

Implication des rongeurs dans la transmission et l'hybridation des schistosomes au Sénégal : des marqueurs du risque sanitaire ?

Présenté par:

Julien Kincaid-Smith

Collègues CBGP: L. Granjon, M. Kane, Y. Niang, C. Tatard, P. Gauthier, C. Brouat

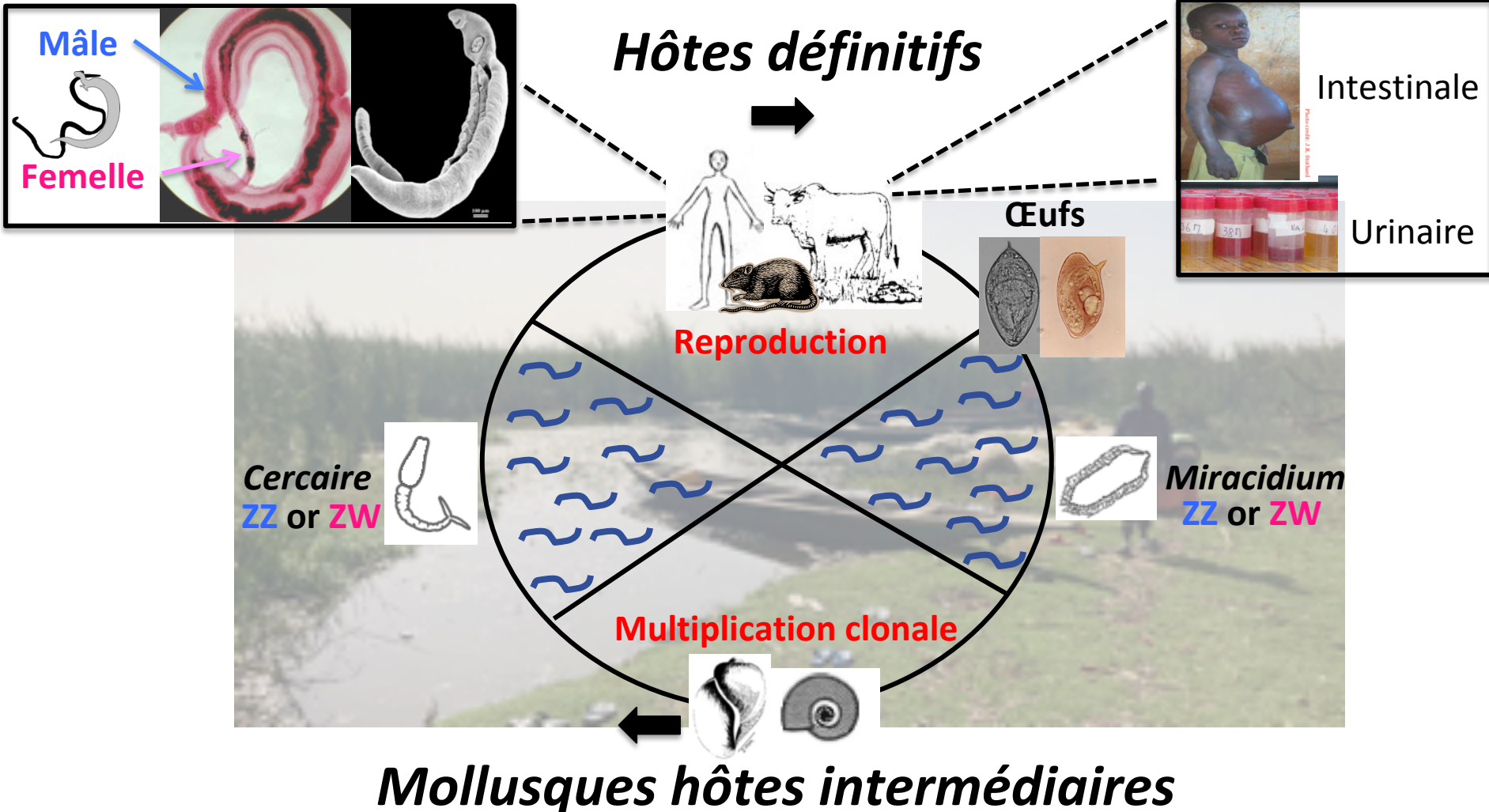
Partenaire France : IHPE-UPVD – O. Rey, J. Boissier (ANR HySWARM)

Partenaire Sénégal : UMR VITROME - JEAI ESBILH-SEN – B. Senghor

Les schistosomes: agents des schistosomiases - bilharzioses

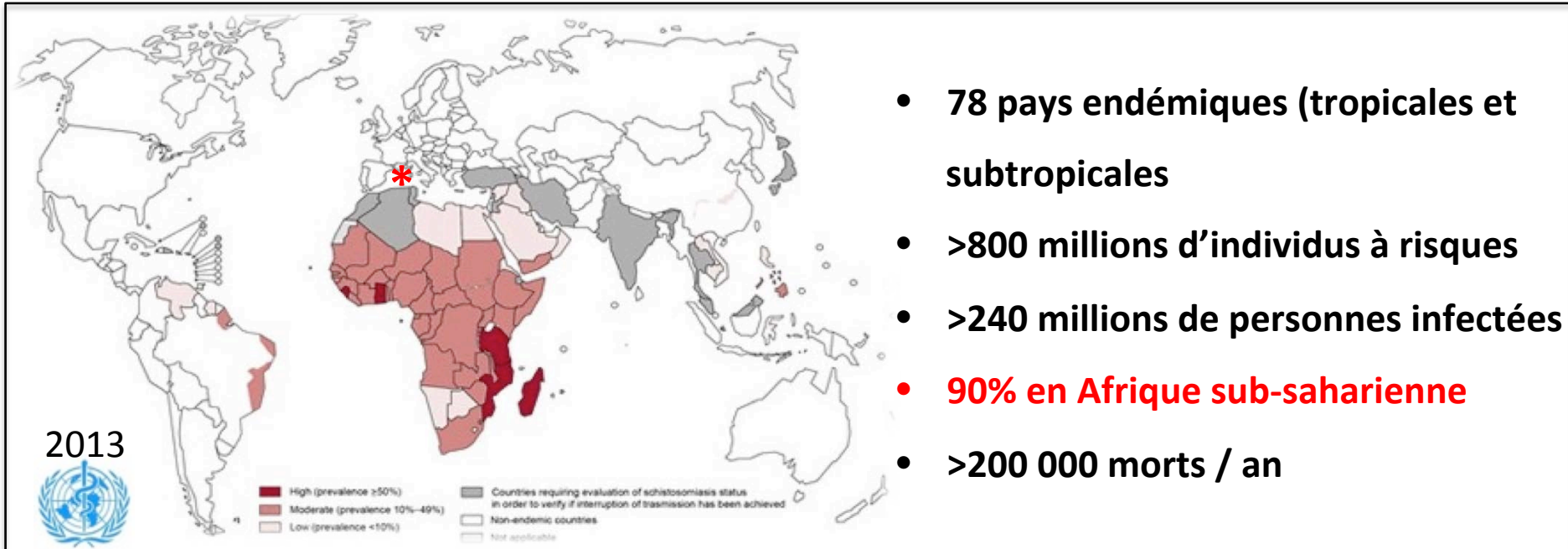
Phylum **Plathelminthes**, Classe **Trématodes**

