

UNE HYPOTHÈSE ORIGINALE :

La transmission transovarienne des arbovirus de Finlay à nos jours

J.-P. Bocquet

Faculté de médecine,
Université de Nice (France)

M. Molero

Université de Nice (France).

Plusieurs dizaines d'arboviroses, affections virales de l'homme ou des vertébrés transmises par des arthropodes piqueurs, entraînent des manifestations pathologiques chez l'homme et tout progrès dans la connaissance épidémiologique permet d'envisager la mise en place de nouvelles mesures préventives. Les efforts des chercheurs se sont centrés en priorité, directement ou indirectement, sur la fièvre jaune qui bénéficiera du statut de maladie quarantenaire en raison de ses ravages.

Cette affection, toujours soumise au règlement sanitaire international, bien qu'en recrudescence d'après les statistiques officielles, semble en cette fin du xx^e siècle susciter moins d'intérêt au sein des organismes de recherche internationaux. L'émergence de nouvelles maladies et l'existence d'une vaccination préventive efficace – mais de coût élevé lorsqu'il s'agit de protéger toute une population – en sont certainement les deux raisons principales. Pourtant tout n'a pas été explicité et démontré dans le domaine de l'épidémiologie de la fièvre jaune comme dans celle des autres arboviroses, en particulier en ce qui concerne le maintien du virus dans des conditions qui lui sont défavorables. De nombreuses hypothèses ont été formulées, mais une seule a été démontrée : l'existence de la transmission verticale du virus amaril chez les moustiques vecteurs. Ce terme très général désigne l'infection de la descendance des moustiques, et suggère que les vecteurs jouent non seulement le rôle de transmetteurs mais celui de « réservoirs de virus ». L'endémie peut ainsi se maintenir, voire s'étendre, sans qu'il soit besoin de recourir aux repas de sang sur les hôtes naturels de la maladie. L'hypothèse, avec des fortunes diverses, a cheminé pendant ces cent dernières années et constitue toujours une alternative intéressante au mécanisme classique de transmission horizontale : le passage d'un hôte à l'autre, par piqûre du vecteur. Plusieurs équipes de l'Orstom ont joué un grand rôle dans cette histoire.

On connaît bien la place de Carlos Finlay dans la découverte, dès 1881, du rôle joué par le moustique dans la transmission interhumaine de la fièvre jaune ; en revanche, on ignore parfois que, s'inspirant des travaux (1893) de Theobald Smith et de F. L. Kilbourne démontrant le passage transovarien chez la tique du protozoaire *Babesia (Pirosonia) bigemina*, agent de la fièvre du bétail (dite des eaux rouges du Texas), il émit l'hypothèse, en 1898, de la transmission transovarienne du « virus » (virus amaril qui ne fût identifié qu'en 1927) chez le moustique :

« En novembre 1889, Finlay fait deux opérations... ensuite il aligne la fièvre jaune sur la fièvre du Texas toujours sur le rapport du mode de propagation : le moustique une fois contaminé, on peut supposer que les germes pathogènes envahissent, non seulement les œufs, mais aussi ses glandes à salive et à venin, pour être ensuite entraînés, avec les sécrétions de ces glandes, sur le trajet de la piqûre » (1). « ... la seconde (conjecture est reprise) de Koch dont Finlay a traduit la conférence qu'il avait donnée à son retour d'Afrique (2) (...) la supposition d'un passage transovarien des germes amarils conduit nécessairement à envisager les glandes à salive et à venin comme voies de sortie chez les moustiques issus d'œufs infectés. » (3)

Marchoux et Simond, lors de la mission qui les menèrent au Brésil en 1903, s'efforcèrent dans le but d'expliquer le réveil de foyers épidémiques de démontrer que des œufs de *Stegomyia fasciata* infectés peuvent donner naissance à leur tour à des moustiques infectés « héréditairement ». Ce n'est qu'en mars 1905 que leurs expériences donnèrent un résultat positif : ils transmièrent la fièvre jaune à un sujet d'expérience avec un moustique qui ne s'était pas contaminé par le voie ordinaire du repas de sang. Cependant, des réserves furent alors émises quant à l'exactitude du diagnostic de fièvre jaune porté sur le sujet d'expérience. De plus, ce dernier pouvait s'être contaminé depuis son arrivée récente au Brésil.

