SOUS-CHAPITRE 9.5

Vers une meilleure connaissance des vecteurs et de leur contrôle

JEAN-MARC DUPLANTIER ET DIDIER FONTENILLE

Typhus, rickettsioses, peste, onchocercose, loase, filariose de Bancroft, maladie du sommeil, maladie de Chagas, leishmanioses, dengue, fièvre jaune, fièvre de la vallée du Rift, fièvre à virus West Nile, paludisme, encéphalites à tiques, fièvres hémorragiques à tiques, etc. Cet inventaire « à la Prévert », montre la place importante des maladies dites « à vecteurs » parmi les maladies infectieuses touchant l'homme.

Si certaines de ces maladies relèvent maintenant plus de l'imaginaire collectif (typhus), d'autres restent d'actualité (paludisme), réémergent (maladie du sommeil) ou sont en expansion (dengue, fièvre à virus West Nile). L'entomologie médicale étudie les mécanismes de la transmission d'agents pathogènes à l'homme, par des insectes ou acariens vecteurs, afin de prévenir la maladie. Pour y parvenir, les recherches s'orientent vers la compréhension fine des relations entre les vecteurs, les agents pathogènes et les hôtes vertébrés, et vers le développement de stratégies de réduction pérenne de la transmission et de la nuisance, et ce dans un environnement en évolution (changements climatiques, modifications anthropiques, etc.). L'entomologie médicale contemporaine doit

pouvoir compter sur une large diversité de compétences entomologiques dans des domaines aussi variés que la systématique, la biologie, la physiologie, l'écologie, la génétique, la génomique, la lutte antivectorielle, mais également la socio-anthropologie, la géographie de la santé, la climatologie, la modélisation.

Notre objectif n'est pas de faire une synthèse exhaustive des connaissances, mais de présenter les avancées conceptuelles et techniques récentes, de faire le point sur les acteurs impliqués dans la recherche en France, d'appréhender les défis pour la prochaine décennie et de faire quelques propositions sur les moyens d'y répondre.

1 | État de l'art

Un vecteur n'est pas un simple transporteur d'agents pathogènes. Il s'infecte en prélevant le virus, la bactérie, la rickettsie, le parasite protozoaire ou helminthe sur un animal porteur, au cours d'un repas de sang. À l'issue d'un cycle extrinsèque généralement d'une durée de 8 à 15 jours au cours duquel l'agent pathogène se réplique, ou se transforme, il le retransmet à un nouvel hôte, l'homme en particulier. Les vecteurs ne vont donc transmettre que des parasites sanguins ou dermiques. Seules quelques familles d'invertébrés parmi les insectes et les acariens hématophages sont concernées (tableau 9.5-1). En revanche les modes de transmission sont variés, les plus fréquents étant par piqûre (*Plasmodium* sp., arbovirus, ...), par déjection (*Trypanosoma cruzi*, *Rickettsia* sp.) ou régurgitation (bacille pesteux).

On a coutume de dire que l'entomologie médicale est née en 1877 lorsque Manson démontra le rôle du moustique *Culex quinquefasciatus* dans la transmission de la filaire de Bancroft, même si le moustique *Aedes aegypti* avait été suspecté de jouer un rôle dans la transmission de la fièvre jaune dès 1848. En revanche la relation entre maladies et milieux où pullulent des insectes est plus ancienne, par exemple marécages et fièvres palustres. La réalisation du cycle d'un agent pathogène et l'expression de la maladie font intervenir un très grand nombre de facteurs dont les principaux ont été résumés par Combes et Euzet sous les termes de filtres de rencontre et de compatibilité. Non seulement, l'agent pathogène, le vecteur, l'hôte vertébré doivent se trouver, deux à deux, dans la même niche écologique au même moment, mais ils doivent être « compatibles ». Le niveau de cette spécificité est très variable selon les systèmes vectoriels.

C'est dans les zones intertropicales que les maladies à vecteurs sont les plus abondantes et qu'elles génèrent les plus forts taux de mortalité. Si un palmarès

Agent pathogène	Maladie	Principaux vecteurs	Réservoir animal	Mode de contamination par l'arthropode
Virus de la fièvre jaune	Fièvre jaune	Moustiques <i>Aedes</i>	Singes	Piqûres
Virus de la dengue	Dengue	Moustiques <i>Aedes</i>	Aucun	Piqûres
Virus West Nile	Fièvre à virus West Nile	Moustiques <i>Culex</i>	Oiseaux	Piqûres
Virus CCHF	Fièvre hémorragique de Crimée-Congo	Tiques <i>Ixodidae</i>	Rongeurs, petits ruminants, oiseaux	Morsures
<i>Rickettsia</i> sp.	Typhus	Poux, puces	Rongeurs	Déjection
<i>Yersinia pestis</i>	Peste	Puces	Rongeurs	Morsures
<i>Borrelia</i> sp	Borréliose	Tiques	Rongeurs	Morsures
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Maladie de Chagas	Triatomes	Nombreux mammifères	Piqûres
<i>Trypanosoma brucei</i> sp.	Maladie du sommeil	Glossines	Mammifères	Piqûres
<i>Leishmania</i> sp.	Leishmaniose	Phlébotomes	Rongeurs, chiens, etc	Piqûres
<i>Plasmodium</i>	Paludisme	Moustiques Anophèles	Aucun	Piqûres
<i>Wuchereria bancrofti</i>	Filariose lymphatique	Moustiques	Aucun	Piqûres
<i>Onchocerca volvulus</i>	Onchocercose	Simulie	Aucun	Piqûres