Schistosoma sp : 23 espèces qui infectent les humains, les animaux, zoonotique



Les schistosomiases: un problème de santé publique

2nd maladie parasitaire humaine



* 2014: émergence **schistosomiase urogénitale** en **CORSE** !



>120 cas autochtones

Boissier et al. 2015




Corse:
Rivière du
Cavu




Des hybrides importés du Sénégal vers la Corse

Caractérisation génétique et génomique



S. haematobium
urogénitale

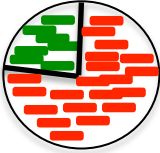
X

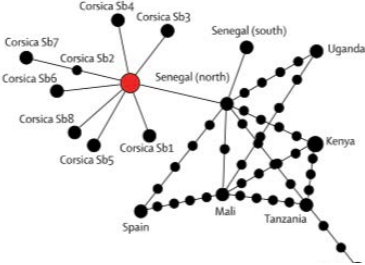


S. bovis
intestinale

Hybrides

ITS (*S. h*) et COX (*S. b*)
Introgression génomique

23%

77%



Boissier,...,Kincaid-Smith,... et *al.* 2016
Kincaid-Smith,... et *al.* 2018

Origine sénégalaise



Modification des traits d'histoire de vie au cours de l'hybridation et analyse des mécanismes moléculaires sous-jacents chez les parasites plathelminthes du genre *Schistosoma*

Julien Kincaid Smith

- Vigueur hybride :**
- Virulence
 - Spectre d'hôte
 - Hôtes réservoirs
 - Capacité invasive

Kincaid-Smith,... et *al.* 2021
Rey,... Kincaid-Smith et *al.* 2021
Oleaga,..., Kincaid-Smith et *al.* 2019
Kincaid-Smith et *al.* 2017

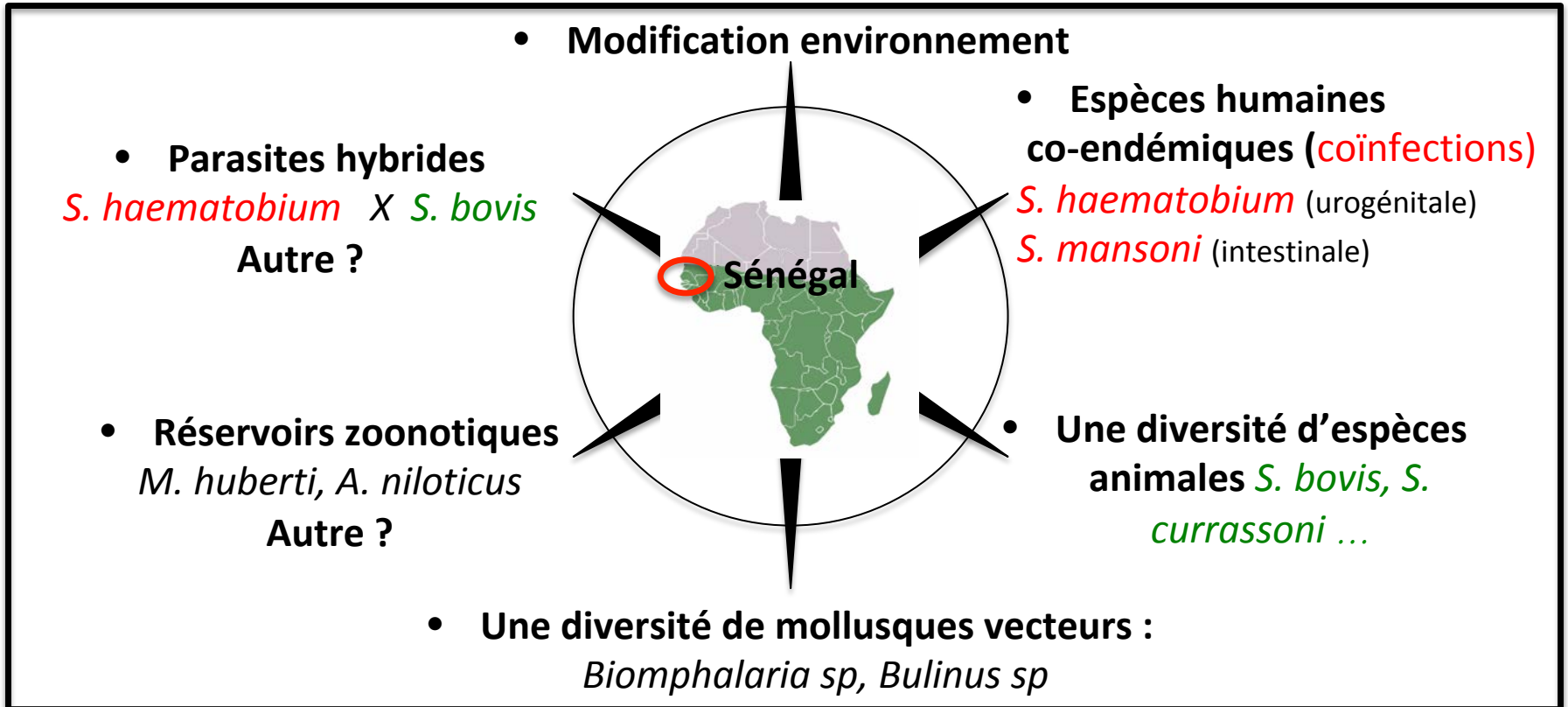
Identification au Sénégal

Tine Huyse et al. 2009
Bonnie L. Webster et al. 2013

**Maintenant au cœur de
la recherche
schisto**

Sénégal: une situation épidémiologique complexe

Dynamiques de transmission hôtes-parasites mal comprises
Risques sanitaires difficiles à inférer localement



