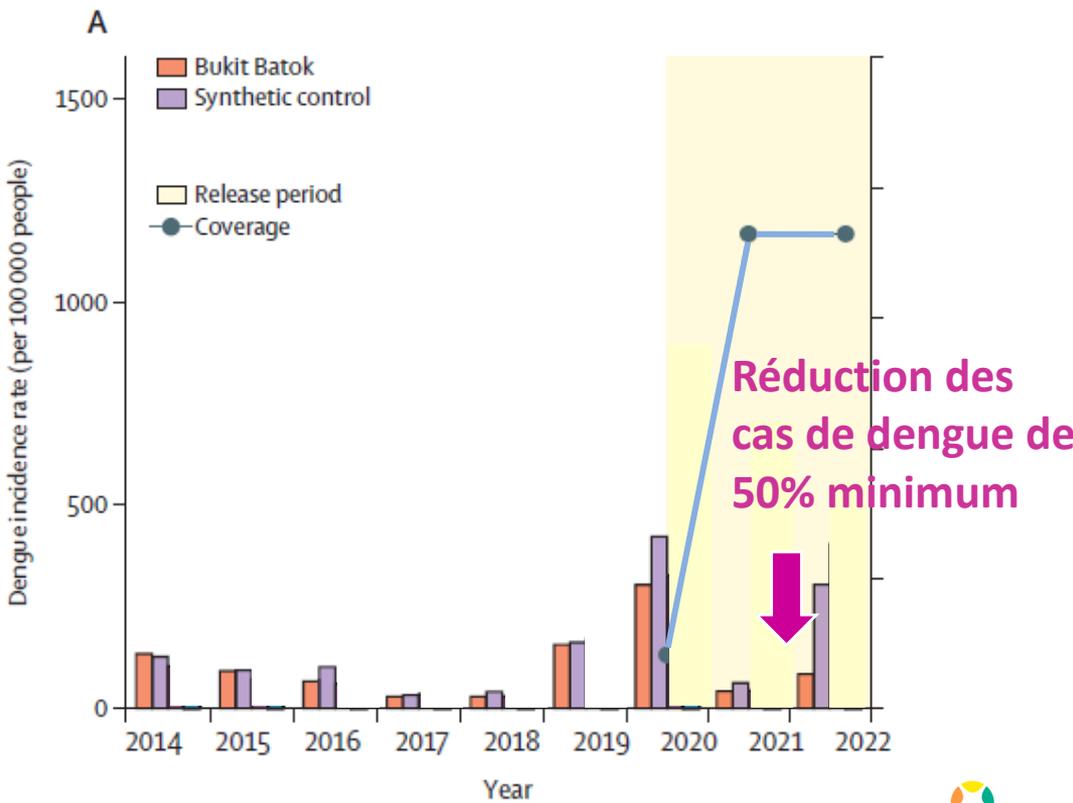
irradiation



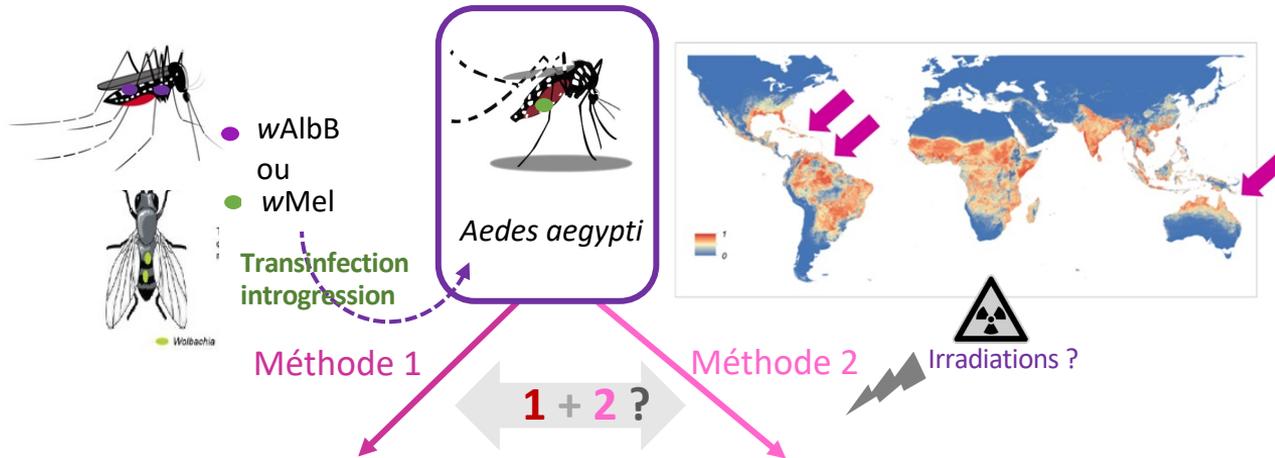
Essai à Singapour : impact mesuré sur l'épidémie de dengue