Tableau 9.5-1
Quelques exemples de spécificité maladies humaines — vecteurs — réservoirs (d'après Rodhain et Perez, 1985).

devait être réalisé, le paludisme, avec plus d'un million de morts par an arriverait probablement en tête (Greenwood *et al.*, 2005). Les recherches sur cette maladie sont d'ailleurs relativement abondantes puisque le mot clé « malaria » donne 1 888 entrées pour une recherche bibliographique dans la base de données « Medline » pour la période 1/5/2004 à 30/4/2005 (dont 256 pour « malaria vector »). La dengue, transmise par *Aedes aegypti* est en augmentation constante année après année. On estime son incidence à 60 à 80 millions de cas annuels dont 30 000 décès. Parmi les dix grandes maladies retenues par le programme spécial pour la recherche et la formation sur les maladies tropicales de l'Organisation mondiale de la santé (OMS-TDR), sept sont transmises par des vecteurs. Trois sont considérées comme émergentes ou réémergentes et non contrôlées (trypanosomiase africaine, dengue et leishmanioses), une pourrait être sous contrôle car des stratégies de lutte existent, mais sont insuffisamment efficaces (paludisme), et pour deux l'OMS pense que l'élimination pourrait être envisagée (onchocercose et filariose lymphatique). Des maladies à vecteurs sévissent, ou ont été présentes, également sous des latitudes tempérées. La France est confrontée au problème d'un triple point de vue : dans ses départements et territoires tropicaux, en France continentale par des cycles de zones tempérées (maladie de Lyme, leishmanioses, fièvre à virus West Nile, etc.), et par l'importation et l'éventuelle installation d'agents pathogènes ou de vecteurs dues à l'intensification des échanges internationaux et aux changements environnementaux et climatiques.

Depuis quelques années, les entomologistes tendent à s'approprier de nouveaux outils tels que la génétique moléculaire, la génomique structurale et fonctionnelle et la bio-informatique. Des avancées importantes ont été accomplies dans les trois grands champs de l'entomologie médicale : la systématique et la phylogénie, la biologie des populations, et la lutte antivectorielle.

1.1 Systématique et phylogénie

La systématique des vecteurs constitue les fondations de l'entomologie médicale. Le vieil adage répété à des générations de cliniciens et d'entomologistes : « On ne combat bien que ce qu'on connaît bien », s'applique toujours avec acuité. Il faut savoir identifier correctement les insectes vecteurs mais également les situer dans un contexte évolutif. On considère que près de 900 000 espèces d'insectes sont déjà répertoriées, représentant plus de 80 % des espèces animales décrites. Près de 10 000 nouvelles espèces d'insectes sont publiées chaque année, et on estime entre 2 et 30 millions le nombre d'espèces restant à découvrir. À titre d'exemple, en 2005, da Cunha Ramos et Brunhes, ont décrit 48 nouvelles espèces malgaches de moustiques du genre *Uranotaenia*. Si la morphologie reste l'outil le plus fonctionnel sur le terrain, on a découvert petit à

petit que la plupart des vecteurs appartenait à des complexes d'espèces morphologiquement similaires mais génétiquement différentes et reproductivement isolées. Les anophèles vecteurs de *Plasmodium* ont été à ce titre particulièrement étudiés. Parmi les 484 espèces d'anophèles reconnues en 2004, plus de 90 appartiennent à des complexes d'espèces jumelles comprenant des espèces vectrices et non vectrices (par exemple les complexes *Maculipennis* en Europe, *Gambiae* en Afrique, *Dirus* en Asie, *Quadrimalatus* en Amérique). La reconnaissance des espèces dans un complexe n'est pas qu'un simple exercice académique de taxonomiste, mais est importante pour mesurer le rôle joué par chacune d'elles dans la transmission, en particulier en zone de sympatrie, et pour lutter contre les « bonnes cibles ». Des logiciels d'identification à entrées multiples ont été développés, suppléant aux déficiences et à la subjectivité des clés dichotomiques classiques. Des outils moléculaires essentiellement basés sur la PCR (réaction de polymérisation en chaîne) ont été élaborés permettant l'identification d'une majorité de taxons. Ainsi en Tanzanie et en Afrique du Sud, alors que des moustiques persistaient après traitement insecticide, on a cru à un échec du contrôle d'*Anopheles funestus*. Il s'est avéré, après réalisation de tests PCR, que seuls des individus d'*An. parensis*, d'*An. rivulorum* ou d'*An. vaneedeni*, appartenant au même groupe mais exophiles et non vecteurs, s'étaient maintenus. Enfin le séquençage d'ADN ribosomique, d'ADN mitochondrial, ou d'intron et exons de gènes nucléaires, a permis d'affiner la phylogénie et la phylogéographie de nombreuses espèces de vecteurs autrefois uniquement basées sur des caractères phénotypiques.

