

Étapes de développement du projet Target Malaria

Un processus en plusieurs étapes pour développer une approche génétique innovante de la lutte antipaludique

Target Malaria vise à développer et partager des approches génétiques innovantes pour contribuer aux efforts de lutte contre les moustiques vecteurs du paludisme en Afrique sub-saharienne. Pour ce faire, nous cherchons à développer des moustiques modifiés, porteurs d'une caractéristique génétique qui entraînera la réduction des populations locales de moustiques vecteurs du paludisme, et viendrait compléter les méthodes existantes de lutte antipaludique. En réduisant le nombre de moustiques capables de transmettre le parasite du paludisme, cela permettrait de faire diminuer le nombre de cas d'infections par le paludisme.

L'utilisation d'approches génétiques pour gérer les populations d'insectes n'est pas un nouveau concept. L'une des approches utilisées le plus couramment, l'irradiation en vue de rendre stérile un insecte avant de le relâcher, vise à faire baisser le taux de reproduction d'une population d'insectes cible. Depuis de nombreuses années, cette approche permet de lutter contre les nuisibles agricoles, comme les mouches de fruits¹, et sert également à lutter contre les vecteurs de maladies, comme la mouche tsé-tsé en Afrique². Les avancées réalisées dans les techniques génétiques ont permis le



développement de variantes de cette approche. L'utilisation d'une modification génétique ciblée, pour remplacer l'irradiation, est actuellement à l'étude, par exemple pour gérer la population de moustiques responsables des épidémies de dengue et de chikungunya³.

Le paludisme est très différent de ces maladies. En Afrique sub-saharienne, le paludisme est principalement rural, il couvre de vastes zones et des régions qui sont souvent difficiles d'accès. Du fait de cette situation géographique, il est difficile de s'appuyer sur des interventions de grande envergure devant être répétées régulièrement. La dengue, par exemple, touche principalement les villes, et l'on peut lutter contre les moustiques vecteurs de la dengue en procédant à de multiples lâchers de moustiques modifiés, qui sont suffisants pour « inonder » la population et la contrôler. En Afrique, ces interventions seraient difficilement réalisables sur une échelle nationale ou régionale, car elles nécessiteraient de produire et de relâcher à répétition de très grandes quantités de moustiques. Cela ne serait pas économique, et donc, ne serait pas viable sur le long terme.

Target Malaria cherche une solution durable, économique et à long terme qui permette d'éradiquer le paludisme. Notre recherche s'appuie sur ces précédents pour développer des approches à impulsion génétique, ce qui

permettrait à la modification visée de s'établir dans une population cible sur une période relativement courte, en réduisant ainsi la capacité de reproduction de cette population. Cela contribuerait à réduire la population de moustiques vecteurs de la maladie, les moustiques *Anopheles*, et entraînerait donc une diminution du nombre de cas de paludisme en Afrique subsaharienne.

Bien que nous puissions nous inspirer de précédents et d'expériences, les approches à impulsion génétique sont un domaine de recherche tout nouveau qui nécessite de suivre un parcours de développement prudent, par étapes. Target Malaria avance par étapes à travers plusieurs phases itératives de la recherche, ce qui permet à ses parties prenantes et aux autorités des pays concernés de bien connaître ce domaine de recherche innovant et son potentiel.

L'approche de Target Malaria s'inspire de directives développées par l'OMS et d'opinions d'experts appartenant aux académies nationales et aux organismes réglementaires, ainsi que d'autres scientifiques et chercheurs. Nous avons adopté une approche par étapes pour le développement de notre technologie en réévaluant constamment le parcours optimum sur la base des informations recueillies dans nos travaux, des avancées réalisées par d'autres équipes et des nouvelles directives émises par les experts et les autorités.

