

LES CO-STRUCTURES GÉNÉTIQUES D'UN PARASITE (*SCHISTOSOMA MANSONI*) ET DE SES HÔTES (MAMMIFÈRES ET MOLLUSQUES) DANS LA MANGROVE DULÇAQUICOLE DE GUADELOUPE

Échelles spatiale,
fonctionnelle et coévolutive.

Coordinateurs : Thierry de MEEÛS, CNRS, Génétique et Evolution des Maladies Infectieuses (GEMI), UMR CNRS-IRD 2724, Centre IRD de Montpellier, 911 Avenue Agropolis, B.P. 64501, 34394 Montpellier Cedex 5, tél: 33 (0)4 67 41 63 10, fax: 33 (0)4 67 41 62 99, courriel: demeeus@mpl.ird.fr

André THÉRON, CNRS, Centre de Biologie et d'Ecologie Tropicale et Méditerranéenne, Laboratoire de Parasitologie Fonctionnelle et Evolutive, UMR 5555 CNRS-UP, Université de Perpignan, 52 avenue Paul Alduy, 66860 Perpignan Cedex, tél : 04 68 66 21 80, fax: 04 68 50 36 86, Courriel: theron@univ-perp.fr,

Autres participants : Franck Prugnotte, Patrick Durand, Damien Caillaud, Marc Choisy, Denis Roze, Philippe Jarne, Roula Jabbour-Zahad, Sandrine Alonso (CNRS), Jean-Pierre Pointier (EPHE), Jérôme Boissier (Université de Perpignan)

Mots clés : Co-structures génétiques, parasitisme, schistosomes, rats, mollusques.

Rappel du Contexte

Les objectifs de notre projet concernaient l'analyse des relations entre échelle spatiale, structure géographique, échelles fonctionnelles (stades adultes et larvaires, reproduction sexuée et clonalité, ...) et la diversité génétique dans et entre populations d'un système biologique hôte-parasite complexe de l'arrière-mangrove de la Grande Terre en Guadeloupe (figure 1). Ce milieu particulier héberge les sites de transmission du ver parasite *Schistosoma mansoni* agent de la bilharziose intestinale chez l'homme et chez différentes espèces de rongeurs sauvages. En Guadeloupe, le rat noir (*Rattus rattus*) fortement infesté joue le rôle d'hôte réservoir où a lieu la reproduction sexuée du parasite. Une forte reproduction asexuée a lieu chez l'hôte intermédiaire, un escargot d'eau douce (*Biomphalaria glabrata*).

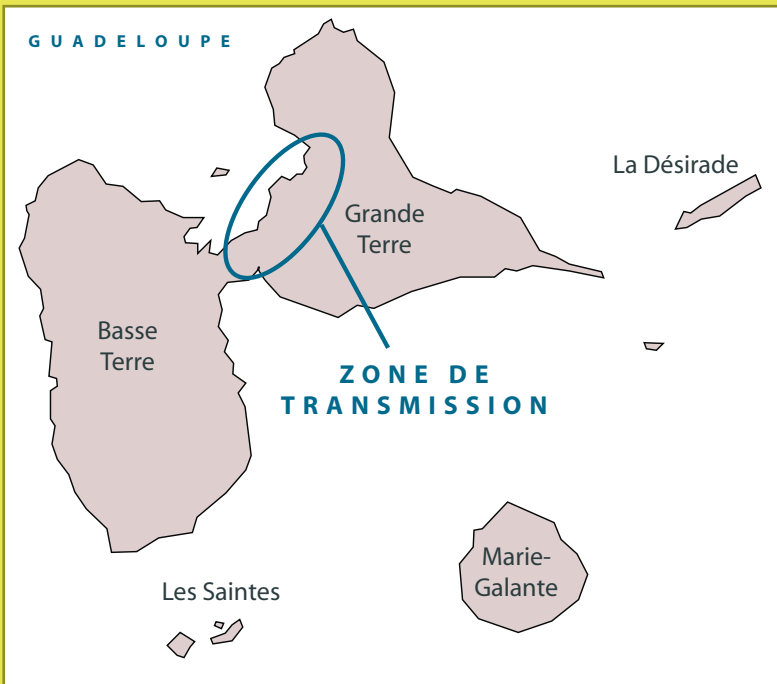
Afin de mieux comprendre le fonctionnement de ces populations en interaction nous avons cherché à répondre aux questions suivantes.

- Les croisements entre mâles et femelles parasites se font-ils au hasard?
- Quelles sont les conséquences génétiques de la clonalité du parasite?
- Comment les structures génétiques des différents acteurs du cycle (schistosome, rat, mollusque) sont elles corrélées?
- Les parasites ou les hôtes sont-ils localement mieux ou moins bien adaptés à leurs hôtes ou parasites locaux (adaptation locale)?

