

> Les arthropodes et les nématodes sont des acteurs importants de la santé humaine en étant soit des vecteurs de pathogènes (bactéries, champignons, protozoaires, virus), soit eux-mêmes des parasites. Si la lutte contre les maladies infectieuses repose essentiellement sur l'utilisation de la vaccination ou de traitements curatifs chez l'homme, la réduction des populations de vecteurs ou la limitation de leur compétence vectorielle constitue des stratégies alternatives de contrôle. Dans ce domaine, des travaux récents sur les bactéries symbiotiques hébergées par les arthropodes et les nématodes permettent d'envisager, et même de mettre en place, des stratégies originales de contrôle. <

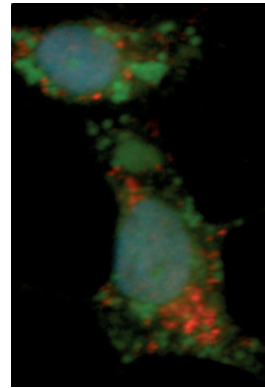
Une bactérie n'est pas nécessairement un pathogène !

L'impact considérable des pathogènes sur la santé humaine, animale et végétale, et les conséquences dramatiques des infections sur les individus et les sociétés ont conduit la microbiologie à se focaliser sur l'étude des taxons pathogènes, et en particulier sur l'étude des interactions entre bactéries et eucaryotes. On en aurait presque oublié que ces pathogènes ne représentent qu'une infime fraction de la fantastique biodiversité du monde microbien. L'intestin humain, par exemple, est colonisé par une flore microbienne riche et diversifiée, estimée à 10^{14} cellules représentant environ 800 espèces bactériennes, soit dix fois plus que le nombre de cellules de notre propre organisme [1, 2]. L'importance de la flore microbienne dans les processus de mise en place et de fonctionnement de notre système immunitaire et dans le contrôle des organismes pathogènes commence juste à être appréciée [3]. Chez les animaux, les arthropodes et les nématodes offrent un exemple particulièrement frappant de la diversité des interactions entre les bactéries et leurs hôtes. Leur étude permet d'appréhender la multitude de formes que peuvent prendre ces interactions qui font intervenir de nombreux aspects des relations

Les bactéries symbiotiques d'arthropodes et de nématodes

De nouvelles alliées dans le contrôle des maladies infectieuses

Fabrice Vavre, Patrick Mavingui



F. Vavre : Université Lyon 1 ; CNRS, UMR5558, Laboratoire de biométrie et biologie évolutive, F-69622, Villeurbanne, France.
P. Mavingui : Université Lyon 1 ; CNRS, UMR5557, Inra, VetAgro Sup, Laboratoire d'écologie microbienne, F-69622, Villeurbanne, France.
fabrice.vavre@univ-lyon1.fr
patrick.mavingui@univ-lyon1.fr

hôtes-bactéries [4]. Par ailleurs, l'étude de ces interactions a ouvert de nouvelles voies pour le développement de méthodes de lutte contre les parasites et les pathogènes vectorisés. Le transfert vers l'application clinique de certaines recherches fondamentales a été exceptionnellement rapide et les récents développements dans le domaine ouvrent des perspectives particulièrement innovantes et prometteuses. Faisons un petit tour d'horizon d'un domaine en pleine expansion...

Des symbiotes qui font partie du patrimoine génétique des individus

Les arthropodes et les nématodes sont fréquemment infectés par des bactéries avec lesquelles ils entretiennent une relation durable. Ces symbiotes sont pour la plupart intracellulaires (raison pour laquelle on les qualifie fréquemment d'endosymbiotes). Ils infectent notamment les cellules reproductrices comme les ovocytes, ce qui assure leur transmission de mère à descendants. Les mâles, dont les spermatozoïdes sont pourvus d'un cytoplasme très réduit, peuvent également être porteurs, mais ils ne sont en aucun cas transmetteurs directs des symbiotes. Cette hérédité maternelle est identique à celle des mitochondries, qui ne sont rien d'autre que des symbiotes intégrés. En présence de ces symbiotes, le génotype des individus porteurs est donc composé du génome nucléaire, du génome mitochondrial et du génome de leur(s) symbiote(s).

Peut-on comprendre la biologie des organismes sans considérer leurs symbiotes ?