1.2 La biologie des populations de vecteurs

Par nécessité d'inventaire (quelles espèces transmettent quels parasites à quels vertébrés ?), l'entomologie médicale est longtemps restée dans une phase d'écologie et d'épidémiologie descriptives. Rapidement, le besoin de prédire l'efficacité de la lutte anti-vectorielle a conduit à proposer des modèles de transmission dont le plus connu est celui de Macdonald (1957) qui définit la capacité vectorielle des anophèles et le taux de reproduction de base du paludisme.

1.2.1 La révolution génétique

Les relations entre les vecteurs et les agents pathogènes qu'ils transmettent ont été « revisitées » d'un point de vue évolutif. Ce concept n'est pas fondamentalement nouveau puisque, dès 1932, Charles Nicole écrivait, dans ses Leçons au Collège de France sur le Destin des maladies infectieuses, « Avec le Paludisme et l'anophèle, ..., il a fallu, pour l'adaptation naturelle, un ensemble de circonstances favorables que nous ne pouvons espérer de rencontrer entre

nos mains et que la nature n'a rencontré qu'une fois, vraisemblablement ». Ce n'est cependant que petit à petit que des travaux expérimentaux de spécificité (notion qualitative), et de compétence vectorielle (notion quantitative) ont permis de préciser les liens entre les acteurs du cycle. Les mécanismes génétiques de la compétence vectorielle commencent à être connus depuis l'utilisation de la génétique quantitative appliquée aux insectes (recherche de gènes de traits quantitatifs, QTL) et le développement des outils de génomique fonctionnelle (PCR en temps réel, puces à ADN, interférence d'ARN). C'est surtout chez *An. gambiae*, vecteur majeur de *Plasmodium* humains en Afrique, que les connaissances progressent le plus rapidement. Il a été montré que ce moustique, comme les autres insectes, développe une immunité cellulaire impliquant des processus de mélanisation et de phagocytose par des hémocytes, ainsi qu'une immunité humorale via des peptides antimicrobiens. Le génome complet de ce moustique a été séquencé et en partie annoté (Holt *et al.*, 2002). De nombreux gènes intervenant dans la reconnaissance des pathogènes, la modulation et la régulation des signaux ou la synthèse de protéines effectrices ont été identifiés en comparant des souches réfractaires et permissives, et leurs mécanismes d'expression ont en partie été élucidés (Dimopoulos *et al.*, 2003). De même des QTL impliqués dans le caractère réfractaire au virus de la dengue ont été identifiés chez *Ae. aegypti*. Des programmes de séquençage soit de génomes complets, soit de banque de cDNA, de plusieurs espèces de vecteurs sont en cours : *An. funestus*, *Ae. aegypti*, *Culex pipiens*, *Glossina palpalis*, *G. morsitans morsitans*, *Rhodnius prolixus*, *Triatoma infestans*, *Ixodes ricinus*.

1.2.2 Le vecteur, composante d'un système complexe

Une avancée conceptuelle majeure en entomologie est la prise en compte non pas simplement de l'espèce vectrice, mais du système vectoriel dynamique dans son ensemble. L'unité fonctionnelle n'est plus l'espèce, mais les populations de vecteurs, de parasites, d'hôtes, adaptées à un moment donné à un environnement lui-même changeant. L'étude des vecteurs est alors une composante de l'éco-épidémiologie. Les progrès considérables en génétique des populations de vecteurs accomplis ces dernières années, ont permis de mieux comprendre les liens entre chacun des acteurs des systèmes vectoriels, et de mieux appréhender l'importance de phénomènes de co-adaptation et de co-évolution. Ces résultats ont en grande partie été obtenus grâce au développement de nombreux nouveaux outils de biologie moléculaire (comparaisons de séquences d'ADN, polymorphisme nucléotidique, marqueurs microsatellites). La composante socio-anthropologique a été également mieux prise en considération. Ainsi il a été bien montré que le développement et l'expansion de la dengue en Asie, en Amérique du Sud et dans les Caraïbes sont fortement corrélés à l'urbanisation et au niveau de vie. De même, les phénomènes de recolonisation des habitations par des triatomes sylvestres vecteurs de la maladie de Chagas, sont en partie

liés aux comportements humains (déplacements, élevage, types de maison et nature de l'environnement péri-domestique). En réponse à une demande sociétale de plus en plus forte d'anticipation des changements, des modèles épidémiologiques et environnementaux, à forte composante entomologique, commencent à être développés, intégrant la spatialisation d'informations issues d'images satellites et de données de géographie physique et humaine. C'est le cas de systèmes d'informations géographiques et de modèles sur la maladie du sommeil en Afrique australe, la dengue en Amérique du Sud, la leishmaniose en Afrique de l'Est, les encéphalites à tique en Europe (Randolph *et al.*, 2004).