Pendant 2 ans lâchers de 70 000 mâles/3 jours :
17 millions de mâles sur 62 hectares (30 mâles/m²)



Journée thématique



Remplacement **Réduction population**

Production et lâchers de moustiques pendant plusieurs mois/ années

- 😊 Incidence Dengue
- 😞 Pas de réduction des piqûres
- 😊 Protection durable
- 😊 Pas d'irradiation nécessaire
- 😊 Moins couteux

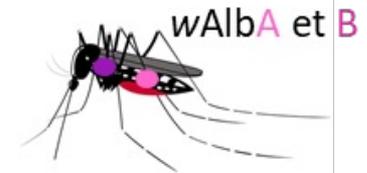
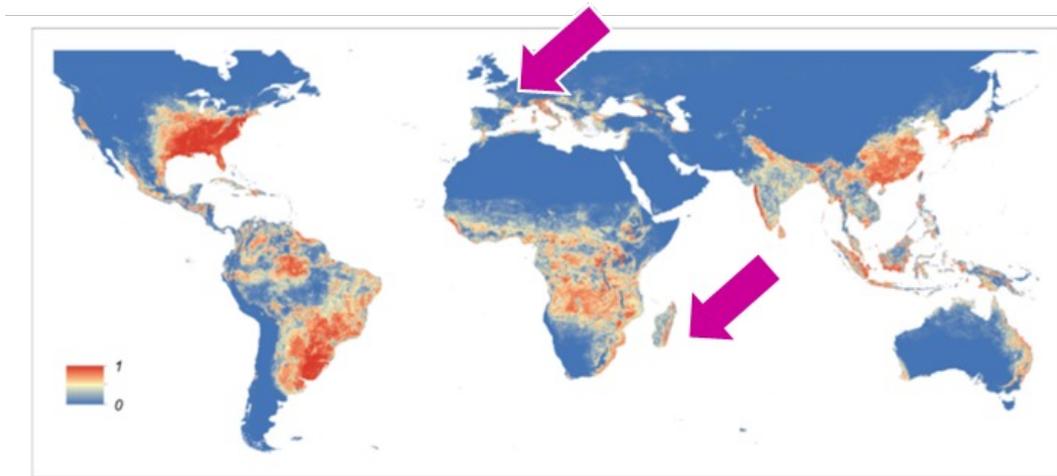
- 😊 Incidence de la Dengue
- 😊 Réduction des piqûres
- 😞 Protection limitée dans temps
- 😞 Tri des mâles : tri mécanique, tri génétique + irradiations (?)
- 😞 Plus couteux

OGM ?
 Évolution des *Wolbachia* ? IC ?
 Évolution des virus ? Virulence ?

Perturbation des écosystèmes ?

Journée thématique

Quelles méthodes de lutte utilisant *Wolbachia* pour les zones où *Aedes albopictus*, le moustique tigre, est le vecteur majeur ?