Système multi-hôtes, multi-parasites

Implications gestion et contrôle de la maladie

Besoin de méthodes résolutive à des échelles spatiales fines

Rongeurs et transmission des schistosomiasés au Sénégal

Duplantier et Sène 90-2000 : (Richard-Toll)
S. mansoni chez *M. huberti* et *A. niloticus*

5%

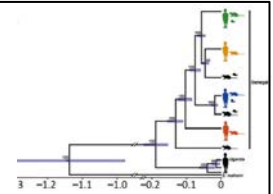
Catalano et al. 2018: bassin du fleuve Sénégal
S. mansoni
S. haematobium, *S. bovis* (+1 hybride)
M. huberti et *A. niloticus*

Jusqu'à 52.6%

Forte augmentation
des prévalences

Seuls hôtes porteurs à la fois de parasites infectant les humains et d'autres animaux (bétail)

Catalano et al. 2020
S. mansoni: génotypiquement identique (humains, rongeurs, mollusques)
(ITS, 12SrRNA, *cox1*, *cox3* et NADH)



Les hypothèses

Rongeurs jouent un rôle:

- i) d'amplificateur de la transmission des schistosomiasés vers les populations humaines
- ii) de hubs biotiques où différentes espèces peuvent se rencontrer et s'hybrider pour produire des hybrides zoonotiques

Objectifs



1) Confirmer l'hypothèse de hubs biotiques et d'amplificateurs de la transmission par les rongeurs (hôtes réservoirs)

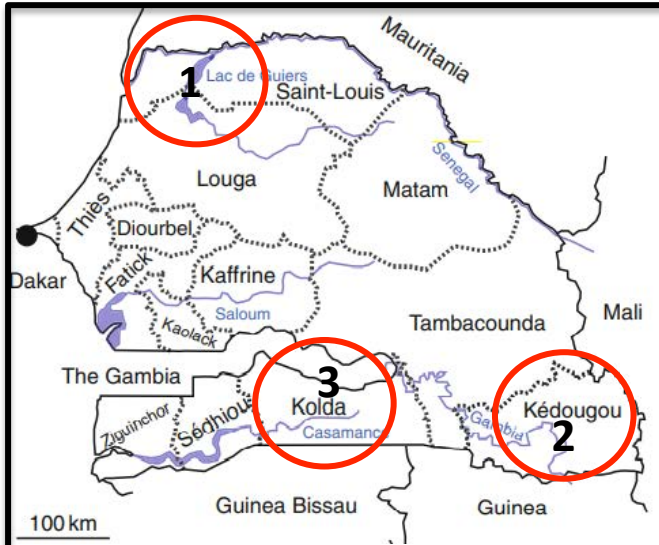
2) Déterminer si les populations de rongeurs pourraient être utilisées comme des indicateurs du risque sanitaire locale

Informations pour :

Optimiser les stratégies pour le contrôle et l'élimination des schistosomiasés (OMS)
Adopter des approches « **locales** » et « **One Health** » pour maximiser l'impact des futures interventions publiques

Zones d'études

Deux zones endémiques au Sénégal (diversité d'habitats et d'hôtes potentiels)



1) Lac de Guiers

1) Foyers connus
Rongeurs
Homme
Bétail
S. m - *S. h* - *S. b*
et hybrides

⇒ Zone d'étude principale



2) Kédougou (Fleuve Gambie)



3) Kolda (Fleuve Casamance)

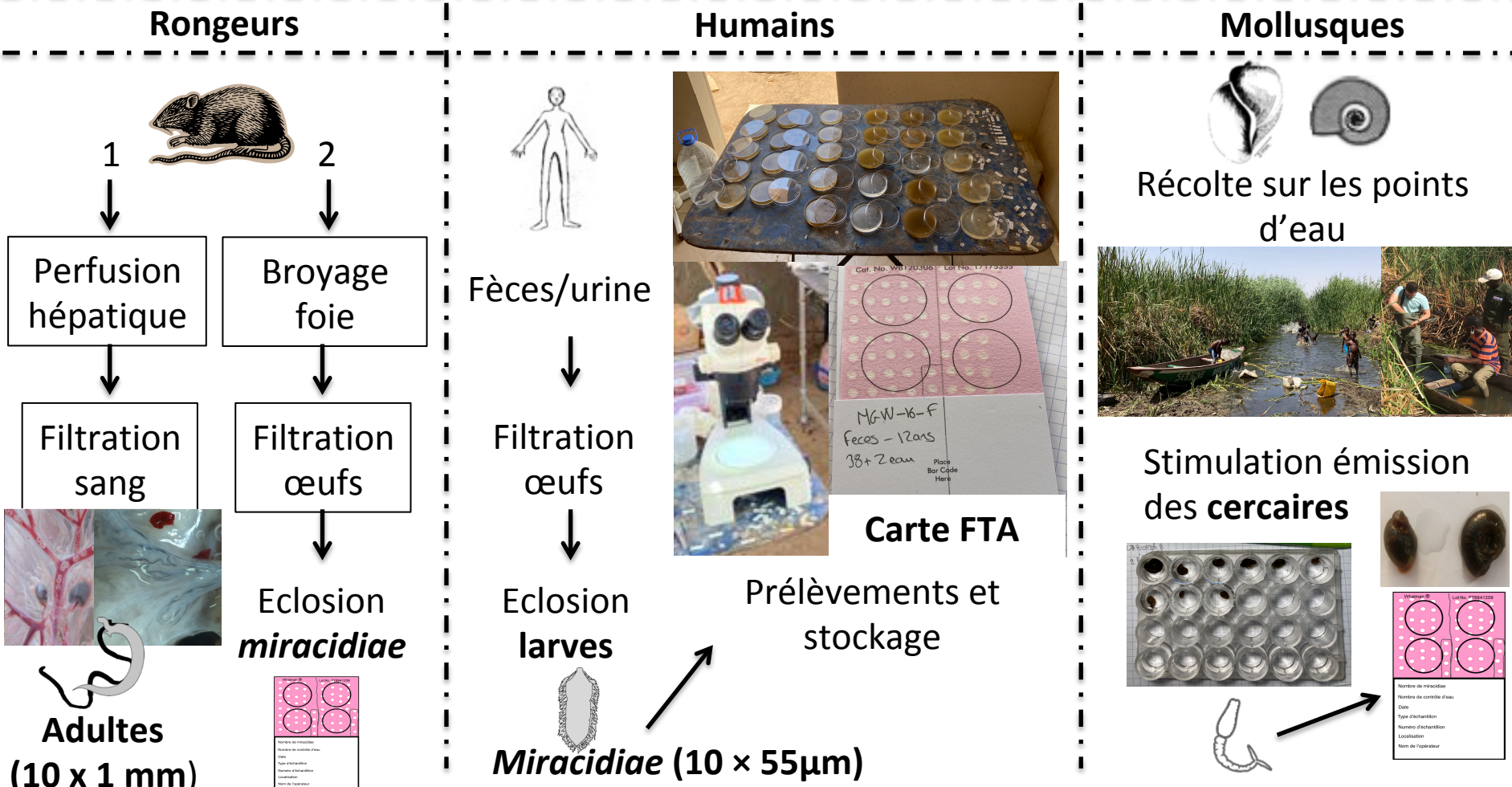
2- 3) Foyers connus : Homme -
bétail
S. m - *S. h* - *S. b*
hybrides
Distribution de *R. rattus*