Pendant plusieurs dizaines d'années (soixante-treize pour le virus amaril) de nombreux chercheurs (Stockes, Philip, Davis, Frobisher, Gillett...) s'efforcèrent en vain de reproduire ces résultats. On sait depuis qu'ils n'étudiaient pas un nombre suffisant de moustiques. En l'absence de techniques sensibles de détection de l'infection, la démonstration était particulièrement difficile.

C'est au début des années 1970 que les travaux américains de Tesh démontrant la transmission transovarienne du virus de la stomatite vésiculaire par des Phlébotomes (*Lutzomyia*) infectés expérimentalement relancèrent les recherches sur une hypothèse que beaucoup avaient écartée définitivement. C'est ainsi que Pantuwatana en fit la démonstration chez des larves d'*Aedes* récoltées sur le terrain pour l'infection naturelle par le virus La Crosse (*Bunyavirus*). Ces progrès furent rendus possibles grâce à l'utilisation de nouvelles techniques immunologiques de laboratoire, en particulier l'immunofluorescence, qui permettaient de travailler sur de plus grands nombres, la transmission transovarienne n'étant effective pour certains virus que dans 1 ou 2 cas sur cent, comme cela sera démontré ultérieurement pour le virus amaril.

L'Orstom allait apporter des éléments qui feront plus que confirmer ces travaux antérieurs grâce à ses équipes en Afrique et ses spécialistes, hommes de laboratoire et de terrain, possédant une riche expérience de l'épidémiologie du paludisme et de la

filariose de Bancroft dans différents écosystèmes, ainsi qu'une maîtrise de l'élevage des moustiques, qui leur permettraient de pratiquer l'infection expérimentale.

Les épidémies de fièvre jaune du Sénégal, de Haute-Volta et du Nigeria des années 1965-1970 ont été à l'origine de programmes de surveillance des singes, considérés comme le réservoir de la redoutable affection. Les tests utilisés pour cette surveillance ne sont pas des tests de détections du virus, mais des techniques sérologiques de recherche des anticorps (réactions d'inhibition de l'hémagglutination, de fixation de complément, puis des tests de neutralisation). Ces tests ont dévoilé une interaction importante des *Flavivirus*, et ont aussi démontré d'une année sur l'autre l'apparition de nouvelles sérologies positives dans les zones étudiées : savanes arbustives et galeries forestières. Parallèlement, les moustiques vecteurs suspectés, *A. aegypti*, *A. africanus*, *A. luteocephalus*, *A. furcifer*, *A. taylori*, furent systématiquement capturés, écrasés et infectés à des souriceaux nouveaux-nés.

Pour expliquer une maintenance toute l'année du virus amaril à travers la saison sèche (de novembre à juillet au Sénégal), différentes hypothèses furent envisagées par les chercheurs de l'Orstom :

- La première était la survie du virus chez des femelles d'*Aedes* estivantes et cachées. Si cela avait été le cas, on aurait dû observer une remise en activité de femelles âgées infectées, quand les moustiques réapparaissent, c'est-à-dire au début de la saison des pluies (remontée de l'humidité relative avec le front intertropical). Mais les différentes méthodes de capture ne permettaient pas de les retrouver en saison sèche. En fait, pendant la saison sèche, il n'y avait plus de moustiques, ni larves ni adultes, et seuls des œufs en diapause (quiescence) passaient la saison difficile sur les parois sèches des gîtes larvaires (trous d'arbre, etc.).
- La deuxième hypothèse était la survie du virus chez les primates, mais ils ne pouvaient constituer un réservoir, puisqu'ils développent en cas de survie une défense immunitaire.
- La troisième était la transmission verticale ou transovarienne du virus.

En 1976, Coz et ses collaborateurs démontrèrent à Dakar la réalité de la transmission transovarienne du virus Koutango, *Flavivirus* voisin de celui de la fièvre jaune, chez *Aedes aegypti*. La mise au point de ce modèle expérimental permit la poursuite des recherches sur des virus d'une plus grande importance en médecine humaine. L'isolement par Cornet et ses collaborateurs, au Sénégal en 1978, de trois souches de virus amaril chez des *Aedes* mâles du groupe *furcifer-taylori* (vecteurs capturés lors d'une forte poussée épizootique) semblait ne pouvoir s'expliquer que par une contamination des mâles par des femelles infectées ou par une transmission transovarienne. Le terme de transmission verticale, plus général, est d'ailleurs mieux adapté en l'état actuel de la recherche car la transmission transovarienne suppose une infection de l'œuf formé alors que la contamination peut avoir lieu à l'occasion de lésions de l'oviducte chez les femelles aussi bien que par des spermatozoïdes infectés.

