

## Lutte contre la dengue

La dengue est une infection virale transmise par les moustiques. Le virus de la dengue ne passe pas directement d'une personne à une autre : il est transmis aux humains à travers la piqûre d'un moustique *Aedes* (*Aedes aegypti* ou bien *Aedes albopictus*) infecté par la dengue (Fig. 1).

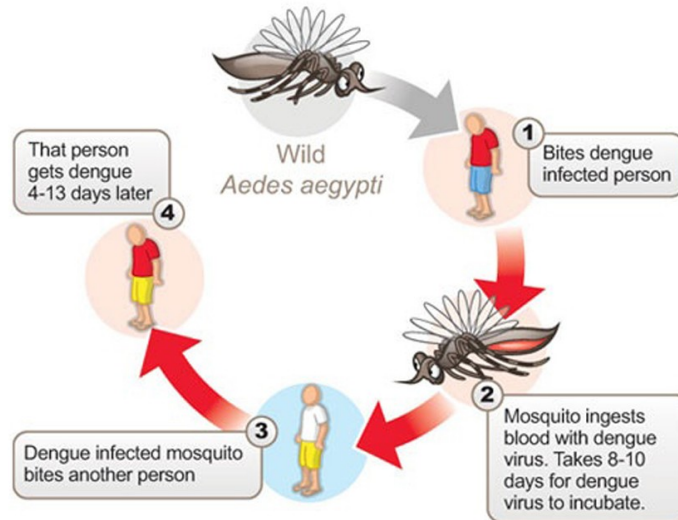


Fig. 1. Cycle d'infection par la dengue.

1. A votre avis, que se passe-t-il pendant les 8-10 jours d'incubation du virus au sein du moustique ?
2. Sachant que le virus de la dengue est un virus à ARN, représentez schématiquement un cycle de multiplication du virus au sein du moustique.
3. Citez trois moyens potentiels de lutte contre les moustiques vecteurs de la dengue.

Wolbachia une bactérie présente naturellement dans environ 60 % des espèces d'insectes, à l'intérieur des cellules. Des insectes femelles possédant des Wolbachia les transmettent à 100% de la descendance.

4. Donnez un autre exemple de bactérie présente au sein des cellules de certains insectes, qui se transmet également de la mère à la descendance.

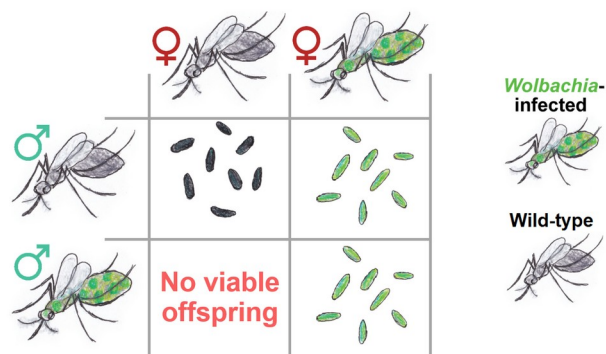


Fig. 2. Résultat de croisements entre des moustiques infectés ou non par Wolbachia. Les individus verts sont infectés par Wolbachia, tandis que les individus gris ne sont pas infectés.

Wolbachia n'est généralement pas présente naturellement chez les moustiques *Aedes*. On peut néanmoins injecter des Wolbachia dans les oeufs de moustiques *Aedes* pour obtenir des moustiques (mâles et femelles) infectés par Wolbachia.

5. Commentez les résultats de la Figure 2 ci-dessus. Expliquez pourquoi c'est un exemple de "gene drive", c'est-à-dire un mécanisme qui permet de propager des gènes au sein d'une population en augmentant la probabilité qu'un gène spécifique soit transmis à la descendance, au lieu d'une probabilité mendélienne de 50 %.