Diverses études, conduites notamment chez les insectes, indiquent que la majorité des espèces hébergent des endosymbiotes. Par exem-

ple, des inventaires menés sur la bactérie *Wolbachia* (un membre des Rickettsiales qui a fait l'objet de nombreuses études) indiquent qu'elle infecterait plus de 60 % des espèces d'insectes [5] ; et *Wolbachia* n'est qu'un représentant parmi d'autres de l'importante diversité des endosymbiotes d'arthropodes. L'infection par des endosymbiotes est donc la règle plutôt que l'exception. Par ailleurs, ces symbiotes ont des effets particulièrement variés chez leurs hôtes : ils participent à des fonctions nutritionnelles [6], manipulent la reproduction [7] ou protègent contre des ennemis naturels [8] (Figure 1). La découverte de ces différents effets a tout simplement révolutionné l'étude de la biologie de ces organismes.

Des symbiotes obligatoires comme cible thérapeutique : exemple des filaires

La transmission verticale des symbiotes a pour conséquence qu'ils dépendent de la reproduction de leurs hôtes pour leur propre dissémination. Cet « alignement des intérêts » des deux partenaires limite de fait l'évolution vers la pathogénie : un symbiote qui diminuerait la valeur reproductive de son hôte limiterait également sa propre transmission. Mieux encore, les symbiotes qui augmentent la capacité reproductive de leurs hôtes sont mieux transmis et donc sélectionnés, favorisant ainsi l'émergence du mutualisme (voir Glossaire). Entre 10 et 20 % des insectes dépendent de leurs partenaires bactériens pour leur propre développement ou leur reproduction [6]. En général, ces symbiotes obligatoires apportent à leur hôte des compléments nutritifs et se rencontrent chez des hôtes qui se développent sur des ressources pauvres ou déséquilibrées. De nombreux ravageurs de culture – comme les pucerons – hébergent ainsi des bactéries symbiotiques qui leur fournissent des acides aminés essentiels, présents en très faible quantité dans la sève des plantes qu'ils consomment. Chez les hématophages stricts, comme la mouche tsé-tsé, les symbiotes fournissent des vitamines B dont le sang des vertébrés est dépourvu [9]. L'utilisation des symbiotes obligatoires comme cible thérapeutique est préconisée dans les pathologies dues aux nématodes filaires [10], dont l'agent de l'onchocercose (ou cécité des rivières), *Onchocerca volvulus*, ou encore les agents des filarioses lymphatiques (dont l'éléphantiasis) et notamment les genres *Brugia* et *Wuchereria*. La majorité des filaires hébergent une bactérie endosymbiotique, *Wolbachia*, qui est essentielle à leur développement et à leur reproduction [11]. Les facteurs responsables du mutualisme restent discutés, mais le séquençage et l'analyse du génome des filaires et de celui de leur symbiote bactérien ont permis d'identifier des candidats dont les gènes assurant la synthèse de l'hème par la bactérie [12]. En 1995, cette symbiose a été décrite pour la première fois chez les nématodes [13]. Une quinzaine d'années plus tard, cette découverte apparaît comme l'une des plus importantes dans le domaine des pathologies associées à ces filaires. Tout d'abord, chez les patients infectés par les filaires, *Wolbachia* est à l'origine d'une réponse inflammatoire importante conduisant à l'aggravation de l'expression des symptômes cliniques [14]. Cette réponse inflammatoire est particulièrement importante lors de l'administration de traitements nématocides (albendazole,

diéthylcarbazine, ivermectine) qui entraînent la mort des nématodes et la libération des bactéries. Un autre aspect de la nature obligatoire de l'association entre *Wolbachia* et les nématodes est qu'elle permet de mettre en place de nouvelles stratégies de traitement ciblant directement la bactérie symbiotique. En effet, l'administration d'antibiotiques, comme la doxycycline, a un impact sur la bactérie avec pour conséquence une réduction importante de la croissance et de la reproduction des filaires [15-17]. Ces antibiothérapies, associées à des traitements nématocides, permettent également de réduire la réponse inflammatoire associée à ces traitements. Des essais cliniques associant ces molécules ont été réalisés dans les filarioses lymphatiques et l'onchocercose et leurs résultats sont particulièrement encourageants [18]. Certains développements sont encore nécessaires (les effets secondaires des antibiotiques utilisés ne permettent pas leur utilisation chez les enfants et les femmes enceintes), mais des progrès considérables ont été réalisés dans le traitement contre ces parasites.