⇒ Zone de prospection

Méthodes

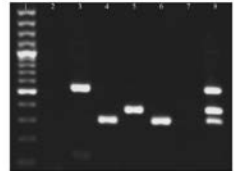
- Echantillonnage et diagnostique parasitologique**

- Récupération des parasites sur rongeurs, humains, mollusques (divers stades)
- Identification des espèces réservoirs
- Quantification (prévalence/intensité)



Méthodes

- Echantillonnage et diagnostique parasitologique
 - Récupération des parasites sur rongeurs, humains, mollusques
 - Identification des espèces réservoirs
 - Quantification (prévalence/intensité)
- Caractérisation moléculaire des populations (*miracidia* – cercaires – adultes)
 - **Génétique:** (Barcoding Cox-ITS) = RD-PCR
Identification des espèces/hybrides
- Dynamique spatiale des infections - (Lac de Guiers)
 - **Génomique des pops** (RADseq): structures et différenciations des pops de schistosomes chez les rongeurs/humains à une échelle locales



Résultats

Lac de Guiers :



Point d'accès au lac
Typha et *Phragmites*

Jardins
de culture

Canaux d'irrigation



Échelle locale

✓ **Rongeurs:** 161 captures / 855 pièges (18.8%)
A. niloticus, *M. huberti*, *C. viaria*

★ Infections schisto: **1/27: (3,7%)** **GKG - 2/12: (16,6%)** **Gueo (1,9%)**

✓ **Humains:** (n = 48: 18 garçons et 30 filles de 5 à 13 ans)

★ **GKG:** n= 25 : **20 selles + 3 urines positives** (coinfections) **(80%)**

★ **MGW:** n= 23 : **16 selles + 3 urines positives** (coinfections) **(70%)**

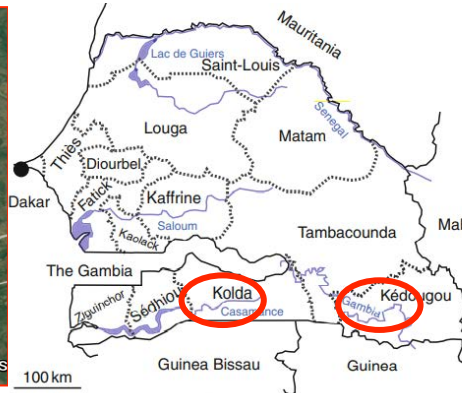
✓ **Mollusques:** n = 216

B. pfeifferi (intestinale) : n = 88 = Guéo: **7/22 (32%)**

B. truncatus et *B. globosus* : (**urogénitale**) n = 128 (0 positif)

Résultats

Kolda (4 sites)



Kédougou (4 sites)



Rongeurs: 38 captures / pièges 285 (13.3%)

Mastomys erythroleucus (28)
Praomys rostratus (4)
Praomys daltoni (4)
Arvicanthis ansorgei (2)
Crocidura sp (1)
Taterillus gracilis (1)

Pas de schisto

Rongeurs: 39 captures / 280 pièges (13.9%)

Arvicanthis ansorgei (26)
Mastomys erythroleucus (6)
Praomys daltoni (4)
Mastomys natalensis (2)
Crocidura olivieri (1)

Pas de schisto

Conclusion préliminaire et suite du projet

- ✓ Rendement de capture globalement bon (forte variabilité en fonction des sites)
- ✓ Diversité d'habitats / rongeurs intéressante - **11 espèces** - **pas de *R. rattus***

✓ **Très peu de rongeurs infectés (n=3)**

⇒ Forte **dynamique spatio-temporelle** des infections chez les rongeurs

⇒ **Turn-over des rongeurs**

⇒ **Saison sèche** peu propice aux infections

Mission Terrain-Sénégal après la saison des pluies (mi-Novembre à mi-décembre)

La suite:

- ✓ Caractérisation moléculaire (Cox-ITS)
- ✓ Mise au point RADseq (souche de labo)
- Pré-amplification Génomphi v2 ou v3
- Banque RADtag
- Séquençage MiSeq

Les perspectives:

- ✓ Dynamique temporelle des pops (hôtes-parasites)
 - CMR sur lignes de piégeage
 - Echantillonnage non invasif

Merci !