Des bactéries Wolbachia wMel (dont le génome est connu) issues de la mouche drosophile *Drosophila melanogaster* ont été injectées dans des moustiques *Aedes aegypti*. Les bactéries ont alors colonisé de nombreux organes du moustique, dont les ovaires et les glandes salivaires.

Des moustiques infectés et non infectés ont été nourris avec du sang contenant le virus de la dengue DENV-2 et 14 jours plus tard, la quantité de matériel génétique du virus de la dengue DENV-2 présent dans le corps entier des insectes a été mesurée (Fig. 3).

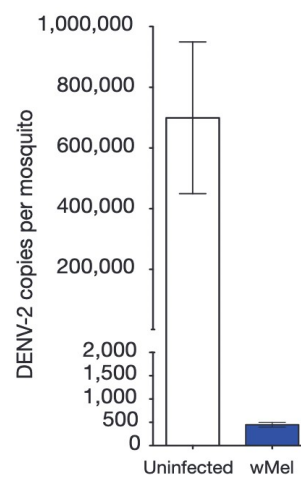


Fig. 3. Niveau d'infection par le virus de la dengue dans des moustiques non infectés ou infectés par Wolbachia wMel.

6. Interprétez les résultats de la Figure 3.

7. Au lieu de mesurer la quantité de virus dans le corps entier, quel organe du moustique les chercheurs devraient-ils disséquer pour mesurer spécifiquement la quantité de virus dans cet organe et savoir si cet effet de Wolbachia wMel pourrait être utilisé pour lutter contre la dengue?

Dans une grande cage simulant l'habitat naturel des moustiques, les chercheurs ont ajouté progressivement, en l'espace de 7 jours, un mélange de 1092 moustiques infectés par Wolbachia wMel et de 588 moustiques non infectés (1680 moustiques au total). Ensuite, pour simuler un programme continu de relargage de moustiques sur le terrain, 120 moustiques infectés par Wolbachia wMel (60 mâles et 60 femelles) ont été ajoutés tous les 6 jours. La proportion de larves infectées par Wolbachia a été mesurée tout au long de l'expérience pendant plus de 80 jours.

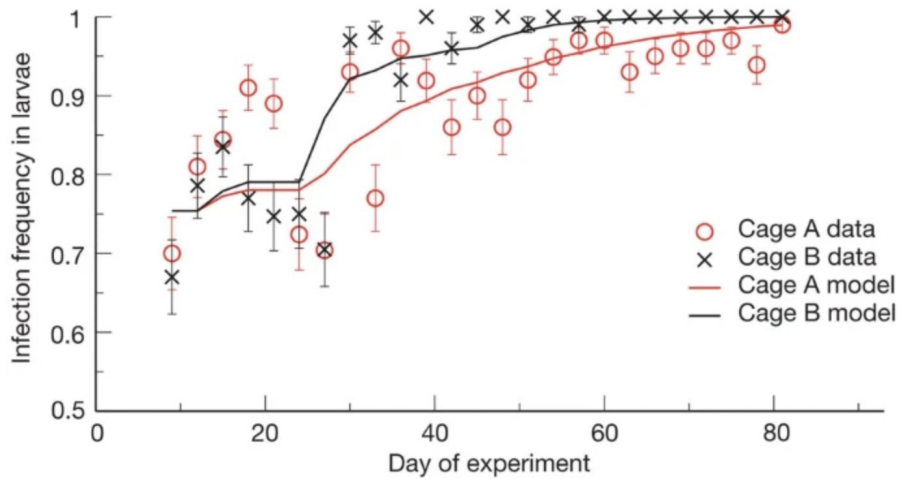


Fig. 4. Dynamique d'invasion observée dans deux cages indépendantes A et B. La cage B contenait deux geckos (qui sont des prédateurs des moustiques) alors qu'il n'y avait pas de geckos dans la cage A.

8. Interprétez les résultats de la Figure 4.

Après accord de la population locale, des lâchers de moustiques mâles et femelles *Aedes aegypti* infectés par wMel ont été effectués dans différentes régions de Yogyakarta en Indonésie entre mars et décembre 2017, jusqu'à ce que la proportion de moustiques infectés par wMel soit supérieure à 60% pendant trois semaines consécutives.