Germain et ses collaborateurs ont isolé, à Bangui, le virus de la fièvre jaune d'une tique (*Amblyomma variegatum*) recueillie sur une vache, ainsi que des œufs de cette tique, des larves et du sang d'un singe piqué par des larves de même origine. Certes,

les tiques avaient déjà été impliquées dans la transmission de la fièvre jaune depuis plusieurs dizaines d'années : Aragao tenta une première démonstration en 1933 ; mais Davis n'ayant pu reproduire ces résultats, cette voie de recherche fut abandonnée. Les observations de Germain ont démontré à nouveau que la tique *Amblyomma variegatum* est susceptible de contribuer au maintien du virus pendant la saison sèche et à sa dissémination. Or le phénomène de transmission verticale des infections chez la tique est connu. Cependant, les vecteurs de la fièvre jaune étant tous inféodés aux primates, la présence du virus chez les tiques des bovidés peut être due à un phénomène secondaire de débordement. Seule, la poursuite des travaux dans ce domaine pourrait préciser la place réelle des tiques dans l'épidémiologie de la fièvre jaune.

A la même époque aux États-Unis, Rosen a prouvé la transmission verticale du virus de l'encéphalite japonaise, puis des virus de la dengue. Aitken l'a réalisée pour le virus de la fièvre jaune en infectant par voie intrathoracique des *Aedes aegypti*.

Un chapitre nouveau de l'histoire naturelle de la fièvre jaune et de la dengue, autre arbovirose, celui du moustique à la fois vecteur et réservoir de virus, aurait alors dû s'ouvrir, une explication crédible étant enfin donnée au maintien du virus en saison sèche, lors de conditions climatiques qui lui sont défavorables et/ou en l'absence d'hôtes intermédiaires.

Si le rôle de la transmission verticale dans la nature n'est toujours pas évalué, il est possible qu'elle constitue un mode important de maintenance. La faible fréquence du phénomène pourrait plaider contre cette hypothèse ; en fait, il n'en est rien car l'éclosion des moustiques est très progressive et dure, par exemple à Kedougou (Sénégal), jusqu'en septembre. La longévité, à cette saison, des vecteurs, même peu nombreux, permet cependant, s'il existe des singes sensibles, l'installation d'un cycle d'amplification.

Cette découverte a remis en cause un certain nombre de notions épidémiologiques que l'on considérait comme acquises définitivement et justifie la poursuite des travaux de recherche. Il n'est pas inutile de rappeler, au moment où certains s'interrogent sur l'incidence réelle de ce mécanisme, qu'en 1973 les experts de l'OMS déclaraient que la transmission transovarienne était impossible. Bien que l'hypothèse fût défendue par certains, elle n'était pas reconnue par la communauté internationale et, par voie de conséquence, n'était pas prise en considération dans la compréhension des épidémies observées.

La fièvre jaune n'est pas maîtrisée et reste en partie inconnue, tant au point de vue clinique, physiopathologique, qu'épidémiologique. Elle peut demain être à l'origine de nouvelles épidémies. Le souvenir de celles des XVIII^e et XIX^e siècles, pour ceux qui ne seraient pas suffisamment convaincus par les épidémies africaines de cette seconde partie du XX^e siècle, pourrait à lui seul inciter fortement à poursuivre les recherches qui s'imposent dans ce domaine ; la santé publique internationale, par le biais de mesures de prévention mieux adaptées, y trouverait sans aucun doute bénéfique.

NOTES

1. Ch. Finlay, « Los mosquitos considerados como agentes de la transmisión de la fiebre amarilla y de la malaria », 1898, *O.C.*, t. II, p. 252
2. Cf. « Experiencia médica de Robert Koch en los trópicos », 1898, *O.C.*, t. IV, p. 199-203
3. F. Delaporte. *Histoire de la fièvre jaune*. Note, ch. 7, n° 10, p. 167-168.