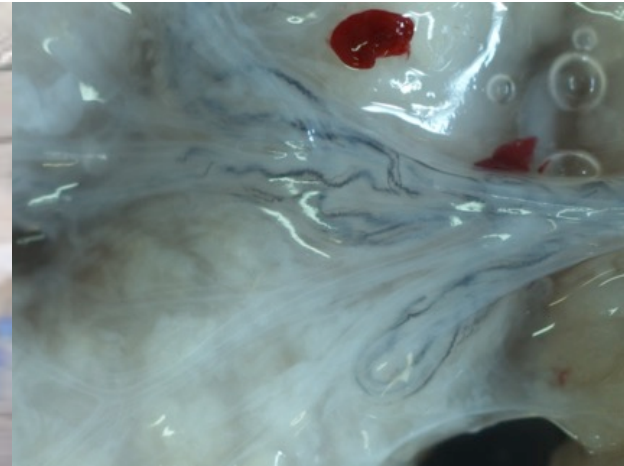


Zone	Localité	Nb nuits.pièges	Nb captures	Espèces
Lac de Guiers Nord-est	Mbane	260	65	<i>A. niloticus</i> (45), <i>M. huberti</i> (13), <i>Crocidura cf viaria</i> (7)
	Temey	120	11	<i>A. niloticus</i> (5), <i>M. huberti</i> (5), <i>Crocidura cf viaria</i> (1)
Lac de Guiers sud-ouest	Gankette Guaint	150	27	<i>M. huberti</i> (26) <i>A. niloticus</i> (1)
	Mérina Guewel	145	33	<i>M. huberti</i> (25) <i>A. niloticus</i> (8)
	Keur Momar Sarr	60	13	<i>M. huberti</i> (12) <i>A. niloticus</i> (1)
	Guéou	120	12	<i>M. huberti</i> (12)
Kédougou	Kédougou - bord Gambie	92	1	<i>A. ansorgei</i> (1)
	Kédougou - maisons (extrémité quartier Dandé Mayo)	18	3	<i>M. natalensis</i> (2) <i>C. olivieri</i> (1)
	Kédougou - mare Dalaba	60	30	<i>A. ansorgei</i> (25) <i>M. erythroleucus</i> (5)
	Samécouta - bord Gambie	60	3	<i>P. daltoni</i> (2) <i>M. erythroleucus</i> (1)
	Natia - marigot	50	2	<i>P. daltoni</i> (2)
Kolda	Dioulacoulon - jardins / marigot	60	13	<i>M. erythroleucus</i> (13)
	Sare Sara - jardins/marigot	70	4	<i>M. erythroleucus</i> (3) <i>A. ansorgei</i> (1)
	Sare Sara - forêt/marigot	70	7	<i>P. rostratus</i> (4) <i>P. daltoni</i> (2) <i>Crocidura sp.</i> (1)
	Sare Madiou - bord Casamance	25	0	
	Sidéré - jardins/Casamance	60	14	<i>M. erythroleucus</i> (12) <i>A. ansorgei</i> (1) <i>T. gracilis</i> (1)
TOTAL		1420	238	<i>A. niloticus</i> (60) <i>A. ansorgei</i> (28) <i>M. huberti</i> (93) <i>M. erythroleucus</i> (34) <i>M. natalensis</i> (2) <i>P. daltoni</i> (6) <i>P. rostratus</i> (4) <i>T. gracilis</i> (1) <i>C. olivieri</i> (1) <i>Crocidura cf. viaria</i> (8) <i>Crocidura sp.</i> (1)

Dissection et perfusion hépatique

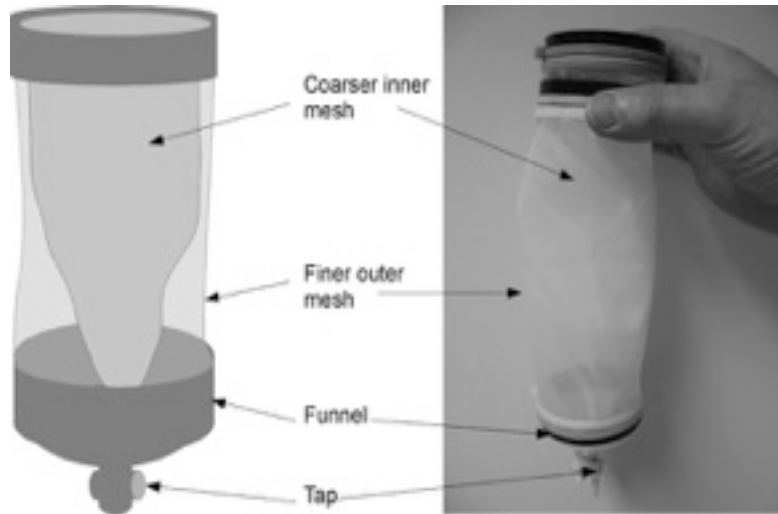


Perfusion



Vers adultes

Filtration des urines / fèces et éclosion des *miracidia* pour dépôt sur carte FTA



Entonnoir de Pitchford **“Pitchford Funnel”**

Maille interne: 200 μ m

Maille externe 38-40 μ m

Tamis métalliques de maillage décroissant
(425, 180, 106 et 45 μ m)

Séquençage et analyse du niveau d'introggression génomique

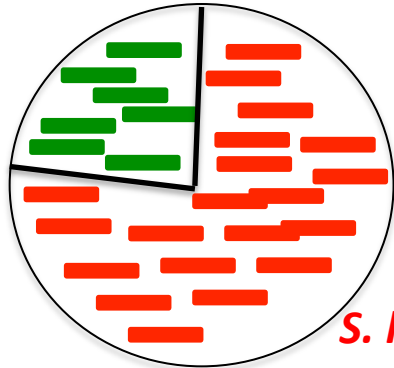
Composition génomique des hybrides Corse

Génomes concaténés de *S. bovis* & *S. haematobium*



Alignement des lectures de séquençage

S. bovis
23.1%



S. haematobium
76.9%

Admixture complexe de gènes parentaux

Mitochondrie: *S. bovis* (croisement initial)

