Comment les flavivirus nous assaisonnent pour appâter les moustiques

Julien Pompon, Sébastien Nisole

▶ **To cite this version:**

Julien Pompon, Sébastien Nisole. Comment les flavivirus nous assaisonnent pour appâter les moustiques. Virologie, 2022, 26 (4), pp.315-317. 10.1684/vir.2022.0963 . hal-03877977

HAL Id: hal-03877977
https://hal.science/hal-03877977

Submitted on 29 Nov 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Comment les flavivirus nous assaisonnent pour appâter les moustiques

How flaviviruses make our skin tastier for mosquitoes

Julien Pompon[1]
Sébastien Nisole[2],

[1] Maladies infectieuses et vecteurs : écologie, génétique, évolution et contrôle (Mivegec), Université Montpellier, Institut de recherche pour le développement (IRD), CNRS, Montpellier, France
[2] Institut de recherche en infectiologie de Montpellier (IRIM), Université de Montpellier, CNRS, Montpellier, France

Les flavivirus constituent un genre de virus de la famille des *Flaviviridae* qui regroupe de nombreux pathogènes humains, comme le virus de la dengue (DENV) ou le virus Zika (ZIKV) [1]. Ce sont des arbovirus, c'est-à-dire des virus transmis par des arthropodes hématophages à des hôtes vertébrés. Dans le cas de DENV et de ZIKV, les vecteurs de transmission sont des moustiques du genre *Aedes*, principalement *Aedes aegypti* et, dans une moindre mesure, *Aedes albopictus* [1]. Alors que ces moustiques n'étaient auparavant présents que dans certaines régions tropicales et subtropicales, leurs récentes expansions géographiques font aujourd'hui planer la menace des infections flavivirales sur près de la moitié de la population mondiale, incluant les zones tempérées comme le sud de l'Europe [1, 2].

Ces virus sont entièrement dépendants de leurs vecteurs pour se propager d'hôtes en hôtes, puisque la transmission du virus par une femelle moustique infectée intervient au cours de son repas sanguin. Ainsi, la propagation des flavivirus dépend-elle du comportement alimentaire de leur vecteur. Or, avant de piquer un hôte, encore faut-il que les moustiques le trouvent attrayant... Cette appétence est déclenchée par différents stimuli, comme le CO_2 émis par l'hôte, sa température, ou certains signaux olfactifs libérés par sa peau [3, 4].

Correspondance : J. Pompon : S. Nisole
<julien.pompon@ird.fr>
<sebastien.nisole@irim.cnrs.fr>

Les pathogènes transmis par des moustiques ont donc une importante pression sélective pour augmenter l'attirance des moustiques pour leurs hôtes. Pour ce faire, certains pathogènes ont développé la capacité de modifier l'odeur de la peau, afin d'inciter les moustiques à se nourrir sur des hôtes infectés. C'est le cas de *Plasmodium falciparum*, l'agent pathogène causant le paludisme, qui parvient à stimuler la production d'aldéhydes chez les individus infectés, rendant leur peau plus attractive pour les moustiques anophèles [5]. Cependant, le mécanisme par lequel les parasites modifient l'odeur des personnes infectées n'a pas été élucidé.

Dans une étude récemment publiée dans le journal *Cell*, des chercheurs chinois et américains ont réussi à démontrer que les virus DENV et ZIKV ont aussi développé une stratégie pour augmenter l'attraction des moustiques pour les hôtes infectés, favorisant ainsi l'infection des moustiques et la propagation virale à des hôtes sains [6].

Pour ce faire, les chercheurs ont tout d'abord placé des souris infectées par DENV ou ZIKV et des souris saines dans des enceintes séparées et ont diffusé leurs odeurs dans une chambre adjacente remplie de moustiques, afin de déterminer quel groupe les insectes préféraient. La majorité des moustiques s'étant dirigés vers l'enclos contenant des souris infectées, les auteurs en ont conclu que les animaux infectés étaient plus attractifs [6]. Ayant écarté l'implication de la température et de la quantité de CO_2 émises par ces animaux dans la préférence des moustiques, ils ont entrepris d'analyser quels composés volatiles étaient sécrétés

