

Une nouvelle arme de lutte antivectorielle : rendre les moustiques sensibles aux arbovirus



La Fièvre jaune, la Dengue, le Chikungunya, le virus Zika sont des arboviroses (« *Arthropod-borne virus* », virus transmis à l'Homme par des arthropodes hématophages). Pour ces quatre maladies, les vecteurs sont des moustiques appartenant au genre *Aedes* (essentiellement *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*). Ces virus représentent un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale [1].

Si la fièvre jaune reste cantonnée dans son aire d'endémicité classique (Afrique et Amérique du Sud), pour la Dengue, le Chikungunya et le virus Zika, on assiste à une diffusion quasi mondiale des virus, liée à plusieurs facteurs : l'adaptation des vecteurs, en particulier d'*Aedes albopictus* à de nouvelles aires géographiques du fait du réchauffement climatique, l'intensification des voyages et échanges commerciaux internationaux favorisant le déplacement de vecteurs, les situations de crises économiques ou politiques provoquant un démantèlement des services de santé et de la mise en œuvre des mesures de lutte anti-vectorielle (aggravation de la situation liée à la pandémie COVID-19), et la plasticité génétique de l'ARN des arbovirus dont les mutations permettent l'adaptation à de nouveaux vecteurs. Les populations exposées aux maladies transmises par ces moustiques ont donc considérablement augmenté ces dernières années et pourraient s'étendre aux pays encore à faible risque d'Asie, d'Europe et d'Amérique du Nord [1, 2].

Des moyens de lutte jusqu'ici insuffisants

Dans le domaine de la lutte contre ces arboviroses, l'utilisation d'insecticides a une efficacité limitée avec le risque de développement de résistance par les moustiques cibles ; l'élimination des gîtes potentiels domestiques est une méthode très efficace mais demande une implication continue des populations. La « *lutte biologique* » par des moustiques infectés par la bactérie *Wolbachia* constitue un espoir très important dans la lutte antivectorielle, en complément des moyens de lutte traditionnels [3].

L'outil vaccinal est limité à deux maladies : un vaccin très efficace est disponible contre le virus de la fièvre jaune (une seule injection protège toute la vie) ; un vaccin contre la dengue est approuvé par l'Agence américaine, *Food and Drug Administration*, pour les personnes âgées de 6 à 16 ans ayant déjà été infecté par un sérotype de dengue. En France, La Haute Autorité de Santé considère que la vaccination peut être proposée aux personnes vivant dans les territoires français d'Amérique et apportant la preuve documentée d'une infection antérieure par le virus de la dengue

confirmée virologiquement [4].

Ces dernières années, avec le développement de l'édition du génome et de la transgénése des moustiques, de nouvelles stratégies de contrôle basées sur la suppression ou le remplacement des populations ont été proposées comme alternatives pour le contrôle des maladies transmises par les moustiques [5].

Ago2 : la protéine qui protège les moustiques

Grâce à une protéine, l'Argonaute 2 (Ago2), les moustiques sont protégés contre l'infection virale et peuvent transmettre les virus à l'homme. Ces moustiques ne sont pas affectés par la présence du virus et peuvent subir des infections virales importantes sans impact sur le cycle de reproduction et sur la capacité à transmettre les virus à l'homme. Cela laisse supposer un mécanisme de protection du moustique contre les virus.

Une équipe de chercheurs experts des maladies vectorielle de la *Johns Hopkins Bloomberg School* a publié dans *Nature Communications* en septembre 2023, les résultats de travaux montrant que la protéine Ago2 intervient chez *Aedes aegypti*, pour le protéger contre l'infection virale, permettant ainsi au cycle viral de se développer [6]. Leur hypothèse était qu'en privant les moustiques de leur mécanisme de protection, l'infection virale serait néfaste, voir létale pour lui. Nous présentons une synthèse de ces travaux.

Des premières études menées chez la drosophile avaient montré que Ago2 intervenait par plusieurs mécanismes biologiques : (a) régulation d'un mécanisme antiviral important connu sous le nom de voie des petits ARN interférents (siARN) considérée comme le principal système de défense antivirale chez les insectes qui fonctionne en reconnaissant et en détruisant des ARN viraux, (b) en permettant la réparation de l'ADN et l'autophagie, processus fondamental d'élimination des déchets cellulaires.

Pour la première fois les chercheurs ont conduit les études sur un moustique vecteur d'arboviroses. Pour étudier le rôle de la voie des siARN dans le contrôle de l'infection par les arbovirus, ils ont généré des moustiques défectueux au niveau de la voie des siARN en supprimant Ago2 chez *Aedes aegypti* par la technique CRISPR/Cas9 (cette technique permet de modifier de façon spécifique la séquence des nucléotides d'un gène, ou d'un élément non codant comme un microARN) ; ils ont ensuite étudié la mortalité de moustiques infectés par des arbovirus en comparant les lots de moustiques défectueux en Ago2, avec les lots témoins de moustiques non génétiquement modifiés. Ils ont montré que les moustiques déficients en Ago2 avaient développé des « hyper infections virales », avaient présenté des lésions importantes de l'ADN et une accumulation de déchets moléculaires ; leur mortalité était très élevée.

Leur étude a confirmé le rôle fondamental d'Ago2 et de la voie des siARN dans la protection des moustiques contre l'infection par les arbovirus et la létalité qui en découle, en modulant la réparation de l'ADN, l'apoptose et l'autophagie.

Vers une nouvelle stratégie de contrôle des maladies vectorielles ?

Selon les auteurs, leur étude permet de mieux comprendre les interactions moléculaires entre les moustiques et les arbovirus, ce qui pourrait faciliter le développement de nouvelles stratégies de lutte contre les maladies. Elle ouvre la voie à une stratégie qui viserait à priver le moustique de ses défenses (dans le cas de cette recherche en inhibant l'Ago2) lorsqu'il est infecté par certains virus, ce qui réduirait la transmission virale aux humains.

Selon les auteurs, « cette biologie de la sensibilité des moustiques et de leur tolérance à l'infection constitue un domaine d'exploration intéressant pour d'autres agents pathogènes » ; ils ajoutent que « par exemple, les moustiques qui transmettent les parasites du paludisme pourraient également être modifiés de manière à succomber à l'infection ».

Pr Dominique Baudon

RÉFÉRENCES

- [1] https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_ARBOVIRUS.pdf
- [2] Senior, K. Vector-borne diseases threaten Europe. *Lancet Infect. Dis.* 8, 531–532 (2008). doi: 10.1093/femsle/fnx244.
- [3] La bactérie Wolbachia révolutionne la lutte contre la dengue https://www.jim.fr/medecin/pratique/recherche/e-docs/la_bacterie_wolbachia_revolutionne_la_lutte_contre_la_dengue_190867/document_actu_med.phtml
- [4] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-07/avis_n_2022.0038.sespev_du_30_juin_2022_du_college_de_la_has_relatif_a_la_place_du_vaccin_dengvaxia_dans_la_strategie_vaccin.pdf
- [5] Caragata, E. P. et al. Prospects and pitfalls: next-generation tools to control mosquito-transmitted disease. *Annu. Rev. Microbiol.* 74, 455–475 (2020). doi: 10.1146/annurev-micro-011320-025557.
- [6] Dong, S., Dimopoulos, G. *Aedes aegypti* Argonaute 2 controls arbovirus infection and host mortality. *Nat Commun* 14, 5773 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41370-y>

Copyright © 2023 JIM SA. Tous droits réservés.