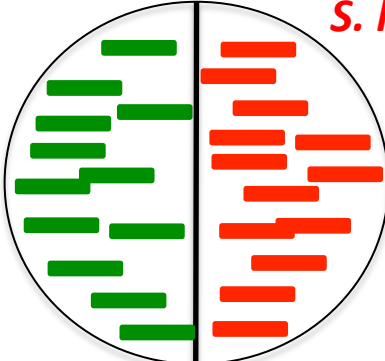
Composition génomique des hybrides F1 = (♀ *S. b* X ♂ *S. h*)

Génomes concaténés de *S. bovis* & *S. haematobium*



Alignement des lectures de séquençage

S. bovis
50.8%



S. haematobium
49.2%

Moitié de chaque génome parental

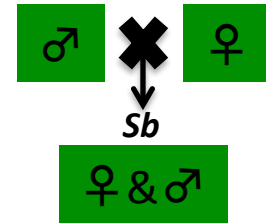
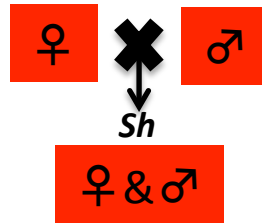
Mitochondrie: *S. bovis* = sens du croisement

Protocole d'évolution expérimentale

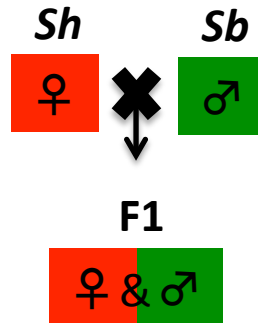
S. haematobium (*Sh*)

S. bovis (*Sb*)

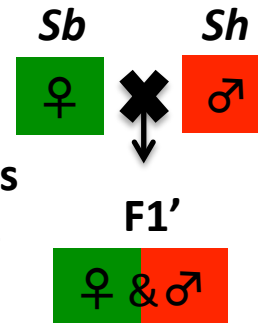
Espèces parentales
(consanguines)



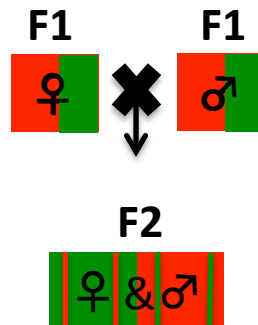
Hybrides de 1^{ère}
génération



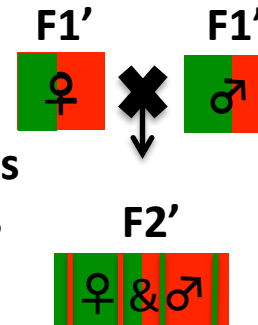
Croisements
réciproques



Hybrides de 2^{nde}
génération



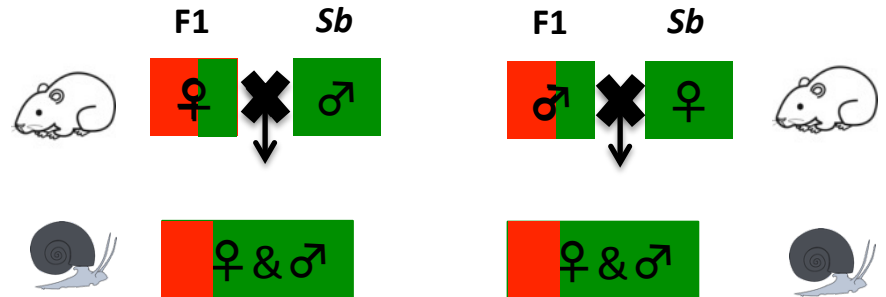
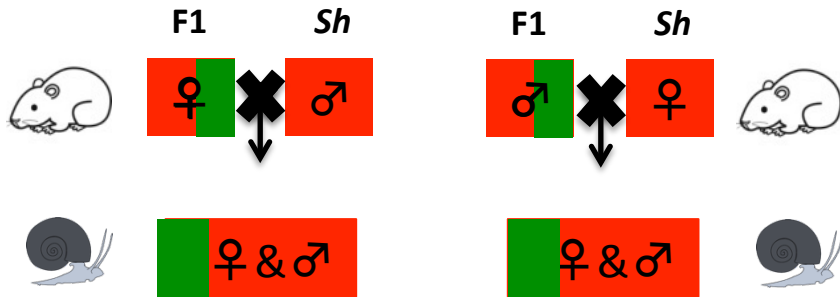
Croisements
réciproques



Rétrocroisements

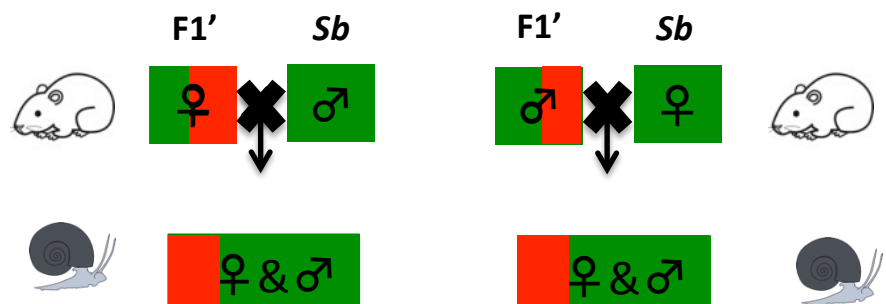
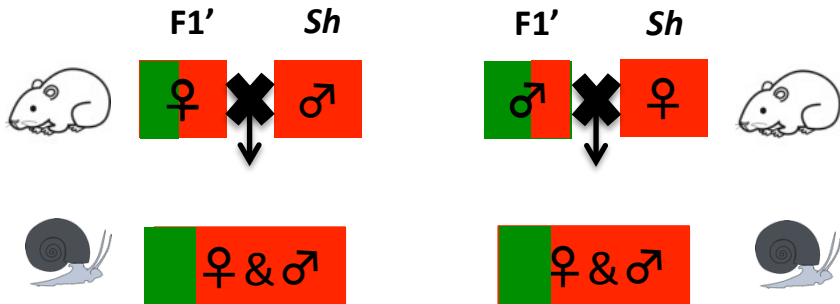
Hybrides de 1^{ère} génération
rétrocroisés avec *S. haematobium*