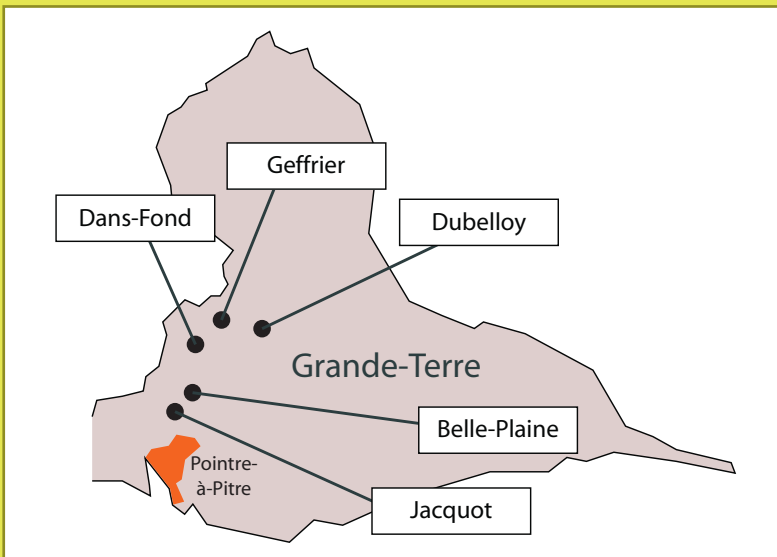
Enfin, cette étude devait apporter des outils utiles pour l'estimation des risques des populations humaines exposées. Les résultats obtenus offrent surtout des bases solides applicables à l'étude des autres foyers de cette maladie où *S. mansoni* représente un risque sanitaire important, particulièrement en zones tropicales d'Afrique et d'Amérique du sud.

Figure 1: Site d'étude (région et localisation des sites en Guadeloupe)

Région d'étude



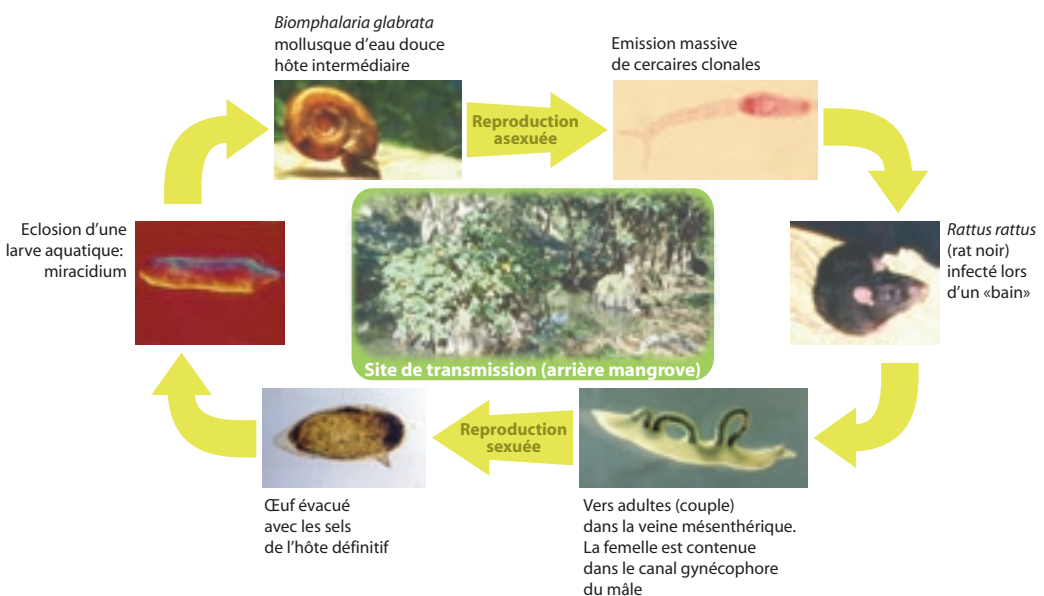
Localisation des sites échantillonnés



Résultats

Le régime de reproduction peut avoir de fortes répercussions sur la distribution de l'information génétique entre individus d'une même population et peut influencer par là-même la dynamique du maintien de la diversité génétique dans ces populations. Etant donnée la structure sexe-spécifique de la répartition de l'information génétique que nous avons déjà mise en évidence ainsi que l'existence d'excès en hétérozygotes (Prugnolle *et al.*, 2002), il nous a semblé important de vérifier les modalités de formation des couples chez ce ver parasite. Chez les schistosomes adultes, les mâles et les femelles sont intimement appariés (figure 2). Cette particularité nous a permis de récupérer des couples dans différentes infra-populations (parasites contenus dans un hôte) et de tester la manière dont les individus s'apparient en relation avec leur degré d'apparentement, mesuré à l'aide des marqueurs microsatellites. Cette analyse montre clairement qu'il n'existe aucune tendance d'appariement particulier entre les femelles et les mâles de *S. mansoni*. Les couples se forment donc au hasard chez cette espèce (pangamie) (Prugnolle *et al.*, 2004a). Le fait que les femelles et les mâles de *S. mansoni* trouvés dans un même rat sont génétiquement différenciés et que chaque rat est infesté par une quantité et une diversité de schistosomes très importantes (Théron *et al.*, 2004), rend probablement inutile une sélection de l'évitement entre partenaires sexuels apparentés.