1.3 La lutte antivectorielle

L'histoire de la lutte antivectorielle est parsemée de succès et d'échecs, dont on doit tirer les leçons pour imaginer le contrôle des années à venir. Un des principaux succès est sans aucun doute le programme de lutte contre l'onchocercose en Afrique de l'Ouest (Hougard *et al.*, 1997). Une parfaite connaissance des espèces de simuliidés vectrices et de leur biologie, une stratégie de rotation d'insecticides adaptée au débit des cours d'eau, soutenue par des efforts financiers et humains considérables pendant plus de 30 ans ont permis de contrôler la transmission et de faire en sorte que la maladie ne soit plus désormais un problème de santé publique. Inversement, la tentative d'éradication mondiale du paludisme par la lutte antivectorielle conduite de 1955 à 1968 s'est soldée par un échec qui a conduit l'OMS à réajuster sa stratégie vers des objectifs plus réalistes de contrôle de la maladie par différentes méthodes intégrant la lutte antivectorielle. Les bons résultats obtenus en zones tempérées, en Europe en particulier, où le paludisme était répandu jusqu'au début du XX^e siècle, résultent de la combinaison d'actions coordonnées d'aménagement de l'environnement et d'amélioration du niveau de vie, d'une campagne soutenue de lutte contre le parasite d'une part, et contre les anophèles d'autre part, dans un contexte de transmission généralement faible et saisonnière. D'autres vastes campagnes de lutte n'ont eu qu'un effet temporaire. *Ae. aegypti* avait, semble-t-il, été éradiqué de la plupart des pays d'Amérique du Sud, lors des campagnes conduites contre la fièvre jaune entre 1916 et les années 1970, par la fondation Rockefeller puis par la PAHO. L'arrêt des campagnes de lutte contre les vecteurs suite à la généralisation du vaccin anti-amaril a inexorablement conduit à la recolonisation de tout le continent par cette espèce, maintenant également vecteur de dengue. Le contrôle des vecteurs s'est par ailleurs compliqué avec l'apparition et la diffusion des résistances aux insecticides. La première étude sur la résistance des insectes aux insecticides date de 1914. En 2001, plus de 540 espèces, dont 198 d'intérêt médical, montraient une résistance à au moins une classe d'insecticide. Dans le même temps, des considérations de coût, d'acceptabilité, de sécurité, et plus récemment de respect de l'environnement ont conduit les industriels et l'OMS à de nouvelles approches. De nouvelles molécules sont apparues, telles

que des insecticides d'origine biologique (*Bacillus thuringiensis* efficace contre les simulies et certains moustiques, *B. sphaericus* contre les moustiques des genres *Culex* et *Ochlerotatus*), ou les pyréthrinoïdes, peu toxiques contre les homéothermes. De nouvelles formulation et méthodes d'utilisation de ces produits ont progressivement été intégrées dans les programmes de lutte. Pour certains insectes endophiles, les pulvérisations intradomiciliaires restent la règle (Triatomes, puces), mais, dans le cas du paludisme par exemple, des matériaux imprégnés à longue durée de vie (rideaux, moustiquaires) permettent d'être plus efficaces à un coup moindre et de transférer la lutte au niveau communautaire. Des écrans attractifs imprégnés sont également utilisés pour lutter contre les glossines. Enfin, des vêtements imprégnés de pyréthrinoïdes ou de répulsifs, et résistants à plusieurs lavages, sont au stade de l'évaluation. Ces différentes méthodes plus spécifiques, ainsi que des rotations ou mélanges d'insecticides, permettent de limiter la pression de sélection et donc de limiter les résistances. La gestion des résistances passe cependant par leur caractérisation. Des progrès considérables ont été réalisés ces dernières années concernant la compréhension de leurs mécanismes génétiques. Si les résistances dues à des mutations ponctuelles de cibles sont connues dans l'ensemble (type « *knock down resistance* » ou Acétylcholinestérase insensible), les résistances d'origine métabolique restent encore imparfaitement comprises (type surexpression des mono-oxygénases, des estérases, des Glutathione-S-transférases).

2 | Situation en France : forces et faiblesses

La recherche en entomologie médicale et vétérinaire, en France comme ailleurs dans le monde, a subi, ces vingt dernières années, une baisse d'activité et un glissement des thématiques. Cette situation concerne l'entomologie en général, comme cela avait été constaté lors d'un colloque organisé au Sénat à Paris en 2000. Une réunion scientifique organisée en 2003 et une enquête récente diligentée par le Conseil général vétérinaire attribuent cette dégradation à plusieurs causes : une réorganisation de l'enseignement et de la recherche dans le domaine des sciences de la vie, avec la disparition de plusieurs disciplines des enseignements ; le désengagement progressif de la France dans les recherches sur les vecteurs dans les pays tropicaux ; et la difficulté de trouver des financements pour certains sujets de recherche (Cuisance et Rioux, 2004). Historiquement, la France, en raison de son passé colonial, a été un des pays *leader* dans le domaine de l'entomologie médicale. Les recherches conduites jusque dans les années 1980 étaient essentiellement descriptives et les entomologistes médicaux étaient des naturalistes. Une orientation différente a été prise à la fin du *xx*^e siècle lorsque les arthropodes d'intérêt médical sont passés du statut de sujet d'étude, relevant de l'entomologie, à celui d'objet d'étude relevant

de la biologie intégrative, de la génétique et plus récemment de l'immunologie, de la génomique, des sciences de l'évolution, etc. Pour la période 1972-1976, environ 5 % des articles publiés dans des revues internationales concernant les anophèles vecteurs de *Plasmodium* concernaient la génétique, 15 % l'écologie et 35 % la lutte, alors que ces pourcentages étaient respectivement de 70 % (génétique et biologie moléculaire) ; 5 % et 20 % pour la période 1997-2001.