Hybrides de 1^{ère} génération
rétrocroisés avec *S. bovis*



Rétrocroisements 1a et 1b

Rétrocroisements 3a et 3b



Rétrocroisements 2a et 2b

Rétrocroisements 4a et 4b

Lignées obtenues

15 lignées de parasites à caractériser au niveau des traits d'histoire de vie

S. haematobium

S. bovis



F1

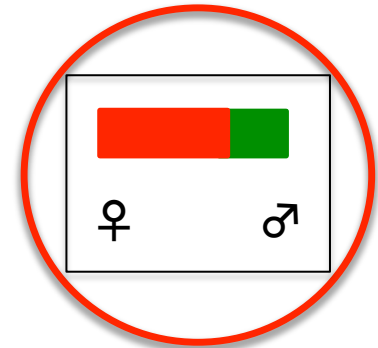
F1'



F2

F2'

Comparaison avec les hybrides de Corse



Rétrocroisements avec *S. haematobium*



♀ F1 x ♂ sh

♂ F1 x ♀ sh



♀ F1' x ♂ sh

♂ F1' x ♀ sh

Rétrocroisements avec *S. bovis*



♀ F1 x ♂ sb

♂ F1 x ♀ sb

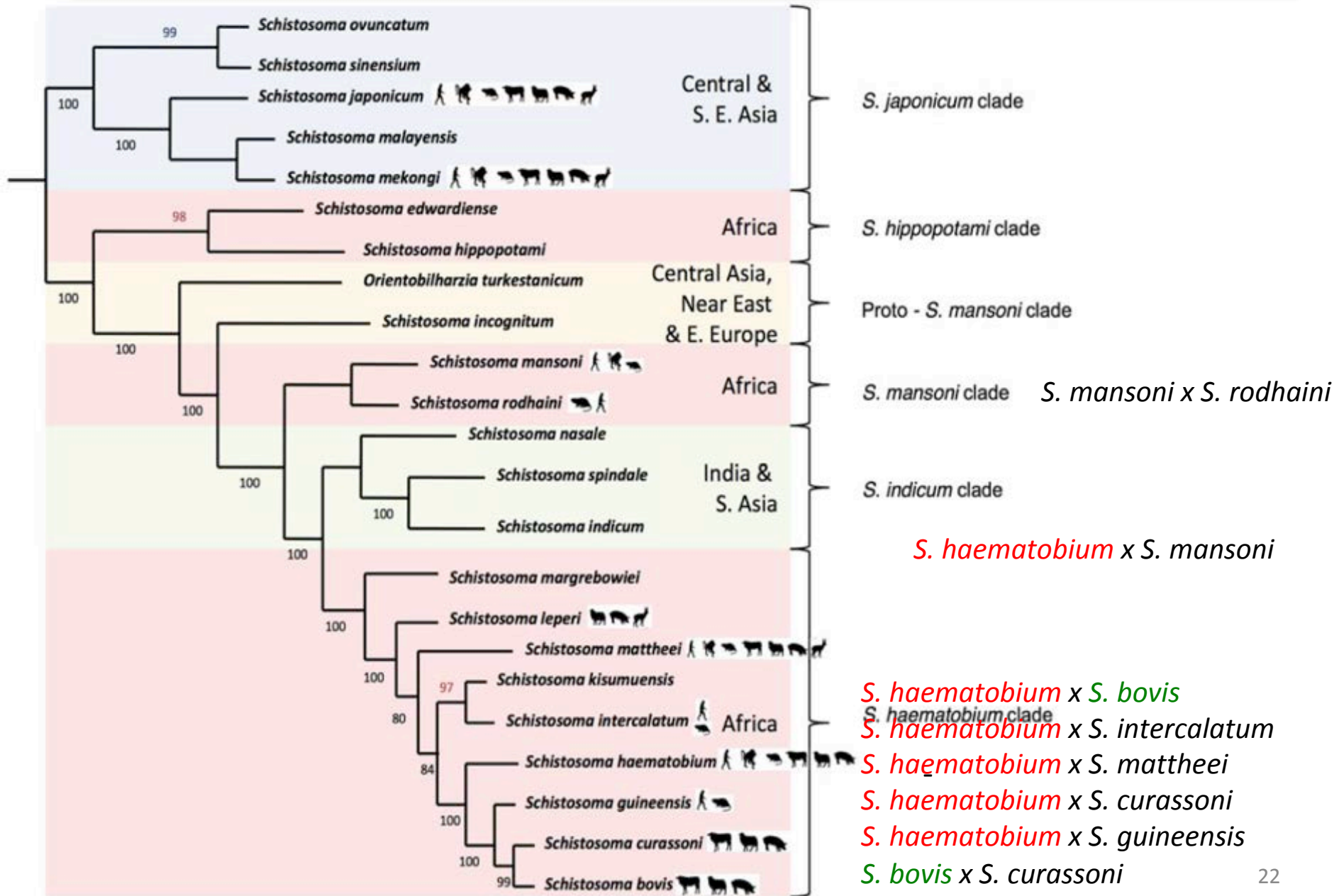


♀ F1' x ♂ sb

♂ F1' x ♀ sb

Hybrids in the schistosoma genus

Leger et al.