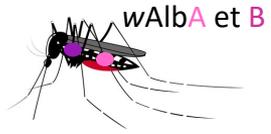


Il a déjà des *Wolbachia*

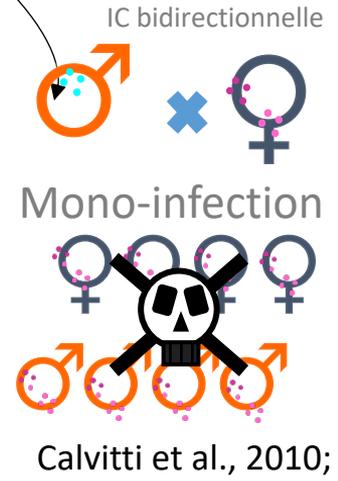
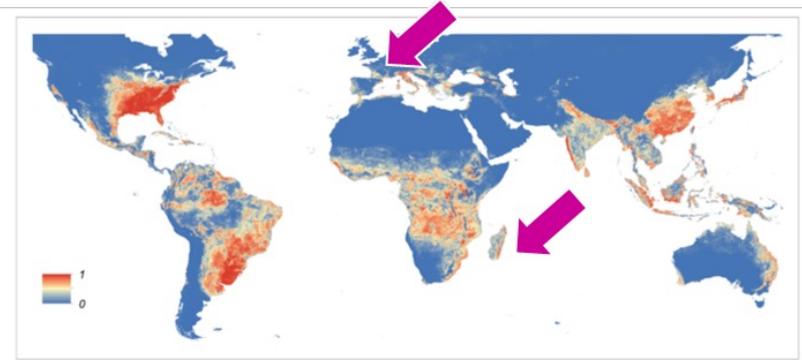
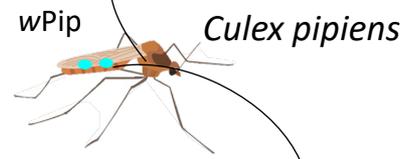
Journée
thématique

Judi 25 avril • Espace Van Gogh

anses



Aedes albopictus



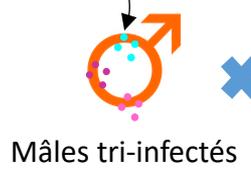
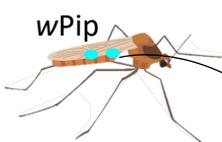
Tri-infection ou désinfection puis mono-infection avec wPip

Journée thématique

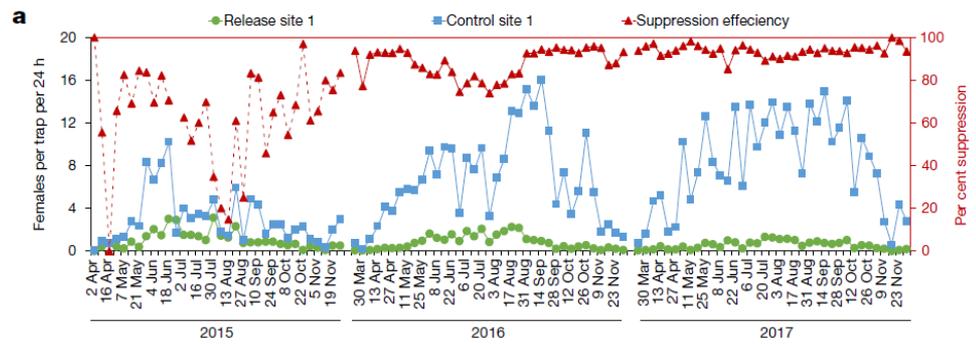
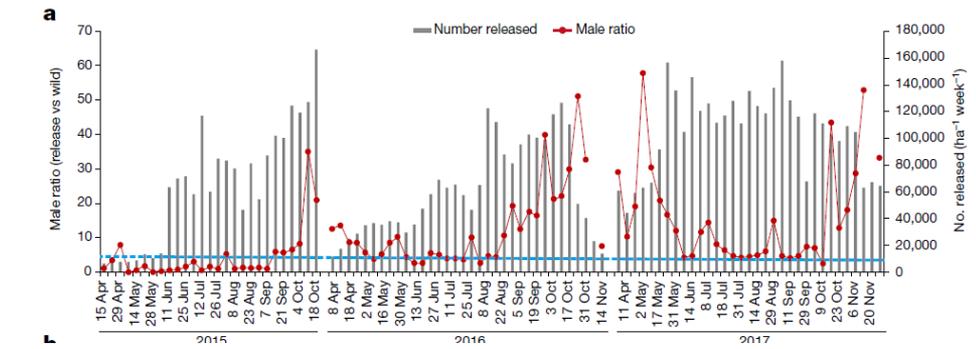
Technique de l'insecte incompatible => réduction population