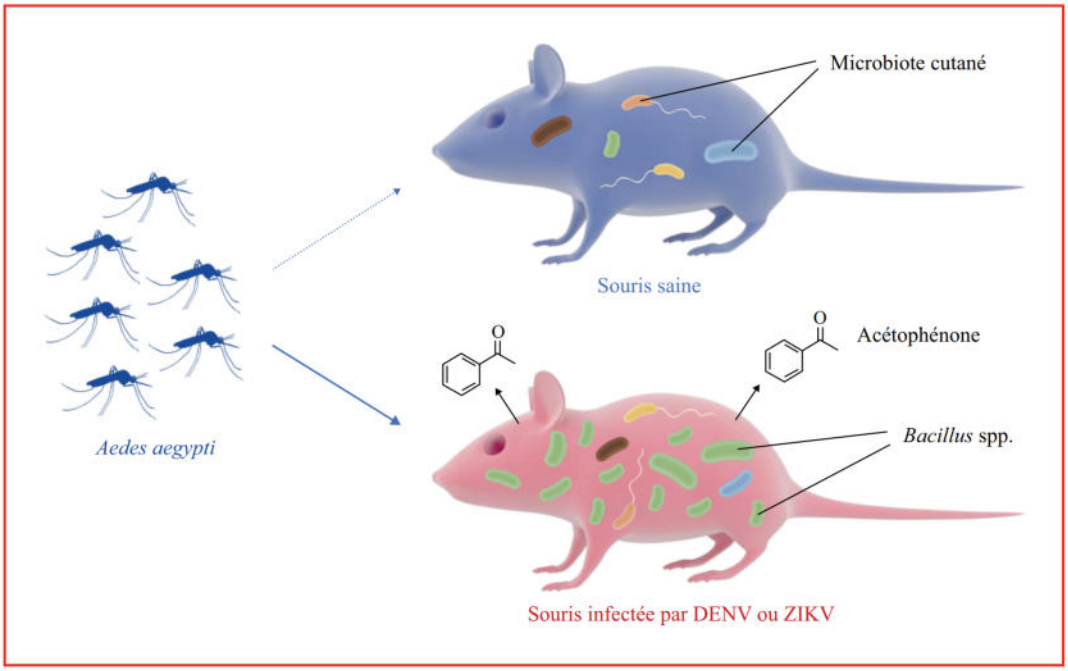

Figure 1. Comment DENV et ZIKV rendent les souris plus appétissantes pour les moustiques, d'après Zhang H, *et al.* [6].

par la peau des souris infectées. Parmi les molécules identifiées, l'acétophénone s'est révélée être dix fois plus sécrétée par les souris infectées que par les souris saines. De plus, l'acétophénone, appliquée sur des souris non-infectées ou sur de la peau humaine saine, s'est révélée suffisante pour stimuler l'attirance des moustiques [6].

L'acétophénone est une cétone aromatique produite par certaines bactéries commensales de la peau. Justement, les souris infectées par DENV ou ZIKV présentaient une flore commensale beaucoup plus importante que les souris naïves, notamment enrichies en bactéries productrices d'acétophénone, comme certaines souches de *Bacillus* spp. [6].

Des bactéries productrices d'acétophénone vivent naturellement sur la peau, mais leur nombre est normalement contrôlé par des protéines antimicrobiennes produites par les cellules de la peau. Alors comment les bactéries présentes sur la peau des souris infectées par DENV ou ZIKV parviennent-elles à proliférer ? Pour répondre à cette question, les auteurs ont mesuré l'expression des transcrits cellulaires dans la peau des souris et ont identifié le gène *Retnla* comme étant le plus sous-exprimé chez les souris infectées. Ce gène code pour une protéine antimicrobienne appelée resistin-like molecule-α (RELMα), sécrétée par les kératinocytes et les sébocytes, qui contrôle justement le microbiote cutané. Les *Bacillus* spp. se sont d'ailleurs révélés particulièrement sensibles à son activité bactéricide [6].

Le puzzle est donc complet : l'expression de RELMα étant diminuée suite à l'infection virale, les bactéries commensales prolifèrent, produisant plus d'acétophénone, rendant ainsi les souris infectées plus attirantes que les souris saines pour les moustiques [6]. On sait depuis plus de 10 ans que les bactéries commensales, de par les composés aromatiques qu'elles dégagent, jouent un rôle important sur l'attractivité de la peau vis-à-vis des moustiques [7, 8]. Cet article en apporte la confirmation, puisqu'il révèle comment des virus parviennent à modifier l'odeur dégagée par un hôte en modifiant sa flore commensale [6].

Il reste néanmoins à comprendre comment ces flavivirus régulent l'expression de RELMα dans la peau. Est-ce par une action sur les voies de régulation de ce transcrit et, si c'est le cas, quelle protéine virale est responsable de cette régulation ? Est-ce un effet indirect de la perturbation métabolique de la cellule liée à l'infection ? Dans tous les cas, la perturbation de l'expression génique dans les cellules de la peau suggère une infection de la peau, laquelle est nécessaire pour que les moustiques prélèvent des virus lors de la piqûre. La question du tropisme viral est donc aussi au cœur de la stratégie de transmission virale (*figure 1*).

Pour finir par une perspective thérapeutique, les chercheurs ont montré que l'administration d'un dérivé de la vitamine A, couramment utilisé pour traiter les infections cutanées, permettait de réduire la quantité d'acétophénone sécrétée par les souris infectées ainsi que leur attractivité vis-à-vis des moustiques femelles [6].