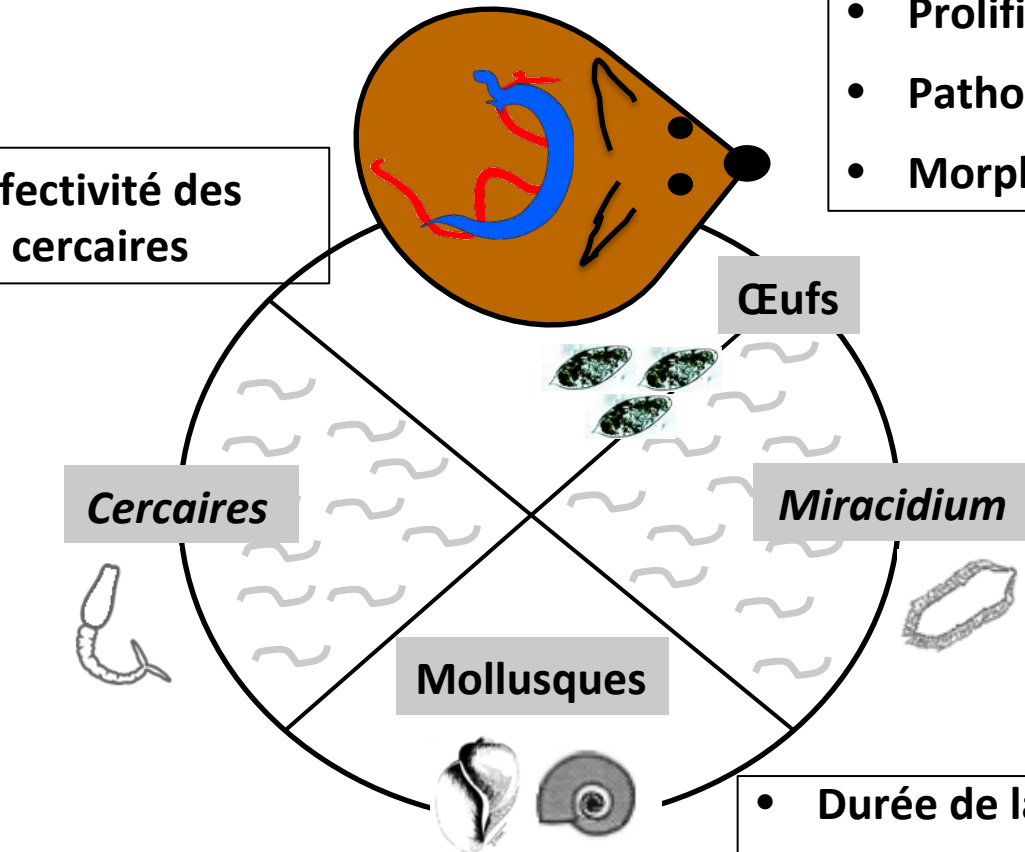
Analyse des traits d'histoire de vie

Hôte définitif vertébré

Hamster contenant
les vers adultes

- Prolificité des femelles
- Pathologie induite
- Morphologie des œufs

- Infectivité des
cercaires



Hôte intermédiaire (vecteur)


- Durée de la période prépatente
- Prévalence
- Spectre d'hôtes (*Bulinus*, *Planorbarius*)
et compatibilité

Conclusion sur les traits d'histoire de vie

S. haematobium x *S. bovis* = vigueur hybride

Hôtes vertébrés:

- ✓ Infectivité plus importante
- ✓ Femelles plus prolifiques
- ✓ Des phénotypes extrêmes (œufs)



Morbidity et mortalité accrues des hôtes

Baisse le succès reproducteur du parasite

Hôtes invertébrés (mollusques):

- ✓ Effets parentaux (*S. bovis*)
- ✓ Élargissement du spectre d'hôte du parasite (à *S. haematobium*)
- ✓ Niveaux de prévalences supérieurs (à *S. haematobium*)
- ✓ Deux mollusques particulièrement susceptibles *B. t* d'Espagne et de Corse

L'émergence en Corse est en partie liée à cette susceptibilité

Discussion générale et perspectives

- ✓ **Les hybrides isolés en Corse sont proches de *S. haematobium* (phénotypes et génome)**
 - ⇒ Mais compatibilité avec bulin Corse (fortuit ou gènes de *S. bovis*)

- ✓ **Hybrides expérimentaux entre *S. haematobium* x *S. bovis***

- ⇒ Choix sexuels ne sont pas une barrière à la reproduction (spécificité d'hôte sur le terrain)
- ⇒ Fréquence d'hybridation potentiellement élevée
- ⇒ De la vigueur hybride (pas toujours bénéfique pour le parasite)
- ⇒ Risque pour la transmission, la santé et le diagnostic

- ✓ **D'autres traits de vie à caractériser**

- ⇒ Sensibilité au traitement actuel (Praziquantel)
 - ⇒ Rôle d'hôtes réservoirs

- ✓ **Hybridation semble importante évolutivement au sein des schistosomes**

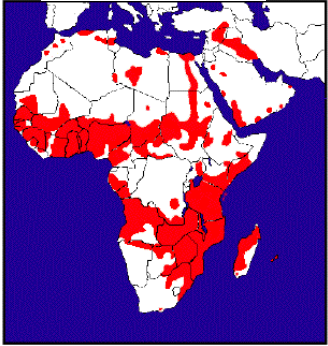
- ⇒ De nombreux croisements entre espèces

Quelle est la répartition et la dynamique des hybridations en zone endémique ?

- ⇒ Perméabilité génomique / acquisition de nouveaux caractères ?

Discussion générale et perspectives

Afrique



Corse



Kincaid-Smith, Trends Parasitol. 2017)

**Changements globaux et hybridation
des facteurs importants à considérer**

⇒ Distribution actuelle et future des mollusques

**Nous avons besoin de répertoire
&
d'évaluer les risques potentiels d'introduction**

?

Espagne, Portugal, France, Italie, Grèce ?

Mon parcours... pour faire connaissance

Formations

Expériences

- 2009 - **Bac STAV** (Bordeaux)

Période off

- 2010-13 - **Licence Biologie** – Écologie (UPVD)

- 2013-15 – **Master Recherche
Génomique Environnementale
Bio-intégrée Molécules, Populations Dev Durable**
(UPVD)

- 2015-18 – **Thèse** (UPVD - IHPE)

Période off

- 2019-20 – **Postdoc** (RVC - UK)

- 2020 – **Postdoc** (CBGP – IRD)

Aménagement du Territoire / conservation /
chauve-souris (LPO 33 - CG 33)

1) Cytométrie en flux / hémocytes / immunité
mollusques vecteurs / *Schistosoma*

2) Génomique comparative / Chronobiologie /
rongeurs / Adaptation / *Schistosoma*

3) Transcripto / gènes à empreinte / dimorphisme
sexuel / *Schistosoma*

Émergence en Corse / Modification des traits
d'histoire / hybridation / adaptation / mécanismes
moléculaires sous-jacents / *Schistosoma*

Essai clinique /FibroScHot / Fréquence de
traitement / Fibroses hépatiques /HotSpot de
morbidity / Génétique - Génomique des
populations / *Schistosoma*

Zoonose / Dynamiques d'hybridation / Hôtes
réservoirs / Rongeurs / RADseq