BIBLIOGRAPHIE

- Aitken T.H.G., Tesh R.B., Beaty B.J., Rosen L., 1979. « Transovarial transmission of Y.F. by mosquitoes (*Aedes aegypti*) », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 28 (1), 119-121.
- Aitken T.H.G., 1988. « Yellow fever: evolution of ideas concerned with demonstrating the natural occurrence of transovarial transmission of virus in mosquitoes », *Bull. Soc. Vector Ecol.*, 13 (1), 85-96.
- Aragao H. de B., 1933. *C. R. Soc. Biol.* Rio Janeiro, 114, 137-139.
- Beaty B. J., Tesh R. B., Aitken T.H.G., 1980. « Transovarial transmission of yellow fever virus in *Stegomyia* mosquitoes », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 29 (1), 125-132.
- Beaty B.J., Thompson W. H., 1975. « Emergence of La Crosse virus from endemic foci », *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 24, 685-691.
- Cordellier R., Bouchite B., Roche J.C., Monteny N., Diaco B., Akoliba P., 1983. « Circulation sylvatique du virus dengue 2 en 1980, dans les savanes sub-soudaniennes de Côte-d'Ivoire. Données entomologiques et considérations épidémiologiques ». *Cah. Orstom, Sér. Ent. méd. et Parasitol.*, 21, (3), 165-179.
- Cornet M., Robin Y., Hème G., Adam, C., Renaudet J., Valade, M. and Eyraud M., 1979. « Une poussée épizootique de F.J. sylvatique au Sénégal oriental. Isolement du virus de lots de moustiques adultes mâles et femelles », *Méd. Mal. Infect.*, 9, (2), 63-66.
- Coz J., Valade M., Cornet M., Robin Y., 1976. « Transmission transovarienne d'un Flavivirus, le virus Koutango, chez *Ae. aegypti* ». *C.R. Acad. Sci. Paris (Sér. D)*, 283, 109-110.
- Davis N. C., Shannon R. C., 1930. « The location of yellow fever virus in infected mosquitoes and the possibility of hereditary transmission », *Am. J. Hyg.*, 11, 335-344.
- Davis N. C., 1933. *Am. J. Trop. Hyg.* 13, 547-554.
- Delaporte F., 1989. *Histoire de la Fièvre Jaune*. Paris, Ed. Payot, 182 p.
- Downs W. G., 1982. « History of epidemiological aspects of Yellow fever », *Yale Jour. Biol. Med.* 55, 179-185.
- Downs W. G., 1982. « The Known and the unknown in Yellow fever ecology and epidemiology », *Ecology of diseases* 1, 2/3, 103-110
- Dutary B. E. and Leduc J. W., 1981. « Transovarial transmission of Y. F. virus by a sylvatic vector *Hg. equinus* », *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 75, 1173.
- Finlay C., 1898. « Los mosquitos considerados como agentes de la transmisión de la fiebre amarilla y de la malaria », *O.C.*, t.II, p. 252.
- 1898. « Experiencia médica de Robert Koch en los trópicos », *O.C.*, t. IV, p. 199-203.
- Frobisher M., Davis N.C., Shannon R.C., 1931. « On the failure of yellow fever virus to persist in a colony of *Aedes aegypti* », *Am. J. Hyg.*, 14, 142-146.
- Germain M., Saluzzo J.-F., Cornet J.-P., Hervé J.-P., Sureau P., Camicas J.-L., Robin Y., Salaün J.-J., Hème G., 1979. « Isolement du virus de la fièvre jaune à partir de la ponte et de larves d'une tique *Amblyomma variegatum* », *C.R. Acad. Sci. Paris (Sér. D)*, 289, 635-637.