Essai en Chine 1

Culex pipiens



Femelles naturellement infectées



Pendant 3 ans, lâchers de ~ 100 000 mâles/hectare/semaine : sur 25 hectares => 357 millions de mâles (1500 mâles/m²)

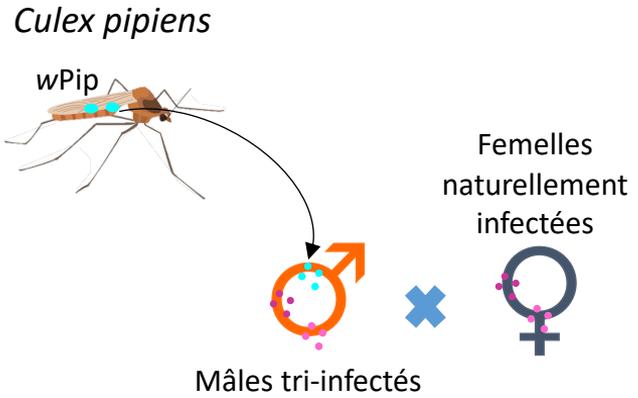
Journée thématique

Judi 25 avril • Espace Van Gogh

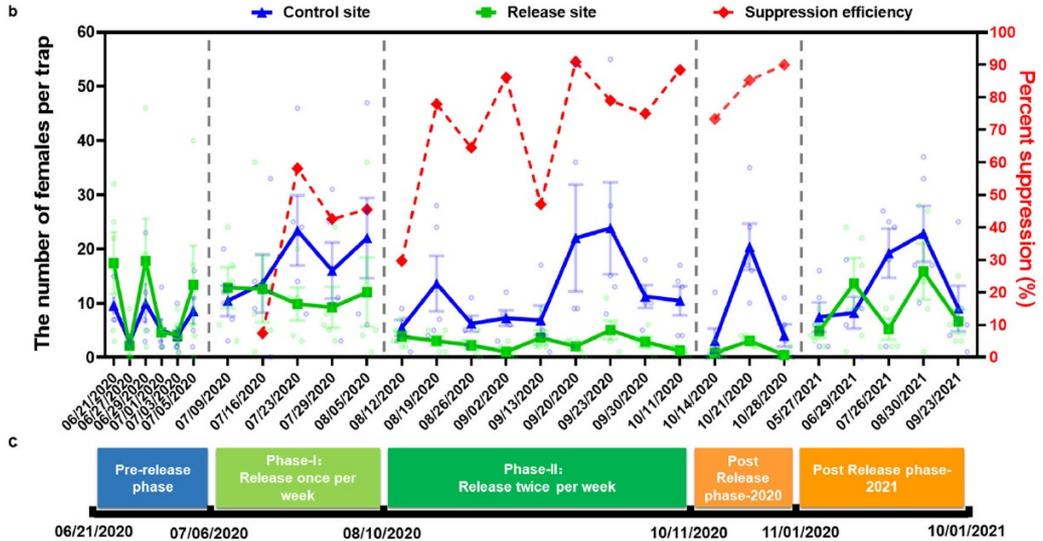
Zheng et al., 2019



Essai en Chine 2



Sans irradiation



Pendant 3 mois, 22 lâchers de ~20 000 mâles sur 3 hectares
 => 1,5 million de moustiques