Figure 2 : Le cycle du parasite et ses deux hôtes



Une cause alternative au régime de reproduction pour expliquer les excès d'hétérozygotes observés dans les populations naturelles de *S. mansoni* réside dans des causes sélectives. Dans ce cas la survie et la fécondité des individus serait augmentée par leur niveau d'hétérozygotie. La phase clonale (figure 2) qui précède le stade adulte permet de récupérer des individus identiques génétiquement (issus d'un même clone). A l'aide d'une procédure d'analyse statistique mise au point à cette occasion (élaboration et programmation du test et du logiciel ClonalityV1 en 2004 Prugnolle *et al.* 2004b) nous avons montré que pour les schistosomes femelles au moins, il existe une corrélation positive et hautement significative entre succès d'un clone et son hétérozygotie (Prugnolle *et al.*, 2004b).

Sachant qu'il existe une phase de clonalité intense avant l'infection du rat (figure 2), nous avons démontré, à l'aide d'un modèle mathématique, que la clonalité, associée à de fortes variances dans le succès clonal, suffit à générer des excès d'hétérozygotes ainsi qu'une structure génétique sexe-spécifique. Par ailleurs, nous montrons que ceci ne permet pas d'expliquer entièrement nos observations en populations naturelles (Prugnolle *et al.*, 2005a).

Afin de mieux comprendre les interactions coévolutives entre un parasite et ses hôtes il est indispensable de connaître la structure des populations de chacun des acteurs du cycle parasitaire ainsi que les flux de dispersion échangés entre populations pour chacun d'entre eux. C'est ce que nous avons recherché dans le système schistosomes, rats, mollusques dans l'arrière-mangrove guadeloupéenne, à l'aide du même type de marqueurs (microsatellites) pour chacune des trois espèces. L'analyse des résultats révèle qu'à l'échelle de la région des sites de transmission (figure 1), il existe une forte différenciation génétique à l'intérieur de chaque site, tant pour les hôtes que pour les parasites, ce qui suggère de faibles flux de migrants entre sites pour chaque espèce. Pour les mollusques, le principal facteur responsable de cette différenciation est la distance géographique. Par contre, ni le rat ni les schistosomes ne montrent une telle différenciation entre sites. Il existe donc chez ces derniers des événements rares de dispersion à longue distance. Néanmoins, une corrélation très significative relie l'apparement entre rats (estimé à l'aide de leur génotype aux microsatellites) et la distance génétique entre les infra-populations de schistosomes qu'ils abritent, et ce quel que soit leur site de capture. Ceci signifie que si deux rats sont proches génétiquement (et donc vraisemblablement apparentés), les schistosomes qu'ils portent seront également proches génétiquement. L'individu hôte définitif (ici le rat) est donc bien le propagateur principal de la bilharziose, bien plus en tous les cas que le mollusque. Les niveaux de divergences génétiques entre sites sont très supérieurs chez les schistosomes par

rapport à ceux rencontrés chez les rats. Ceci témoignerait d'une dispersion des schistosomes plus faible que celle des hôtes vertébrés (Prugnonne *et al.*, 2005b).

En confrontant des mollusques issus de différents sites à des parasites du même site qu'eux ou d'un autre site nous montrons que les parasites n'infestent pas mieux les mollusques prélevés dans la même population qu'eux et que les mollusques ne résistent pas mieux aux schistosomes échantillonnés dans le même site qu'eux. Ceci signifie qu'il n'y a aucune adaptation locale ni des hôtes ni des parasites. Par contre, les schistosomes de certains sites sont significativement plus infectants que ceux d'autres sites et les mollusques de certains sites sont plus réfractaires aux parasites que les autres. Le schéma de dispersion des mollusques ne présente rien en commun avec ce que présentent les schistosomes, laissant peu de place à des phénomènes coévolutifs cohérents entre l'hôte et son parasite. Le succès d'installation local de schistosomes n'est donc pas prévisible (Prugnonne *et al.*, 2006).