Des symbiotes protecteurs comme agents limitant la compétence vectorielle

Certains endosymbiotes confèrent des avantages à leurs hôtes sans pour autant être indispensables. Parmi ces avantages, très divers, on peut citer la résistance à différents stress abiotiques¹ ou biotiques. En particulier, les endosymbiotes protègent fréquemment leurs hôtes contre des ennemis naturels. Le spectre d'action des endosymbiotes est particulièrement étendu puisque les organismes qui y sont sensibles comprennent aussi bien des microparasites (virus, bactéries) que des macroparasites (nématodes, insectes). Cette interaction négative entre symbiotes à transmission verticale et parasites s'explique par le conflit entre ces deux protagonistes. Les parasites diminuent la capacité reproductive de leurs hôtes et entravent donc également la transmission des symbiotes. Un symbiote protecteur sera donc sélectionné puisqu'en préservant son hôte de l'infection parasitaire, il favorisera sa propre transmission par rapport à celle de symbiotes non protecteurs. Les mécanismes de la protection peuvent prendre différentes formes. Ils peuvent notamment impliquer des interactions directes entre le symbiote et les parasites. C'est le cas chez le puceron du pois : la bactérie *Hamiltonella defensa* symbiote du puceron possède un phage codant des toxines probablement à l'origine de la résistance de l'insecte à des attaques de parasitoï-

¹ Un facteur écologique non dépendant des êtres vivants est dit abiotique.

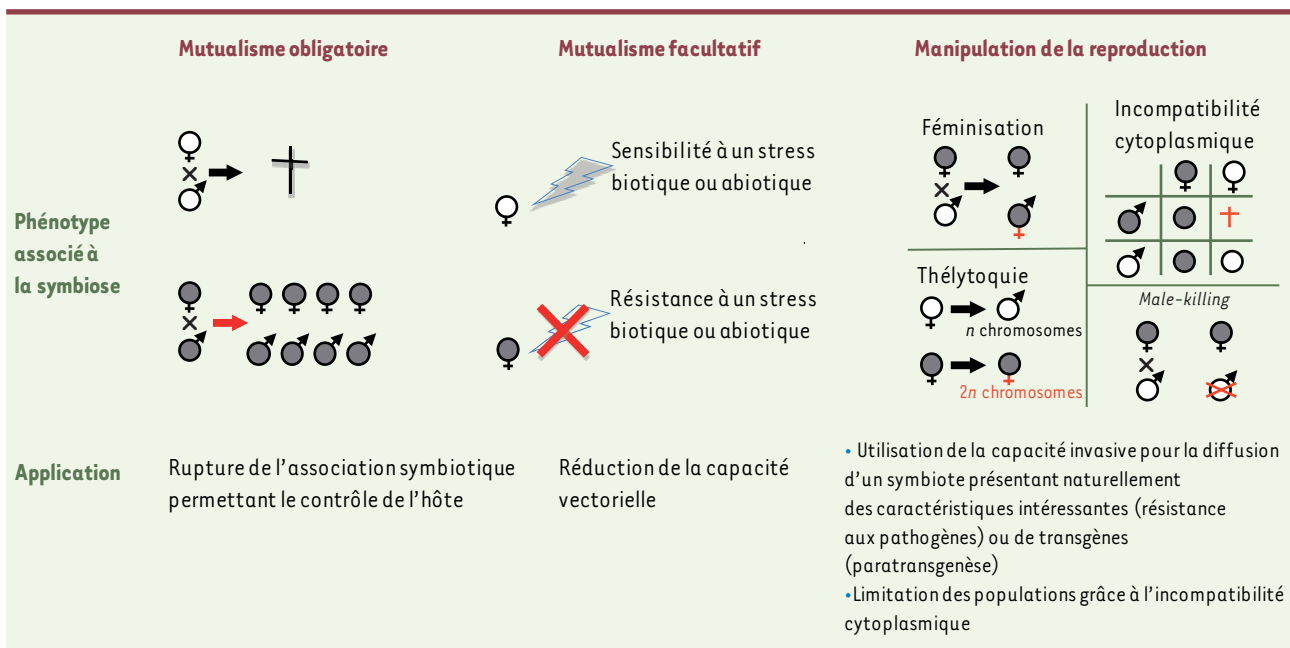


Figure 1. Effets phénotypiques et utilisation des endosymbiotes à des fins appliquées. Les individus infectés par le symbiote sont grisés, les individus non infectés en blanc. Les effets des symbiotes sont indiqués en rouge.