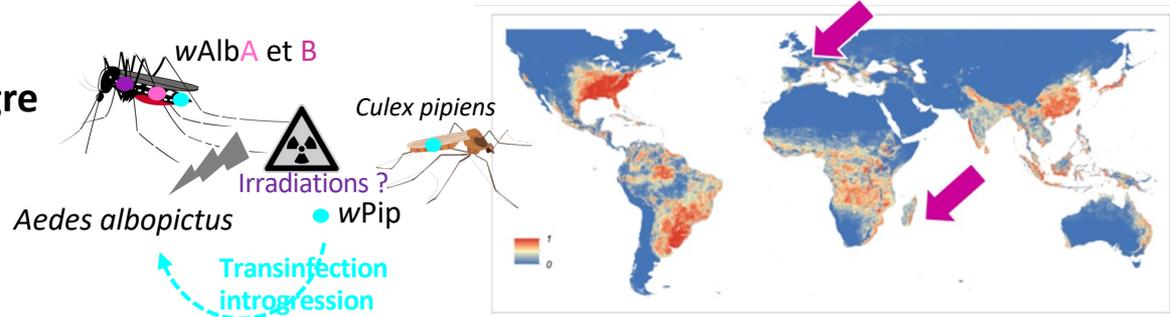
Journée thématique

Judi 25 avril • Espace Van Gogh

Zeng et al., 2022



Moustique tigre



Disponible pour les particuliers aux USA
~1000 euros/1000 m²/an
Service : 2 lâchers /semaine pendant 5
mois

Dobson, 2021

Méthode 2 uniquement à l'heure actuelle

Réduction population = TII

Production et lâchers de moustiques plusieurs mois/années

- 😊 Impact sur la Dengue (non prouvé pour *albopictus*)
- 😊 Réduction des piqûres
- 😡 Protection limitée dans temps
- 😊 Tri des mâles : tri mécanique, tri génétique + irradiations (?)
- 😡 Plus couteux

Superposition aires répartitions
albopictus/aegypti

Journée
thématique

Jeudi 25 avril ● Espace Van Gogh

Equipe EVAS

Mylène Weill (DR CNRS)

Pierrick Labbé (PR Université de Montpellier)

Christophe Boëte (CR IRD)

Mathieu Sicard (PR Université de Montpellier)

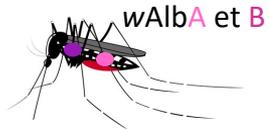
Collaborateurs principaux

Frédéric Landmann (DR CNRS Montpellier)

Benjamin Loppin (DR CNRS Lyon)

Sylvain Charlat (CR CNRS Lyon)

Anne-Sophie Gosselin-Grenet (PR Université de Montpellier)



Aedes albopictus

Drosophila melanogaster

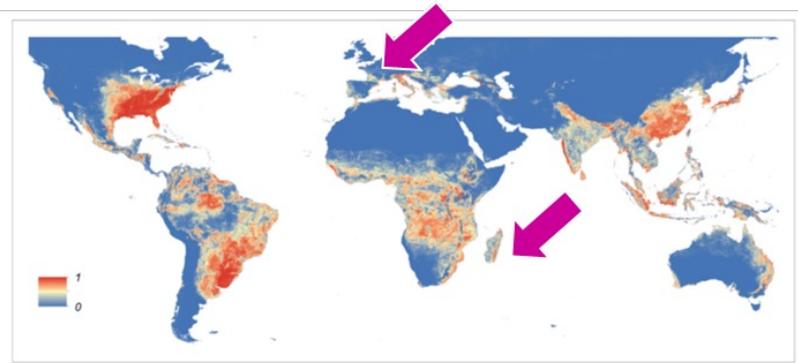
wMel

Drosophila simulans

wAu



Wolbachia



Situation naturelle



Bi-infection



PAS d'IC

Tri-infection



Mains et al. 2016



IC bidirectionnelle

Mono-infection



Calvitti et al., 2010; Scussel et al., 2024

Tri-infection wAu : forte inhibition virale mais pas d'IC

Mono-infection avec wMel : IC bidirectionnelle mais inhibition virale faible