Des pièges à moustiques ont été déposés à intervalles réguliers et leur contenu a été relevé une fois par semaine.

9. A votre avis, qu'est ce qui a été mesuré à partir du contenu des pièges à moustiques ?

10. Proposez une méthode pour tester la présence de Wolbachia wMel au sein d'un moustique récupéré dans le piège.

Les 26 km<sup>2</sup> de Yogyakarta ont été subdivisés en 24 régions avec, dans la mesure du possible, des frontières géographiques ralentissant la dispersion des moustiques entre les régions. Sur les 24 régions, 12 ont été assignées au hasard pour recevoir les lâchers de moustiques infectés par wMel, et 12 pour ne recevoir aucun lâcher. Les patients atteints de fièvre aiguë qui se sont présentés dans les cliniques locales et qui étaient âgés de 3 à 45 ans ont alors été recrutés comme participants pour l'étude.

11. A votre avis, pourquoi avoir coupé les 26 km<sup>2</sup> en 2x12 régions ?

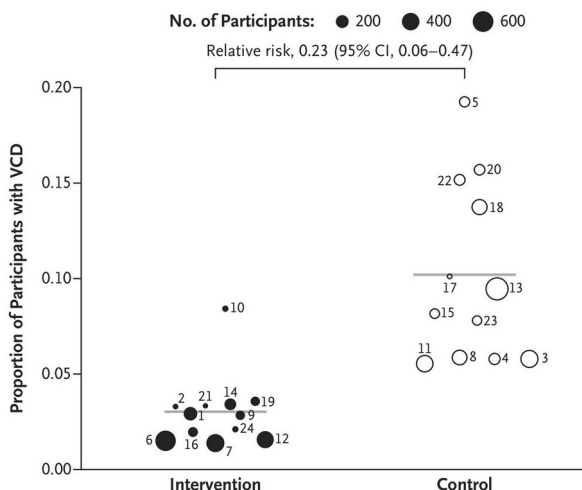


Fig. 5. Proportion de participants atteints de dengue par rapport à l'ensemble des participants dans chaque région avec lâchers (cercles pleins) ou sans lâchers (cercles ouverts). Il y a 12 cercles pleins et 12 cercles ouverts. La taille du cercle est proportionnelle au nombre total de participants dans le cluster (voir légende en haut du graphique). Les cercles sont étiquetés avec le numéro de la région respective. Les barres horizontales montrent la proportion moyenne de cas de dengue dans les régions avec lâchers et les régions sans lâchers. Le risque relatif a été calculé en comparant ces proportions moyennes. VCD: virologically confirmed dengue.