Les moustiques mâles stériles sans impulsion génétique

Au début de notre parcours de développement, nous avons développé en 2008 un moustique mâle stérile en laboratoire, comme preuve de principe⁴. Les mâles étaient génétiquement modifiés pour devenir stériles, et ne pas avoir de descendance. Nous ne cherchions pas à obtenir un outil viable pour la lutte antipaludique, car ce moustique mâle stérile n'apporte pas les bénéfices à long terme ni la solution économique que nous recherchons. Ce fut cependant une étape importante permettant d'acquérir des connaissances, d'entamer un dialogue avec les parties prenantes et d'obtenir une souche

de moustiques qui puisse servir pour évaluer notre processus, nos procédures et notre état de préparation.

Les moustiques mâles stériles génétiquement modifiés, comme toutes nos souches, ont été modifiés en petite cage (30 cm x 30 cm), puis en grande cage environnementale (jusqu'à 9,2 m)⁵ dans des laboratoires au Royaume-Uni et en Italie; après avoir été soumis à des études de sécurité et études de risques complémentaires, ils ont été importés en 2016 par l'équipe de l'*Institut de Recherche en Sciences de la Santé* (IRSS) au Burkina Faso, dans le cadre de permis accordés par l'*Agence Nationale de Biosécurité* (ANB) du Burkina Faso. L'équipe a travaillé un peu plus d'un an avec la souche de mâles stériles génétiquement modifiés dans des laboratoires de confinement, avant de procéder en 2019 à un lâcher contrôlé à petite échelle sur le terrain, dans le cadre de nouveaux permis et avec l'accord des communautés locales concernées. L'équipe du Centre de formation et de recherche sur le paludisme (MRTC) au Mali a également reçu une autorisation d'utilisation en milieu confiné, délivrée par le Comité national de biosécurité au Mali, sous l'égide du Ministère de l'environnement. Aucun lâcher n'a eu lieu au Mali. Le travail sur le mâle stérile s'est conclu en 2021 pour l'ensemble du projet.

Les moustiques mâle biaisé sans impulsion génétique

Une autre étape de notre processus a fait intervenir le développement d'un moustique qui puisse se reproduire et avoir une descendance, mais dans laquelle la modification génétique ne persisterait qu'un certain temps avant de disparaître⁶. Ces souches seraient ainsi « auto-limitatrices », en ce sens que la modification ne persiste pas très longtemps. La modification génétique a pour effet d'introduire un biais de genre dans la progéniture. Les moustiques sont porteurs d'une modification faisant qu'ils produisent plus de mâles que de femelles dans la descendance, en biaisant le genre de la population de moustiques cibles en faveur des mâles (les moustiques mâles ne piquent pas et ne transmettent donc pas le paludisme).

Il s'agit également d'une étape intermédiaire, mais il est utile d'avoir des souches dans lesquelles la modification persiste plus longtemps afin d'obtenir plus de renseignements sur la manière dont les moustiques génétiquement modifiés se comportent dans un milieu naturel sur une période prolongée. C'est aussi une étape intermédiaire importante qui permet aux parties prenantes d'apprendre à connaître la modification génétique et aux autorités réglementaires d'envisager comment gérer la recherche à venir dans ce domaine. Cette souche de moustiques a été évaluée en laboratoire au Royaume-Uni, en Italie et aux États-Unis. Elle a été importée au Burkina Faso en 2022.

Avant qu'une autorisation réglementaire soit accordée pour une évaluation de terrain, une évaluation des risques exhaustive serait réalisée et comprendrait une analyse quantitative et des niveaux de certitude, conformément aux recommandations des forums internationaux.

Les moustiques « autonomes » avec impulsion génétique

Notre objectif ultime est d'aboutir à un outil innovant de lutte antivectorielle contre le paludisme. Pour y parvenir, nous développons une souche de moustiques à impulsion génétique, dans laquelle la modification introduite sera « autonome ». Le paludisme est une maladie touchant principalement les zones rurales et qui reste enracinée surtout dans les pays africains où les populations sont disséminées sur de vastes régions, avec des infrastructures de transport et de santé publique qui sont souvent moins développées. La complexité et les coûts associés à des interventions répétées (comme la pulvérisation et la distribution de moustiquaires) se combinent à des problèmes de résistance croissante aux insecticides et aux médicaments antipaludiques, et menacent d'inverser les progrès réalisés sur la voie de l'élimination du paludisme.