des (voir Glossaire) [19, 20]. Les endosymbiotes peuvent également entrer en compétition avec les parasites pour certaines ressources, en particulier lorsque les deux protagonistes sont capables de coloniser les mêmes tissus ou cellules, comme c'est le cas chez les moustiques [21, 22] (Figure 2). Enfin, ces effets pourraient être relayés par le système immunitaire de l'hôte. Ainsi, chez la mouche tsé-tsé, le symbiote obligatoire entraîne la surexpression d'un récepteur de l'immunité innée (le PGRP-LB, *peptidoglycan recognition protein L*), un immunomodulateur qui permettrait le maintien de la symbiose [23]. Toutefois, cette surexpression s'accompagne également d'une résistance de l'insecte à l'infection par *Trypanosoma cruzi* (l'agent de la maladie de Chagas²). Cette résistance s'expliquerait par une action antitrypanosomiale directe du PGRP-LB. Ce résultat est intéressant à deux titres : (1) il montre que les symbioses peuvent fournir des systèmes modèles pour étudier l'immunité, et notamment pour comprendre comment les organismes modulent leur réponse en fonction de l'agent en jeu ; (2) il suggère que le compartiment symbiotique pourrait être utilisé pour réduire la compétence vectorielle (voir Glossaire) des insectes vecteurs.

Pour ce qui est de la limitation de la capacité de vection (voir Glossaire), des résultats récents obtenus chez le moustique *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae) sont à souligner. Chez cette espèce, qui n'est pas naturellement infectée par *Wolbachia*, la souche wMelPop de cette bactérie présente naturellement chez la mouche du vinaigre *Droso-*

phila melanogaster a été introduite ; la bactérie s'est installée et est transmise de manière très efficace à la descendance [24]. Chez *Ae. aegypti*, la présence de *Wolbachia* entraîne une surexpression de nombreux gènes de l'immunité [22, 25] qui est certainement à l'origine de la protection observée contre divers agents infectieux dont les virus du chikungunya (Alphavirus) et de la dengue (Flavivirus), tous deux responsables d'arboviroses qui portent leur nom respectif. On peut citer aussi le protozoaire *Plasmodium gallinaceum*, agent de la malaria des volailles, et le nématode *Brugia pahangi*, responsable de la filariose des rongeurs [22, 25, 26]. Sachant que cette espèce de moustique est un vecteur efficace de pathogènes, ces résultats sont particulièrement encourageants pour le développement de méthodes de lutte, surtout que cette *Wolbachia* possède d'autres caractéristiques sur lesquelles nous reviendrons dans le paragraphe suivant. Reste à connaître le degré de généralité de ce phénomène. En effet, des études antérieures réalisées sur *Drosophila simulans* et *Aedes albopictus* n'avaient pas mis en évidence d'effet de l'infection par *Wolbachia* sur l'expression des gènes de l'immunité [27]. De plus, chez *Ae. albopictus*, qui est naturellement infecté par *Wolbachia*, la bactérie ne semble pas affecter la réplication du virus chikungunya [28]. L'effet de *priming* observé chez *Ae. aegypti* pourrait donc être lié à l'introduction récente du symbiote chez son hôte, mais cet effet pourrait bien s'atténuer après coévolution des partenaires.

² La maladie de Chagas est due au parasite *Trypanosoma cruzi* ; elle est transmise par un insecte et sévit principalement sur le continent américain où plus de 100 millions de personnes sont à risque, et 10 millions de personnes infectées dans les zones endémiques de 21 pays d'Amérique Latine. La phase chronique apparaît après 10 à 20 ans d'infection silencieuse, et des lésions irréversibles peuvent toucher le cœur, l'œsophage, le côlon, et le système nerveux périphérique.

Toutefois, l'effet protecteur des *Wolbachia* contre des infections virales a été montré chez des drosophiles naturellement infectées [29, 30], et plus récemment chez le moustique *Culex quinquefasciatus* confronté au virus West Nile [31-33], même si, dans ces deux cas, les mécanismes impliqués n'ont pas été identifiés. Des questions subsistent donc sur la généralité et la durabilité des protections conférées par les endosymbiotes, mais il s'agit tout de même d'une ouverture sans précédent pour la mise en place de stratégies de lutte antivectorielle basées sur l'utilisation des endosymbiotes [34] (→).