Nous avons aussi recherché si, chez les schistosomes, la variabilité des parasites ne pouvait pas être en partie expliquée par le sexe du rat chez lequel on les rencontre. En effet les schistosomes présents dans les rats mâles sont génétiquement plus diversifiés que ceux trouvés dans les rats femelles. Une des interprétations les plus plausibles concerne le biais de dispersion sexe-spécifique des rats. Les rats mâles, semblent en effet présenter une dispersion plus large à l'échelle régionale et peuvent recruter des schistosomes plus diversifiés que les rats femelles (structure génétique sexe-spécifique des rats). L'immunologie différentielle des sexes constitue une autre piste d'interprétation. Quelles qu'en soient les causes, ce phénomène montre clairement le rôle différentiel joué par les femelles et les mâles vertébrés dans la dynamique et la génétique des populations des schistosomes et donc dans l'épidémiologie de cet agent infectieux ainsi que dans les potentialités coévolutives de ce système complexe (Caillaud *et al.*, 2006).

Conclusions et perspectives

Malgré un cycle de vie contraignant favorisant l'érosion de la diversité génétique, les populations de ce parasite conservent un degré de diversité génétique important grâce au couplage entre croisements au hasard des adultes, à une différenciation génétique entre mâles et femelles parasites d'un même hôte, au succès des clones les plus hétérozygotes, à la sélection diversifiante par chacun des deux hôtes (mollusque et rat), à une structuration géographique très prononcée couplée à des dynamiques du parasite différente entre femelles et mâles de l'hôte vertébré. Ces éléments permettent d'envisager une meilleure conservation des ressources génétiques chez ce parasite qui pourrait lui donner un avantage dans la course aux armements entre lui et ses hôtes (y compris dans le cadre de campagnes de traitements et de vaccination). C'est l'hôte vertébré le principal réservoir et c'est aussi lui qui dissémine la maladie. C'est donc sur lui que devraient idéalement se concentrer les efforts de lutte intégrée. Il n'existe apparemment aucune adaptation locale ni des hôtes ni des parasites vis-à-vis des partenaires locaux. La structuration très forte des parasites suggère cependant des capacités dispersives limitées de ce parasite, rendant la recolonisation de sites assainis peu probable. Nous restons dans l'inconnu en ce qui concerne les cas de possibles infections humaines en arrière-mangrove. Au vu de l'importance de l'infection des rats dans cette zone, ce risque est réel, même si nos travaux tendent pour l'instant à montrer que, s'il a lieu, le processus de réinstallation des foyers humains sera lent, s'il jamais il a lieu.

Des études portant sur la variation géographique de la réponse immunitaire des rats en fonction du site d'origine des schistosomes, la variation temporelle de la structure génétique des schistosomes, la structuration des stades larvaires du parasite, la fécondité et l'apparentement des femelles parasites d'un même rat, l'âge et le sexe des rats et l'infestation expérimentale de souris par des souches différentes de schistosomes de sexes différents permettraient de répondre aux nombreuses questions qui restent en suspens sur le mode de fonctionnement des populations de ce parasite en Guadeloupe ainsi que dans le reste du monde tropical où il représente un risque sanitaire important.

Principales références bibliographiques

Caillaud D., de Meeûs T., Durand P., Théron A., Prugnolle F., 2006. Host sex and parasite genetic diversity. In Press in *Microbes and Infection*.

Prugnolle F., De Meeûs T., Durand P., Sire C., Théron A., 2002. Sex Specific genetic structure in *Schistosoma mansoni*: evolutionary and epidemiological implications. *Molecular Ecology*, 11 : 1231-1238.

Prugnolle F., Théron A., Durand P., De Meeûs T., 2004a. Test of pan-gamy by genetic analysis of *Schistosoma mansoni* pairs within its natural murine host in Guadeloupe. *Journal of Parasitology*, 90 : 507-509.

Prugnolle F., Choisy M., Théron A., Durand P., De Meeûs T. 2004b. Sex-specific correlation between heterozygosity and clone size in the trematode *Schistosoma mansoni*. *Molecular Ecology*, 13 : 2859-2864.

Prugnolle F., Roze D., Théron A., De Meeûs T., 2005a. f-statistics under alternation of sexual and asexual reproduction: a model and data from schistosomes. *Molecular Ecology*, 14 : 1355-1365.

Prugnolle F., Théron A., Pointier J. P., Jabbour-Zahad R., Jarne P., Durand P., De Meeûs T., 2005b. Dispersal in a parasitic worm and its two hosts and its consequence for local adaptation. *Evolution*, 59 : 296-303.

Prugnolle F., De Meeûs T., Pointier J.P., Durand P., Rognon A., Théron A., 2006. Geographical variations in infectivity and susceptibility in the host-parasite system *Schistosoma mansoni* / *Biomphalaria glabrata* : no evidence for local adaptation. In press in *Parasitology*.

Théron A., Sire C., Rognon A., Prugnolle F., Durand P., 2004. Molecular ecology of *Schistosoma mansoni* transmission inferred from the genetic composition of larval and adult infrapopulations within intermediate and definitive hosts. *Parasitology*, 129 : 571-585.