Les approches à impulsion génétique, de par leur nature autonome, pourraient - en conjonction avec d'autres outils - offrir des méthodes durables, économiques et à long terme pour lutter contre les populations de moustiques *Anopheles*.

Nous travaillons actuellement à plusieurs options, dont deux qui sont les plus prometteuses :

- 1) Une souche génétiquement modifiée de mâles fertiles qui produisent une descendance majoritairement mâle, entraînant un biais de genre dans la population de moustiques ciblée ;
- 2) Une souche génétiquement modifiée avec des mâles fertiles porteurs d'un gène qui, en se propageant dans la population de moustiques, fera que les femelles ayant hérité du gène des deux parents deviendront stériles.

Les deux approches conduiraient à une réduction des populations de moustiques qui sont les principaux vecteurs du paludisme. Nous faisons des progrès, mais ces approches en sont encore au stade de la découverte dans nos laboratoires au Royaume-Uni et en Italie.

Bien que nous développons les deux approches séparément, il serait éventuellement possible de les combiner dans la lutte contre le paludisme. Les résultats du projet à ce jour, en ce qui concerne les moustiques génétiquement modifiés autonomes, ont été publiés dans des revues scientifiques réévaluées par des pairs⁷.

- 1 Programme conjoint FAO-IEIA : <http://www-naweb.iaea.org/nafa/ipc/index.html>
- 2 IEIA: <https://www.iaea.org/newscenter/pressreleases/iaea-helps-burkina-faso-scale-up-fight-against-tsetse-flies>
- 3 <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1008103> and <https://www.pnas.org/content/108/12/4772>
- 4 Windbichler N., et al. 2008 Targeting the X Chromosome during Spermatogenesis Induces Y Chromosome Transmission Ratio Distortion and Early Dominant Embryo Lethality in *Anopheles gambiae*. *PLoS Genet* 4: e1000291. Targeting the X Chromosome during Spermatogenesis Induces Y Chromosome Transmission Ratio Distortion and Early Dominant Embryo Lethality in *Anopheles gambiae*. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000291>
- 5 Notre processus de développement par étapes s'appuie sur des rapports qui renferment des directives claires en matière d'éthique et de sécurité afin d'assurer une réglementation stricte des souches de moustiques génétiquement modifiés : 2014 World Health Organisation (WHO) Guidance Framework for Testing of Genetically Modified Mosquitoes, the 2016 National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report Gene Drives on the Horizon, and the 2018 Pathway to Deployment of Gene Drive Mosquitoes as a Potential Biocontrol Tool for Elimination of Malaria in Sub-Saharan Africa: Recommendations of a Scientific Working Group.
- 6 Galizi, R. et al. A synthetic sex ratio distortion system for the control of the human malaria mosquito. *Nature Communications* 5, 3977 (2014). A synthetic sex ratio distortion system for the control of the human malaria mosquito. <https://doi.org/10.1038/ncomms4977>
Pollegioni, P, North, AR, Persampieri, T, et al. Detecting the population dynamics of an autosomal sex ratio distorter transgene in malaria vector mosquitoes. *J Appl Ecol*. 2020; 57: 2086– 2096. <https://doi.org/10.1111/1365-2664.13702>
- 7 Kyrou, K., Hammond, A., Galizi, R. et al. A CRISPR-Cas9 gene drive targeting *doublesex* causes complete population suppression in caged *Anopheles gambiae* mosquitoes. *Nat Biotechnol* 36, 1062–1066 (2018). <https://doi.org/10.1038/nbt.4245>
Simoni, A., Hammond, A.M., Beaghton, A.K. et al. A male-biased sex-distorter gene drive for the human malaria vector *Anopheles gambiae*. *Nat Biotechnol* 38, 1054–1060 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0508-1>