(→) Voir la Brève de Julien Martinez, page 947 de ce numéro

Symbiotes manipulateurs de la reproduction : contrôle des populations et paratransgénèse

Les ruses du symbiote pour favoriser sa transmission par les femelles

La transmission uniquement maternelle des symbiotes a une conséquence importante : les mâles sont généralement des hôtes sans issue pour les symbiotes (Figure 1). Dans ces conditions, toute stratégie permettant une augmentation de la production de femelles infectées dans la descendance peut être sélectionnée, même si elle est réalisée au détriment des mâles. Plusieurs stratégies de manipulation de la reproduction par les symbiotes illustrent ce phénomène (revue dans [7]). La manière la plus directe d'augmenter la production de filles infectées est de changer les mâles non transmetteurs en femelles. C'est ainsi que différents endosymbiotes sont capables de transformer les embryons génétiquement mâles en femelles fonctionnelles ! Dans certains cas, cette féminisation est uniquement phénotypique (les individus restent génétiquement mâles), comme c'est le cas chez des cloportes. Chez les organismes haplodiploïdes (voir *Glossaire*), où les mâles se développent à partir d'œufs haploïdes et les femelles à partir d'œufs diploïdes, les embryons haploïdes (génétiquement mâles) sont diploïdisés par l'endosymbiote et ainsi transformés en femelles génétiques. Dans ce dernier cas, les femelles sont alors capables de se reproduire de manière clonale, entraînant la fixation rapide de l'asexualité dans les populations ou les espèces infectées [35]. Une autre stratégie adoptée par ces endosymbiotes est le *male-killing*, qui consiste à tuer spécifiquement les fils de la portée. Ceci confère un avantage à l'infection notamment lorsqu'il existe une forte compétition pour les ressources dans la fratrie. Enfin, la dernière stratégie, de loin la plus prometteuse en termes d'application, est l'induction de l'incompatibilité cytoplasmique (voir *Glossaire*). Dans sa forme la plus simple, l'incompatibilité cytoplasmique se traduit par la stérilité du croisement entre un mâle infecté par l'endosymbiote et une femelle non infectée, tous les autres croisements étant fertiles. Ainsi, seules les femelles infectées pourront avoir des descendants (et donc produire des filles infectées) avec tous les types de mâles de la population, favorisant ainsi l'augmentation en fréquence de l'infection dans les populations.

Utilisation de la dynamique invasive des symbiotes au profit de la lutte antivectorielle

L'ensemble de ces manipulations confèrent aux endosymbiotes une dynamique invasive (ils envahissent la population à partir d'une fai-

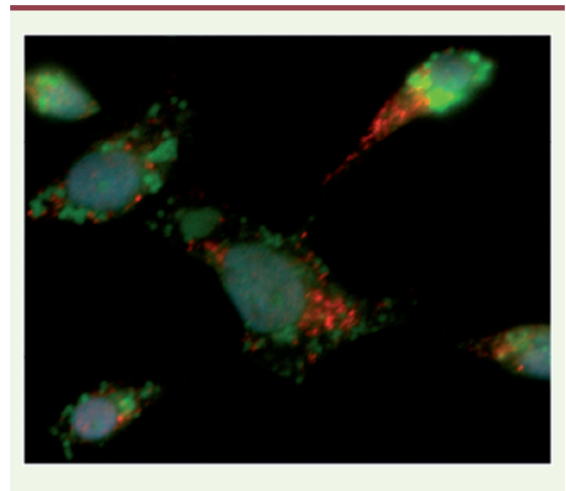


Figure 2. Co-infection *Wolbachia* (rouge) et virus *Chikungunya* (vert) dans le cytoplasme de cellules *Aedes albopictus* Aa23. Noyaux colorés en bleu (ANR SEST 06 Chikvendom).

ble fréquence initiale). Ainsi, si un symbiote possède une caractéristique intéressante, il suffit d'introduire quelques individus infectés dans la population pour que, rapidement, l'ensemble de la population soit infectée. Cette stratégie est envisagée dans le cadre d'*Ae. aegypti*, où l'introduction de la *Wolbachia*, non seulement conduit à une diminution de l'infection par des pathogènes transmissibles à l'homme, mais peut aussi induire de l'incompatibilité cytoplasmique. Le caractère invasif de ces symbiotes pourrait également être exploité dans le cadre de la paratransgénèse (voir *Glossaire*). L'idée est d'introduire des gènes d'intérêt (résistance à des pathogènes par exemple) non pas chez le vecteur directement, mais chez les symbiotes, et d'utiliser leur capacité invasive pour répandre le transgène dans les populations de vecteurs. Un des verrous auquel se heurte la paratransgénèse est la difficulté de manipuler génétiquement les symbiotes qui, dans leur grande majorité, sont difficiles, voire impossibles, à cultiver dans les milieux artificiels, c'est-à-dire hors des cellules de leurs hôtes. Récemment, des recherches sur les bactéries cultivables dotées de capacité invasive ont débuté. Des travaux ont ainsi révélé la présence, chez les moustiques, de bactéries cultivables appartenant à différents taxons dont le genre *Asaia*. Chez le moustique *Anopheles gambiae*, les bactéries *Asaia* sont capables d'envahir les cellules somatiques et reproductrices et peuvent être transmises verticalement de parents à descendants. Le succès de la culture et de la manipulation génétique d'*Asaia* en fait un candidat potentiel pour la paratransgénèse [36].