Si ces nouvelles approches étaient absolument indispensables pour donner une dimension explicative et prédictive aux observations, elles ont eu pour conséquences indirectes de détourner de l'entomologie proprement dite de nombreux jeunes chercheurs. Les raisons sont multiples, allant d'une image péjorative de l'entomologiste « filet à papillon » à une offre d'emploi moindre en raison d'une diminution de la collaboration avec les pays du Sud. Par ailleurs il existe peu de formations diplômantes longues (master, DESS, DEA) en entomologie, incluant l'entomologie médicale en France. Un DESS d'entomologie appliquée existe à Tours, plusieurs universités proposent des modules en entomologie médicale, et l'Institut Pasteur de Paris offre 10 places tous les deux ans pour un cours approfondi. On évalue à environ une centaine le nombre d'entomologistes médicaux français, dont la moitié a plus de 50 ans. La diminution du nombre de chercheurs et techniciens dans cette discipline a conduit à délaisser des pans entiers de recherche où la France bénéficiait d'une expertise internationalement reconnue. Ainsi il n'y a plus qu'un seul spécialiste des phlébotomes en activité. Il ne reste plus aucun chercheur se consacrant à temps plein à la systématique des insectes d'intérêt médical, alors que l'on découvre que la taxonomie, même des groupes d'insectes *a priori* les plus connus, est à réviser. Cette situation alarmante a déjà été exposée dans un rapport de l'Académie des sciences en 2000, sans amélioration depuis (rapport RST N° 11 *Systématique : ordonner la diversité du Vivant*, Tec & Doc, 2000). Malgré cette désaffection pour les sciences naturelles, observée dans tous les pays, la France conserve un potentiel de recherche encore performant en entomologie médicale qui s'exprime essentiellement dans différents instituts de recherches œuvrant dans les pays tropicaux (IRD, Cirad, Réseau des instituts Pasteur, IMTSSA), ou dans les universités et quelques entreprises privées, de plus en plus souvent en collaboration avec des chercheurs, enseignants, techniciens ou étudiants des pays du Sud. Les thèmes abordés par des équipes françaises reflètent la situation mondiale. C'est sur les vecteurs de *Plasmodium* que le plus grand nombre d'entomologistes médicaux français travaillent, sur des sujets couvrant l'ensemble des champs de la discipline : distribution, systématique et phylogénie moléculaires, transmission, comportement, compétence vectorielle, immunité, sensibilité aux insecticides, etc. La part des financements strictement institutionnels dans ces recherches régresse d'année en année, conduisant les chercheurs à répondre de plus en plus à des appels d'offres nationaux (Conseil régionaux, ministères de la Recherche, de la Santé, de l'Environnement) ou internationaux (OMS, FAO, Union européenne, fondations), focalisés sur certains domaines seulement.

3 | Les grands enjeux et défis pour le futur

Dans l'avenir, les recherches sur les insectes visant à une meilleure maîtrise de maladies infectieuses transmises par vecteurs devront non seulement intégrer les progrès récents des techniques et concepts, mais surtout prendre en compte les évolutions de l'environnement planétaire, des modes de vie et des aspirations des sociétés. Les changements globaux récents ; climatiques (réchauffement, pluviométrie, saisonnalité), environnementaux (déforestation, urbanisation, agriculture) et sociétaux (démographie, pauvreté, déplacements), influencent des systèmes vectoriels issus d'une lente co-évolution. Des maladies émergent, d'autres voient leur aire de distribution se modifier, certaines maladies historiques, comme le paludisme, sont en recrudescence ces dernières années.

Les recherches futures sur les vecteurs devront s'articuler autour de quelques grands thèmes :

- la connaissance des mécanismes génétiques de la transmission vectorielle ;
- l'évaluation du risque entomologique ;
- le développement de stratégies de contrôle de la transmission moins polluantes, plus ciblées et durables.

3.1 Comprendre ce qu'est un vecteur

Au regard du nombre d'espèces d'Arthropodes, les vecteurs d'agents pathogènes ne constituent qu'une infime minorité. Les études de systématique, utilisant les données morphologiques, morphométriques, biologiques, comportementales, génétiques et de génomique, devront se poursuivre, en particulier à l'intérieur des complexes d'espèces. L'identification plus précise des espèces à l'intérieur des complexes permet de mieux cibler la période et le lieu de contrôle. Le développement de réseaux de collaborations internationales, la généralisation et la simplification des outils taxonomiques actuels (logiciels génériques d'identification, kits d'identification moléculaire) devront pallier la raréfaction des entomologistes médicaux taxonomistes.