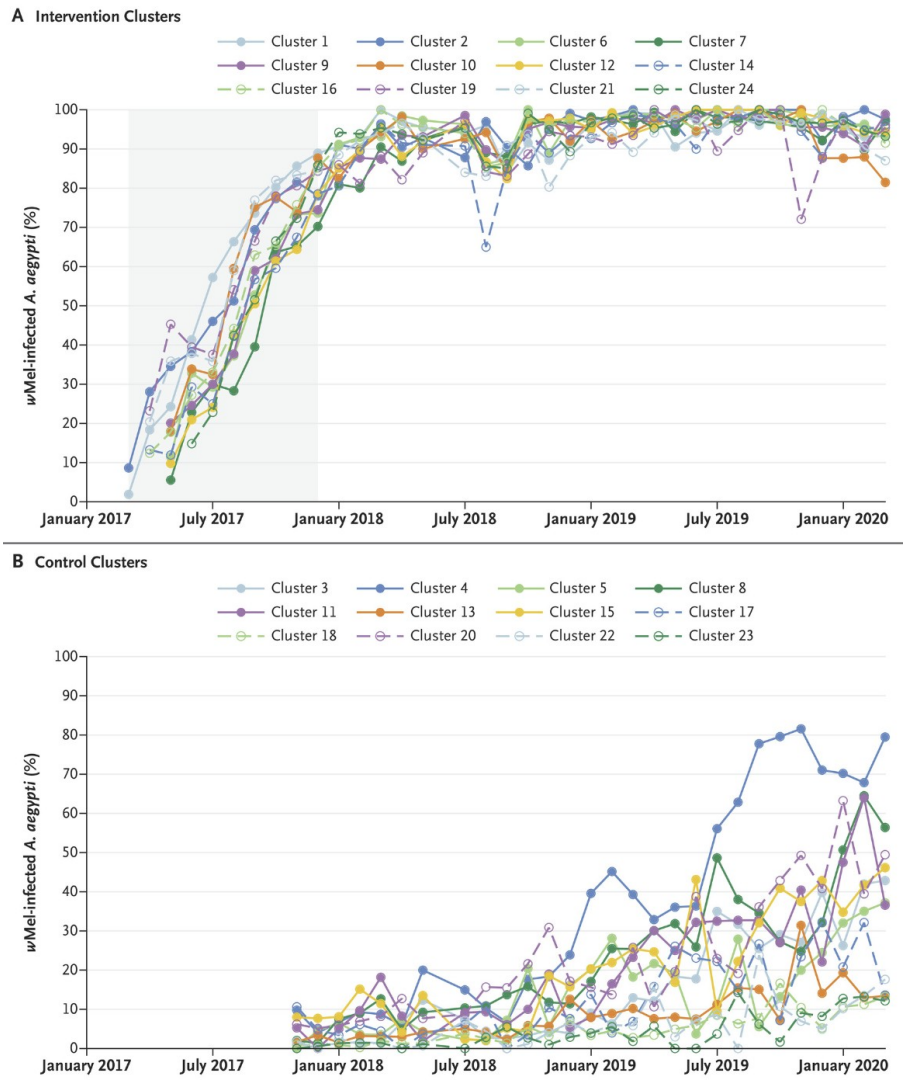


Fig. 6. Pourcentage de moustiques infectés par wMel collectés dans les pièges dans les régions avec lâchers (A) ou sans lâchers (B). Les lâchers ont eu lieu entre mars 2017 et décembre 2017.

12. Interprétez les résultats des Figures 5 et 6.

## Sources

<https://space.blog.gov.uk/2021/09/17/managing-dengue-fever-with-space-technology/>

Ryan, S. J., Carlson, C. J., Mordecai, E. A., & Johnson, L. R. (2019). Global expansion and redistribution of Aedes-borne virus transmission risk with climate change. *PLoS neglected tropical diseases*, 13(3), e0007213.

<https://journals.plos.org/plosntds/article/figure?id=10.1371/journal.pntd.0007213.g002>

Walker, T. J. P. H., Johnson, P. H., Moreira, L. A., Iturbe-Ormaetxe, I., Frentiu, F. D., McMeniman, C. J., ... & Hoffmann, A. A. (2011). The wMel Wolbachia strain blocks dengue and invades caged Aedes aegypti populations. *Nature*, 476(7361), 450-453.

<https://www.nature.com/articles/nature10355>

Utarini, A., Indriani, C., Ahmad, R. A., Tantowijoyo, W., Arguni, E., Ansari, M. R., ... & Simmons, C. P. (2021). Efficacy of Wolbachia-infected mosquito deployments for the control of dengue. *New England Journal of Medicine*, 384(23), 2177-2186.