GLOSSAIRE

Capacité vectorielle : elle représente le potentiel du vecteur à transmettre le pathogène en prenant en compte l'écologie du vecteur et les facteurs environnementaux.

Commensalisme : interaction symbiotique où le symbiote retire un bénéfice de l'association sans répercussion sur l'hôte.

Compétence vectorielle : capacité du vecteur à s'infecter par le pathogène et à le transmettre. C'est une composante de la capacité vectorielle.

Immunité innée : le système immunitaire inné comprend les cellules et mécanismes qui participent à l'élimination du non-soi d'une manière non spécifique. C'est la seule composante de l'immunité chez les invertébrés, alors qu'elle est complétée par l'immunité adaptative chez les vertébrés.

Manipulateurs de la reproduction : symbiotes dont l'effet phénotypique se traduit par une modification de la reproduction de ses hôtes. Ces manipulations incluent différents effets comme la féminisation des mâles génétiques, l'induction de la parthénogenèse thélytoque, le *male-killing* ou l'incompatibilité cytoplasmique. Ces effets permettent aux symbiotes d'envahir les populations à partir de faibles fréquences.

Mutualisme : interaction symbiotique entre deux organismes où chacun des partenaires tire profit de l'interaction. Ces associations peuvent être obligatoires pour les deux partenaires.

Parasitisme : interaction symbiotique avec un effet négatif sur l'un des partenaires (l'hôte) et un effet positif sur l'autre (le parasite), ce dernier étant physiquement associé à son hôte.

Parasitoïdes : insectes se développant aux dépens d'autres insectes et entraînant la mort des hôtes. Ils sont notamment utilisés dans les programmes de lutte biologique.

Paratransgénèse : technique où l'introduction d'un transgène est réalisée non pas chez l'organisme cible directement, mais chez ses symbiotes.

Symbiose : interaction durable entre deux organismes spécifiquement distincts. Cette définition large inclut le parasitisme, le commensalisme et le mutualisme.

Vection : transmission d'un pathogène par un vecteur.

Le dernier usage potentiel de l'incompatibilité cytoplasmique est analogue à la technique de SIT (pour *sterile insect technique*). Le SIT était jusqu'ici basé sur le lâcher en masse de mâles rendus stériles par irradiation [37]. Chez de nombreux insectes, les femelles ne s'accouplent qu'une fois et la présence en grand nombre de mâles stériles permet ainsi de limiter les populations. Un des problèmes de cette technique est que l'irradiation limite considérablement la compétitivité des mâles, réduisant l'efficacité de la méthode. Une alternative serait donc de relâcher des mâles infectés par un symbiote induisant de l'incompatibilité cytoplasmique dans une population où ce symbiote est absent. La stérilité sera analogue à celle obtenue par irradiation, mais en revanche, ces mâles seront compétitifs. La preuve que ce concept peut fonctionner avait été obtenue dans les années 1960 chez *Culex quinquefasciatus* [38], puis plus récemment chez la mouche du fruit *Ceratitidis capitata* [39]. L'incompatibilité cytoplasmique, combinée ou non au SIT, est actuellement expérimentée sur les moustiques du genre *Aedes* [34, 40] (→).

(→) Voir la Brève de Julien Martinez, page 947 de ce numéro

Conclusion

La diversité des phénotypes induits par la présence des endosymbiotes et leur utilisation potentielle pour le contrôle des maladies infectieuses, soit directement, soit *via* le contrôle des populations de vecteurs, rendent leur étude intéressante. Tout d'abord, il est important de considérer les études des interactions hôtes-micro-organismes dans un contexte plus large que celui des seules interactions hôtes-pathogènes. Nous avons beaucoup à apprendre d'approches comparatives entre des interactions qui diffèrent largement quant à l'issue de l'infection, mais qui peuvent être gouvernées par des mécanismes très similaires. Ensuite, le rôle majeur des bactéries symbiotiques dans la biologie des organismes parasites ou vecteurs, et la capacité de certains symbiotes à interférer avec le portage ou la vection de pathogènes en font des candidats importants dans les nouvelles stratégies de contrôle des maladies infectieuses. Les exemples prometteurs de contrôle symbiotique de pathogènes et les recherches en cours sur les mécanismes impliqués permettront de mieux exploiter ce potentiel. ♦

SUMMARY

Endosymbionts of arthropods and nematodes: allies to fight infectious diseases?