La capacité vectorielle (abondance, durée de vie, contact avec l'homme, fréquence des repas de sang, ...) d'un arthropode hématophage est dépendante de l'environnement dans lequel il vit. Les relations de l'insecte avec son milieu (comportement et spécificité trophique, comportement reproducteur, recherche des gîtes de pontes et de repos, compétence vectorielle, susceptibilité aux symbiontes et pathogènes d'insectes, etc.) devront être étudiées avec plus de précision et à l'aide de nouveaux outils (analyses multivariées, modèles environnementaux). Les bases génétiques de l'adaptation au milieu seront recherchées.

La compréhension des mécanismes de la transmission nécessite donc d'abord de parfaitement caractériser, dans les populations naturelles et en laboratoire, les caractères que l'on étudie. La seconde étape consiste à identifier quels gènes et quels allèles sont présents, exprimés ou réprimés en fonction des comportements ou mécanismes physiologiques qui font d'un insecte un vecteur.

Il n'y a pas de transmission si l'homme n'est pas piqué. Le comportement hématophage des Arthropodes est conditionné par de multiples stimulus, visuels, olfactifs, gustatifs et physiques permettant la localisation et l'identification des hôtes, généralement spécifiques des espèces ou genres de vecteurs (phlébotomes et rongeurs, *Culex* et oiseaux, anophèles et homme, puces et chauves-souris, etc.). Si des médiateurs chimiques ont déjà été identifiés, l'expression des gènes impliqués reste méconnue. La publication du génome d'*An. gambiae* ouvre de nouvelles perspectives pour l'étude des mécanismes génétiques de discrimination des odeurs et du choix de l'hôte pour le repas sanguin. Des approches bio-informatiques et la comparaison du génome d'*An. gambiae* à celui de *Drosophila melanogaster* et de l'homme ont déjà permis l'identification de 276 gènes codant pour des récepteurs couplés à des protéines G (GPCR : *G Protein-Coupled Receptors*). Parmi eux, 79 sont des récepteurs olfactifs potentiels et 76 des candidats de récepteurs gustatifs. Ces recherches pourraient déboucher sur le développement de pièges basés sur l'attraction.

La spécificité vecteur-parasite reste pour le moment une immense boîte noire. Le tableau 9.4-1 montre bien qu'un agent pathogène donné est rattaché à un genre, une famille, voire quelques espèces seulement. Parmi les 3 500 espèces de moustiques décrites, moins d'une dizaine peut naturellement transmettre les virus de la dengue à l'homme. Grâce aux travaux sur la drosophile et les lépidoptères, l'immunité des insectes est assez bien connue. La connaissance de la réponse des anophèles aux *Plasmodium* a considérablement progressé ces dernières années (Christophides *et al.*, 2004). Des recherches similaires doivent être développées sur les autres systèmes vectoriel (*Aedes* — virus de la dengue ; phlébotomes — *Leishmania* ; glossines — trypanosomes ; Triatomes — *T. cruzi*, etc.) en utilisant les nouveaux outils à notre disposition tels que les puces à ADN, interférence d'ARN et la PCR quantitative. L'identification et la compréhension de l'expression des gènes d'intérêt dans les populations naturelles d'insectes, dans un contexte de co-évolution des parasites, des vecteurs et de l'homme, sont une priorité.

3.2 Évaluer et prédire les risques de transmission vectorielle

Les importants changements globaux modifient ou vont modifier la distribution des vecteurs, leur capacité vectorielle et leur contact avec les parasites et les

hôtes. Ces changements peuvent augmenter ou diminuer l'incidence d'une maladie à transmission vectorielle. Certains vecteurs sont ainsi en expansion dans le monde, tel *Ae. Albopictus*, vecteur potentiel des virus de la dengue. Cette espèce d'origine asiatique est maintenant présente sur tous les continents, transportée passivement par route et par mer. D'autres vecteurs pourraient voir leur aire de distribution se déplacer, induisant une disparition de la maladie par endroits et une apparition ailleurs. Ce pourrait, par exemple, être le cas de la leishmaniose cutanée à *L. tropica*, transmise dans des foyers semi-arides du pourtour méditerranéen par le phlébotome *P. sergenti* (cf. Rioux et de la Roque, 2003. *Changements climatiques, maladies infectieuses et allergiques*). L'expansion du virus West Nile en Amérique du Nord, transmis par moustiques, suscite une inquiétude justifiée en Europe, suite à l'émergence d'épisodes dans plusieurs pays (Roumanie, France, ...). Face à un catastrophisme parfois peu rationnel, les recherches en entomologie médicale devront permettre d'appréhender les effets possibles de ces modifications et les moyens d'y faire face. Pour cela, des études pluridisciplinaires devront être entreprises et les modèles épidémiologiques et écologiques devront mieux prendre en compte les paramètres sur la biologie des vecteurs.