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2030243>

## Corrections

1. Le virus va pénétrer dans les cellules et se multiplier. (1 pt)

2. schéma avec :

- entrée de l'ARN dans la cellule
  - ARN → ADN → ARN
  - ADN - > production des protéines du virus
  - assemblages des protéines et ARN et sortie des nouveaux virus de la cellule
- (2 pts)

3. Diverses méthodes de lutte contre les moustiques sont possibles :

*pour les empêcher d'accéder à des humains :*

- moustiquaires

*pour les éliminer :*

- insecticides
- élimination des points d'eau
- technique de l'insecte stérile
- gene drive (ou alternativement pour les rendre non vecteurs)
- introduire des prédateurs des moustiques

(2 pts – 0,5 pts par méthode)

4. Buchnera chez le puceron. Cf cours.

(1 pt)

5. Une femelle infectée par Wolbachia donne uniquement des descendants infectés par Wolbachia. C'est un exemple de « gene drive » car normalement on devrait avoir transmission à seulement 50 % de la descendance alors qu'ici toute la descendance reçoit Wolbachia.

De plus, les femelles non infectées qui se sont croisées avec des mâles infectés par Wolbachia ne produisent pas de descendance. Ce phénomène renforce l'effet « gene drive » de Wolbachia : la bactérie Wolbachia se répand dans la population au fil des générations.

(2 pts)

6. Les moustiques infectés par Wolbachia wMel présentent une quantité très faible de virus de la dengue dans leur corps comparé aux moustiques non infectés. Il semble donc que le virus ne se multiplie pas aussi bien dans les moustiques infectés par Wolbachia wMel.

(1 pt)

7. dans les glandes salivaires car c'est là que sont produits les virus qui sont injectés sous la peau lors des piqûres de moustiques.

(1 pt)

8. Au bout d'environ 40 jours pour la cage B et 60 jours pour la cage A, environ 100 % des larves sont infectées par Wolbachia. Wolbachia semble donc bien capable de se propager dans la population de moustiques dans cette expérience en cage simulant l'habitat naturel des moustiques. La différence de dynamique de propagation entre les deux cages pourrait s'expliquer par le fait que la cage B contient probablement un nombre plus petit de moustiques du fait de la présence des géckos qui mangent les moustiques.

(1 pt)

9. le nombre de moustiques recueillis et la proportion de moustiques infectés par Wolbachia

(1 pt)

10. - extraire l'ADN du moustique

- effectuer une PCR en utilisant des amorces spécifiques de la séquence de Wolbachia

- déposer sur gel pour voir si il y a eu amplification (si oui : présence du virus, si non : absence du virus, attention à ne pas oublier les témoins positifs et négatifs de la PCR)

- éventuellement envoyer le fragment de PCR à séquencer pour vérifier qu'il correspond bien à la séquence de Wolbachia.

(2 pts)

11. La totalité de la zone a été découpée en nombreuses régions afin de randomiser les effets liés à la localisation (composition du sol, quantité d'eau de surface, ensoleillement, température, etc.) et afin d'avoir plusieurs mesures (au lieu d'une seule si on avait considéré une seule grande zone) et ainsi de meilleures données statistiques.

De plus, des régions témoins ont été utilisées pour pouvoir évaluer l'effet d'un seul paramètre qui diffère entre les régions témoins et les régions avec lâchers, à savoir le lâcher de moustiques infectés par wMel.

(1 pt)

12. Plus forte diminution de la prévalence de la dengue dans les régions avec lâchers par rapport aux régions sans lâchers. Dès janvier 2018, environ 90-100 % des moustiques sont infectés par Wolbachia dans les régions avec lâchers alors que dans les régions sans lâchers, la proportion de moustiques infectés a augmenté plus lentement (probablement par la migration des moustiques d'une zone à l'autre).

Dans les régions sans lâchers, il semble y avoir une assez bonne corrélation négative entre la proportion de moustiques infectés par wMel et la prévalence locale de la dengue. Cela confirme l'effet de wMel sur la dengue.

Dans la zone 10 (avec lâchers), la prévalence de la dengue est plus forte que dans les autres zones avec lâchers (Fig. 5), et cela corrèle bien avec le fait qu'à partir de janvier 2020, le pourcentage de moustiques infectés par la bactérie wMel décroît.

(3 pts)