Arthropods and nematodes are important protagonists in human health because either they act as vectors of pathogens (bacteria, protozoa, viruses or fungus), or are themselves parasites. Fighting infectious diseases is based essentially on vaccination (prevention) or chemotherapeutic (curative) approaches in human, but one can envisage as an alternative to reduce the number of vectors or limit their ability to spread pathogens. Such strategies controlling dissemination will undoubtedly benefit from the knowledge accumulated by recent works on powerful mechanisms developed by symbiotic insect bacteria such as *Wolbachia* to propagate in arthropods and nematodes. This review summarizes these recent data, and indicate how these mechanisms can be manipulated to reduce the dissemination of insect vectors propagating human diseases. ♦

REMERCIEMENTS

Avec le soutien du CNRS et de l'ANR (ImmunSymbArt, ANR-10-BLAN-1701).

CONFLIT D'INTÉRÊTS


Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Backhed F, Ley R, Sonnenburg J, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005 ; 307 : 1915-20.
- Ley R, Peterson D, Gordon J. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006 ; 124 : 837-48.
- Swynghedauw B. L'évolution biologique : grande oubliée de l'enseignement médical et base rationnelle d'une politique de santé. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 526-8.
- Moran NA, Wernegreen JJ. Lifestyle evolution in symbiotic bacteria: insights from genomics. *Trends Ecol Evol* 2000 ; 15 : 321-6.
- Hilgenboecker K, Hammerstein P, Schlattmann P, et al. How many species are infected with *Wolbachia*? A statistical analysis of current data. *Fems Microbiol Lett* 2008 ; 281 : 215-20.
- Baumann P. Biology of bacteriocyte-associated endosymbionts of plant sap-sucking insects. *Annu Rev Microbiol* 2005 ; 59 : 155-89.
- Engelstädter J, Hurst GDD. The ecology and evolution of microbes that manipulate host reproduction. *Annu Rev Ecol Syst* 2009 ; 40 : 127-49.
- Brownlie JC, Johnson KN. Symbiont-mediated protection in insect hosts. *Trends Microbiol* 2009 ; 17 : 348-54.
- Aksoy S. Tsetse: a haven for microorganisms. *Parasitol Today* 2000 ; 16 : 114-8.
- Taylor MJ, Bandi C, Hoerauf A. *Wolbachia* bacterial endosymbionts of filarial nematodes. *Adv Parasitol* 2005 ; 60 : 245-84.
- Langworthy NG, Renz A, Mackenstedt U, et al. Macrofilaricidal activity of tetracycline against the filarial nematode *Onchocerca ochengi*: elimination of *Wolbachia* precedes worm death and suggests a dependent relationship. *Proc R S Lond S B Biol Sci* 2000 ; 267 : 1063-9.
- Foster J, Ganatra M, Kamal I, et al. The *Wolbachia* genome of *Brugia malayi*: Endosymbiont evolution within a human pathogenic nematode. *PLoS Biol* 2005 ; 3 : e121.
- Sironi M, Bandi C, Sacchi L, et al. Molecular evidence for a close relative of the arthropod endosymbiont *Wolbachia* in a filarial worm. *Mol Biochem Parasitol* 1995 ; 74 : 223-7.
- Saint Andre AV, Blackwell NM, Hall LR, et al. The role of endosymbiotic *Wolbachia* bacteria in the pathogenesis of river blindness. *Science* 2002 ; 295 : 1892-5.
- Taylor MJ, Makunde WH, McGarry HF, et al. Macrofilaricidal activity after doxycycline treatment of *Wuchereria bancrofti*: a double-blind, randomised placebo-control led trial. *Lancet* 2005 ; 365 : 2116-21.
- Hoerauf A, Specht S, Buttner M, et al. *Wolbachia* endobacteria depletion by doxycycline as antifilarial therapy has macrofilaricidal activity in onchocerciasis: a randomized placebo-controlled study. *Med Microbiol Immunol* 2008 ; 197 : 295-311.
- Debrah A, Mand S, Marfo-Debrekyei Y, et al. Macrofilaricidal effect of 4 weeks of treatment with doxycycline on *Wuchereria bancrofti*. *Trop Med Int Health* 2007 ; 12 : 1433-41.
- Taylor M, Hoerauf A, Bockarie M. Lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Lancet* 2010 ; 376 : 1175-85.
- Moran NA, Degnan PH, Santos SR, et al. The players in a mutualistic symbiosis: insects, bacteria, viruses, and virulence genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 16919-26.