3.3 Améliorer les méthodes de lutte actuelles et développer de nouvelles approches

La lutte contre les vecteurs est confrontée à un double défi : mettre davantage à profit la somme considérable de connaissances accumulées depuis de nombreuses années et faire preuve d'innovation. L'approche immédiate, pragmatique, et déontologiquement prioritaire est de mieux utiliser et de perfectionner les outils dont on dispose et qui ont déjà fait leurs preuves. La lutte chimique doit être plus spécifique, moins polluante, plus efficace. Pour ce faire, et en raison du peu de molécules nouvelles arrivant sur le marché, la stratégie actuelle passe par l'association d'insecticides déjà existants, soit en mélange, soit en mosaïque, soit encore en rotation dans le temps. Concernant la lutte contre le paludisme, des moustiquaires encore plus efficaces, plus durables et moins chères devront être élaborées. De nouveaux matériaux imprégnés d'insecticides, telles des bâches pour camps de réfugiés, sont actuellement en cours d'évaluation et pourraient être utilisés contre un grand nombre de vecteurs (moustiques, puces, phlébotomes, ...) et insectes nuisants. Les quelques rares nouvelles molécules insecticides continueront toutefois être évaluées et de nouvelles approches utilisant les répulsifs, seuls ou en association avec des insecticides, devront être abordées. Un des freins majeurs à l'efficacité de la lutte antivectorielle est l'acceptabilité des méthodes proposées par les populations. Des recherches associant entomologistes et spécialistes en sciences humaines devront s'intensifier afin de mieux répondre à la demande, aux besoins et aux possibilités financières des habitants

et des États. L'éducation sanitaire devra être renforcée. Concernant les voyageurs, des solutions simples et efficaces devront être proposées, associant vêtements imprégnés et répulsifs à longue durée d'action. La gestion de la résistance aux insecticides est une priorité. Ceci nécessite de poursuivre les recherches sur les mécanismes génétiques, en particulier concernant les résistances d'origine métabolique. La connaissance des structures génétiques, des populations de vecteurs et des flux géniques devra permettre de prévoir, et limiter, la diffusion de ces résistances. Des outils de détection de la résistance, plus faciles d'utilisation et adaptés au terrain (kits PCR ou immuno-enzymatiques, voire puces à ADN) devront être développés. Enfin, il faudra attacher une attention particulière aux facteurs socio-anthropologiques de sélection des résistances, et aux liens entre l'utilisation des insecticides en agriculture et en santé publique.

Un des objectifs de la recherche sur la lutte antivectorielle sera d'évaluer des méthodes de contrôle non chimiques. Même si, dans l'immense majorité des cas, la lutte biologique contre les vecteurs s'est révélée décevante (le succès majeur venant de l'utilisation de toxines d'origine biologique issues de *Bacillus*), il est nécessaire de poursuivre des recherches dans ce domaine (autres bactéries, virus, champignons, parasites, prédateurs). Les données de terrain de biologie des populations et les résultats issus des études de génomique devront être mis à profit pour imaginer de nouvelles méthodes de contrôle. Les comportements trophiques particuliers (absorption de sucs végétaux par exemple) pourraient être utilisés pour faire ingérer aux insectes des substances antivirales ou antiparasitaires. Une meilleure connaissance du choix du partenaire sexuel, du gîte de repos et du gîte larvaire, l'identification de gènes impliqués et la compréhension des mécanismes de leur expression pourraient permettre de développer des leurres olfactifs ou visuels.

La connaissance des mécanismes génétiques de reconnaissance et de contrôle des parasites par les vecteurs ouvre des voies prometteuses pour le contrôle. L'OMS, la fondation Bill et Melinda Gates, parmi d'autres, soutiennent la recherche de nouvelles méthodes de lutte génétique. Trois approches sont actuellement poursuivies :

- la technique de lâcher massif de mâles stériles pourrait être réévaluée. Cette méthode a été utilisée avec succès sur la mouche myasigène *Cochliomyia hominivorax*, avec un succès localisé sur les glossines à Zanzibar (alors que les résultats opérationnels étaient décevants sur le continent africain au Nigeria, en Tanzanie et au Burkina-Faso), mais a été un échec sur les anophèles. De nouveaux projets de lâchers de mâles stériles d'*An. arabiensis* et de *Glossina* sp. sont en cours d'élaboration par l'Agence internationale de l'énergie atomique, tenant compte des échecs précédents ;

- la maîtrise récente de la transgénèse chez les moustiques, l'identification progressive de gènes d'intérêt et le développement de colonies d'insectes génétiquement réfractaires à divers agents pathogènes laissent entrevoir une possible utilisation de moustiques génétiquement modifiés incapables de transmettre des virus ou des parasites à l'homme. Le développement de techniques de paratransgénèse, mettant à profit la présence de bactéries symbiotiques (par exemple de type *Wolbachia*) est également une voie à explorer. Les gènes introduits dans les populations naturelles pourraient concerner le comportement (la zoophilie) ou l'immunité (blocage des cycles extrinsèques des *Plasmodium*, des virus de la dengue, des trypanosomes, etc.). L'utilisation de moustiques transgéniques nécessite évidemment un nombre considérable de recherches en amont pour s'assurer de la faisabilité de l'approche (capacité reproductive des moustiques modifiée, réponse évolutive des *Plasmodium*, innocuité, acceptabilité par les populations humaines) ;
- une troisième voie, encore au stade d'idées, pourrait s'appuyer sur la modification de l'expression des gènes d'intérêt (comportement, immunité, récepteurs), éventuellement en utilisant l'interférence d'ARN naturelle.