- Gillett J.D., Ross R.W., Dick G.W.A., Haddow A.J., Hewitt L.E., 1950. « Experiments to test the possibility of transovarial transmission of yellow fever virus in the mosquito *Aedes (Stegomyia) africanus* Theobald », *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 44, 342-350.
- Kumm H. W., Y.F., 1932. « Transmission experiments with South American bats », *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 26, 207, 1932.
- Le Duc J. W., Suyemoto W., Eldridge B. F., Russel P. K., Barr A. R., 1974. « Ecology of California encephalitis viruses on the Del mar va peninsula », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 24 (1), 124-126.
- Marchoux E., Simond P.L., 1905. « La transmission héréditaire du virus de la F.J. chez les *Stegomyia fasciata* », *C.R. Soc. Biol. (Paris)*, 59, 259,
- Marchoux E., Simond P.L., 1906. « Études sur la F.J. Second mémoire ». *Ann. Inst. Pasteur*, 20, 16-40.
- « Études sur la F.J. Quatrième mémoire ». *Ann. Inst. Pasteur*, 20, 161-205.
- Monath T., 1991. « Yellow fever : Victor, Victoria ? Conqueror, conquest ? Epidemics and research in the last forty years and prospects for the future », *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 45 (1), 1-43.
- Pantuwatana S., Thompson W. H., Watts D. M., Yuill T.M., Hanson R. P., 1974. « Isolation of La Crosse virus from field collected *Aedes triseriatus* larvae », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 23(2), 246-250.
- Philip C. B., 1929. « Possibility of hereditary transmission of yellow fever virus by *Aedes aegypti* ». *J. Exp. Med.*, 50, 703-708.
- Rosen L., Tesh R.B., Lien J.C., Cross J.W., 1978. « Transovarial transmission of Japanese Encephalitis Virus by mosquitoes », *Science*, 199, 909-911.
- Rosen L., Shroyer D.A., Tesh R.B., Freier J.E., Lien J.C., 1983. « Transovarial transmission of dengue viruses by mosquitoes *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* », *Am. J. Trop. Med.*, 32 (5), 1108-1119.
- Smith T., Kilborne F. L., 1893. « Investigations into the nature, causation and prevention of Texas or southern cattle fever », *Bull. Bur. Anim. Ind. U.S. Dep. Agric.*, 1, 1-301.
- Stockes A., Bauer J.H., Hudson N.P., 1928. « Experimental transmission of yellow fever to laboratory animals », *Am. J. Trop. Med.*, 8, 103-164.
- Tesh R., Chaniotis B. N., Johnson K. M., 1972. « Vesicular stomatitis virus (Indiana serotype) : Transovarial transmission by Phlebotomine Sandflies », *Science*, 175, 1477-1479.
- Tesh R., Cornet M., 1981. « The location of San Angelo virus in developing ovaries of transovarially infected *Aedes albopictus* mosquitoes as revealed by fluorescent antibody technique », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 30 (1), 212-218.
- Thompson W. H., Beaty B. J., 1978. « Venereal transmission of La Crosse virus from male to female *Aedes triseriatus* », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 27, 187-196.
- Trapido H. and Galindo P., 1956. « Parasitological reviews. The epidemiology of Y.F. in Middle America », *Exp. Parasitol.*, 5, 285.
- Watts D. M., Pantuwatana S., Defoliart G. R., Yuill T. M., Thompson W. H., 1973. « Transovarial transmission of La Crosse virus (California encephalitis group) in the mosquito *Aedes triseriatus* », *Science*, 182, 1140-1141.
- Watts D. M., Eldridge B. F., 1975. « Transovarial transmission of arboviruses by mosquitoes : a review », *Med. Biol.* 53, 271-278.

**LES SCIENCES HORS D'OCCIDENT
AU XX^E SIÈCLE**

**SÉRIE SOUS LA DIRECTION
DE ROLAND WAAST**



VOLUME 4

MÉDECINES ET SANTÉ

ANNE-MARIE MOULIN
ÉDITEUR SCIENTIFIQUE

CRISTOM
éditions

**LES SCIENCES HORS D'OCCIDENT
AU XX^e SIÈCLE**

20TH CENTURY SCIENCES:
BEYOND THE METROPOLIS

**SÉRIE SOUS LA DIRECTION
DE ROLAND WAAST**

VOLUME 4

MÉDECINES ET SANTÉ
MEDICAL PRACTICES AND HEALTH

ANNE-MARIE MOULIN
ÉDITEUR SCIENTIFIQUE

ORSTOM Éditions

L'INSTITUT FRANÇAIS DE RECHERCHE SCIENTIFIQUE POUR LE DÉVELOPPEMENT EN COOPÉRATION
PARIS 1996