- Oliver KM, Degnan PH, Hunter MS, Moran NS. Bacteriophages encode factors required for protection in a symbiotic mutualism. *Science* 2009 ; 325 : 992-4.
- Zouache K, Voronin D, Tran-Van V, et al. Persistent *Wolbachia* and cultivable bacteria infection in the reproductive and somatic tissues of the mosquito vector *Aedes albopictus*. *PLoS One* 2009 ; 4 : e6388.
- Moreira LA, Iturbe-Ormaetxe I, Jeffery JA, et al. A *Wolbachia* symbiont in *Aedes aegypti* limits infection with dengue, Chikungunya, and *Plasmodium*. *Cell* 2009 ; 139 : 1268-78.
- Wang JW, Wu YN, Yang GX, Aksoy S. Interactions between mutualist *Wigglesworthia* and tsetse peptidoglycan recognition protein (PGRP-LB) influence trypanosome transmission. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 12133-8.
- McMeniman CJ, Lane RV, Cass BN, et al. Stable introduction of a life-shortening *Wolbachia* infection into the mosquito *Aedes aegypti*. *Science* 2009 ; 323 : 141-4.
- Kambris Z, Cook PE, Phuc HK, Sinkins SP. Immune activation by life-shortening *Wolbachia* and reduced filarial competence in mosquitoes. *Science* 2009 ; 326 : 134-6.
- Bian G, Xu Y, Lu P, et al. The endosymbiotic bacterium *Wolbachia* induces resistance to dengue virus in *Aedes aegypti*. *PLoS Pathog* 2010 ; 6 : e1000833.
- Bourtzis K, Pettigrew MM, O'Neill SL. *Wolbachia* neither induces nor suppresses transcripts encoding antimicrobial peptides. *Insect Mol Biol* 2000 ; 9 : 635-9.
- Mousson L, Martin E, Zouache K, et al. *Wolbachia* modulates Chikungunya replication in *Aedes albopictus*. *Mol Ecol* 2010 ; 19 : 1953-64.
- Teixeira L, Ferreira A, Ashburner M. The bacterial symbiont *Wolbachia* induces resistance to RNA viral infections in *Drosophila melanogaster*. *PLoS Biol* 2008 ; 6 : e1000002.
- Hedges LM, Brownlie JC, O'Neill SL, Johnson KN. *Wolbachia* and virus protection in insects. *Science* 2008 ; 322 : 702.
- Glaser R, Meola M. The native *Wolbachia* endosymbionts of *Drosophila melanogaster* and *Culex quinquefasciatus* increase host resistance to West Nile virus infection. *PLoS One* 2010 ; 5 : e11977.
- Lanteri MC, Assal A, Norris PJ, Busch MP. Le virus West Nile. I. La conquête de l'Ouest. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 375-81.
- Lanteri MC, Diamond MS, Norris PJ, Busch MP. Infection par le virus West Nile chez l'homme. II. Aspects physiopathologiques et réponses immunitaires. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 382-6.
- Martinez J. *Wolbachia* : une nouvelle arme dans la lutte contre le virus de la dengue. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 947.
- Kremer N, Charif D, Henri H, et al. A new case of *Wolbachia* dependence in the genus *Asobara*: evidence for parthenogenesis induction in *Asobara japonica*. *Heredity* 2009 ; 103 : 248-56.
- Favia G, Ricci I, Damiani C, et al. Bacteria of the genus *Asaia* stably associate with *Anopheles stephensi*, an Asian malarial mosquito vector. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 9047-51.
- Klassen W, Curtis C. History of the sterile insect technique. In: Dyck VA, Hendrichs J, Robinson AS, eds. *Sterile insect technique. Principles and practice in area-wide integrated pest management*. Dordrecht : Springer, 2005 : 3-31.
- Laven H. Eradication of *Culex pipiens fatigans* through cytoplasmic incompatibility. *Nature* 1967 ; 216 : 383-4.
- Zabalou S, Riegler M, Theodorakopoulou M, et al. *Wolbachia*-induced cytoplasmic incompatibility as a means for insect pest population control. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 15042-5.
- Brelsfoard C, St Clair W, Dobson S. Integration of irradiation with cytoplasmic incompatibility to facilitate a lymphatic filariasis vector elimination approach. *Parasit Vectors* 2009 ; 2 : 38.

TIRÉS À PART

F. Vavre et P. Mavingui



Tarifs d'abonnement m/s - 2011

Abonnez-vous

à médecine/sciences

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement

page 952 dans ce numéro de m/s