L'expérience prouve que le contrôle des maladies à vecteurs est très rarement obtenu par une approche unique, que ce soit la lutte contre les vecteurs, les agents pathogènes ou les réservoirs, et que seule une approche intégrée est réaliste. Les nouvelles connaissances et les nouvelles technologies nous offrent des opportunités exceptionnelles de faire un bon en avant. Ne rangeons pas trop vite au rang des antiquités des méthodes qui restent efficaces, utilisons mieux les moyens de lutte dont nous disposons déjà mais faisons preuve d'imagination en utilisant toutes les nouvelles possibilités qui s'offrent à nous.

Recommandations

Quelques recommandations peuvent être faites en vue de mieux contrôler les maladies infectieuses transmises par vecteurs, et afin de pérenniser et renouveler les compétences.

- **Revenir aux études de terrain**, en intégrant les nouveaux outils disponibles : génétique des populations, génomique et protéomique de l'adaptation au milieu, géomatique et modélisation.
- **Développer de nouvelles méthodes de contrôle de la transmission**. Améliorer les méthodes qui ont fait leurs preuves et développer des méthodes innovantes à partir des résultats de la recherche (répulsifs, attractifs, combinaisons). Imaginer de nouvelles approches (lutte génétique).

- **Intégrer de nouvelles disciplines.** Alors que les partenaires traditionnels de l'entomologiste médical étaient le clinicien, l'épidémiologiste, l'ingénieur sanitaire, les recherches associant des généticiens, des spécialistes de génomique, des bio-informaticiens, des socio-anthropologues, des géographes, doivent être renforcées.
- **Développer les collaborations internationales.** La diminution de l'expertise en entomologie médicale n'est pas propre à la France. Il est donc urgent d'unir les compétences, naturellement à travers les réseaux historiques francophones, mais également par des réseaux européens.
- **Développer la formation.** Dans le contexte actuel de réforme des filières de l'enseignement supérieur, l'entomologie médicale est peu visible. Des formations internationales doivent se mettre en place, associant les universités du Sud. L'accueil de chercheurs et post-doctorants étrangers, doit être favorisé.
- **Assurer des débouchés.** Paradoxalement alors que la demande sociétale est forte, peu de débouchés sont offerts en France. Seule une augmentation des postes offerts par les instituts de recherche (Institut Pasteur, IRD, Cirad), les universités (françaises ou étrangères), les organismes de contrôle (Ddass, etc.), les organisations internationales (ONG, OMS, ...) rendra de nouveau attractive cette profession.

Références bibliographiques

- Académie des sciences (2000). *La systématique : ordonner la diversité du vivant*. Rapport sur la science et la technologie, RST n° 11, 257 pp., Tec et Doc Lavoisier, Paris.
- Annales de l'Institut Pasteur (2005). *Changements climatiques, maladies infectieuses et allergiques*. Editeur F. Rodhain, 147 pp.
- Christophides GK., Vlachou D., Kafatos FC. (2004). Comparative and functional genomics of the innate immune system in the malaria vector *Anopheles gambiae*. *Immunol Rev*, **198** : 127-148.
- Cuisance D., Rioux JA. (2004). Current status of medical and veterinary entomology in France. Endangered discipline or promising science? *Comp Immunol Microb Infec Diseases*, **27** : 377-392.
- Dimopoulos G. (2003). Insect immunity and its implication in mosquito-malaria interactions. *Cell Microbiol*, **5** : 3-14.
- Les formations et la transmission du savoir en entomologie — Actes du colloque des 24 et 25 février 2000. Palais du Luxembourg, Paris 109 pp.

- Greenwood BM., Bojang K., Whitty CJ., Targett GA. (2005). Malaria. *Lancet*, **365** : 1487-98.
- Holt RA., *et al.*, (2002). The genome sequence of the malaria mosquito *Anopheles gambiae*. *Science*, **298** : 129-149.
- Hougard JM., Yameogo L., Seketeli A., Boatin B., Dadzie KY. (1997). Twenty-two years of blackfly control in the onchocerciasis control programme in West Africa. *Parasitol Today*, **13** (11) : 425-31.
- Randolph SE. (2004). Evidence that climate change has caused « emergence » of tick-borne diseases in Europe? *Int J Med Microbiol*, 293 Suppl, **37** : 5-15.
- Rodhain F., Perez M. (1985). *Précis d'entomologie médicale et vétérinaire*. Maloine, Paris, 458 pp.
- Takken W. et Knols BG. (1999). Odor-mediated behavior of Afrotropical malaria mosquitoes. *Annu Rev Entomol*, **44** : 131-157.