Bien sûr, ces observations ne sont pas directement transposables à l'homme, dont le microbiote cutané est très différent de celui de la souris. Néanmoins, les auteurs de l'article ont pu montrer que les moustiques étaient plus attirés par les composés sécrétés par la peau de patients infectés par le DENV que par ceux issus d'individus sains. De plus, parmi les sept composés volatiles détectés à partir de peau humaine, le seul composé produit significativement plus abondamment par les patients infectés était l'acétophénone, laissant présager que le mécanisme mis en jeu pourrait être identique chez l'homme [6]. Si c'était confirmé, la vitamine A pourrait alors constituer une piste thérapeutique intéressante pour limiter la transmission arbovirale en réduisant l'attractivité des patients pour les moustiques. Cependant, cela impliquerait de diagnostiquer les personnes infectées pour leur fournir le traitement et ce diagnostic n'est pas évident pour des maladies comme la dengue ou le Zika pour lesquelles une forte proportion des personnes sont asymptomatiques.

Il est à noter que seuls des moustiques non-infectés ont été utilisés dans cette étude [6]. Si la stratégie des virus pour maximiser leur propagation était parfaite, on devrait s'attendre à ce que les moustiques sains soient plus attirés par des individus infectés, tandis que les moustiques infectés seraient quant à eux plus enclins à piquer des hôtes sains. D'autres études seront nécessaires pour tester cette hypothèse. On sait cependant que l'infection des moustiques par le DENV accroît leur attirance pour leur hôte, tout en diminuant leur efficacité à prendre leur repas sanguin, ce qui conduit les moustiques infectés à effectuer un plus grand nombre de piqures pour être rassasiés [4]. L'infection des moustiques les conduit donc à piquer plus, et puisque chaque piqûre induit une transmission, cette autre étude montre que le DENV modifie aussi le comportement du moustique pour augmenter sa diffusion. D'autres travaux suggèrent par ailleurs que l'infection des moustiques pourrait modifier d'autres aspects de leur comportement, comme leur perception des odeurs ou leurs capacités motrices [9-11]. Même si l'ensemble de ces mécanismes n'est pas encore élucidé, il est cependant clair que les flavivirus ont évolué vers l'optimisation de chaque étape de leur cycle de transmission, aussi bien chez leurs hôtes mammifères que chez le moustique, afin d'assurer leur propagation.

Au travers de ces études, il est frappant de constater que des virus qui ne font pas plus de 60 nm de diamètre et dont le génome ne dépasse pas les 11 kb, sont capables de faire évoluer des relations aussi complexes que celles qui existent entre le moustique et son hôte, en modifiant le comportement du premier et l'odeur du second, ce qui favorise leur propagation. Avec des mécanismes aussi sophistiqués, il n'est malheureusement guère étonnant que les infections flavivirales progressent chaque année...

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Pierson TC, Diamond MS. The continued threat of emerging flaviviruses. *Nat Microbiol* 2020 ; 5 : 796-812.

2. Salinas S, Simonin Y, L'Ambert G, Nisole S. Cas autochtones de virus Zika en France métropolitaine : un changement de paradigme pour cet arbovirus ? *Virologie (Montrouge)* 2019 ; 23(6) : 329-32.

3. McMeniman CJ, Corfas RA, Matthews BJ, Ritchie SA, Vosshall LB. Multimodal integration of carbon dioxide and other sensory cues drives mosquito attraction to humans. *Cell* 2014 ; 156 : 1060-71.

4. Wei Xiang BW, Saron WAA, Stewart JC, Hain A, Walvekar V, Missé D, *et al*. Dengue virus infection modifies mosquito blood-feeding behavior to increase transmission to the host. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022 ; 119 : e2117589119.

5. Robinson A, Busula AO, Voets MA, Beshir KB, Caulfield JC, Powers SJ, *et al*. Plasmodium-associated changes in human odor attract mosquitoes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018 ; 115 : E4209-18.

6. Zhang H, Zhu Y, Liu Z, Peng Y, Peng W, Tong L, *et al.* A volatile from the skin microbiota of flavivirus-infected hosts promotes mosquito attractiveness. *Cell* 2022 ; S0092-8674(22)00641-9.

7. Verhulst NO, Andriessen R, Groenhagen U, Bukovinszkiné Kiss G, Schulz S, Takken W, *et al*. Differential attraction of malaria mosquitoes to volatile blends produced by human skin bacteria. *PLoS One* 2010 ; 5 : e15829.

8. Verhulst NO, Qiu YT, Beijleveld H, Maliepaard C, Knights D, Schulz S, *et al*. Composition of human skin microbiota affects attractiveness to malaria mosquitoes. *PLoS One* 2011 ; 6 : e28991.

9. Lima-Camara TN, Bruno RV, Luz PM, Castro MG, Lourenço-de-Oliveira R, Sorgine MHF, *et al*. Dengue Infection Increases the Locomotor Activity of Aedes aegypti Females. *PLoS One* 2011 ; 6 : e17690.

10. Tallon AK, Lorenzo MG, Moreira LA, Martinez Villegas LE, Hill SR, Ignell R. Dengue infection modulates locomotion and host seeking in Aedes aegypti. *PLoS Negl Trop Dis* 2020 ; 14 : e0008531.

11. Sim S, Ramirez JL, Dimopoulos G. Dengue Virus Infection of the Aedes aegypti Salivary Gland and Chemosensory Apparatus Induces Genes that Modulate Infection and Blood-Feeding Behavior. *PloS Pathog* 2012 ; 8 : e1002631.