

Impact des lâchers de moustiques à impulsion génétique sur l'homme, l'environnement et d'autres espèces de moustiques



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. Nous cherchons à le faire en développant et en relâchant des moustiques modifiés, porteurs d'une caractéristique génétique qui entraînera la réduction des populations locales de moustiques vecteurs du paludisme, et s'inscrira en complément des méthodes existantes de lutte antipaludique. La réduction du nombre de moustiques capables de transmettre le parasite du paludisme permettrait de faire diminuer le nombre de cas d'infections par le paludisme.

Rôle d'*Anopheles gambiae* dans la transmission du paludisme

Le paludisme est transmis exclusivement par les moustiques *Anopheles*. Dans la nature, on dénombre plus de 400 espèces différentes de moustiques *Anopheles* ; 30 à 40 seulement de ces espèces sont des vecteurs du paludisme.¹ Parmi celles-ci, les espèces du complexe *Anopheles gambiae* sont les plus importants vecteurs du paludisme chez l'homme en Afrique sub-saharienne (notamment *An. arabiensis*, *An. coluzzii* et *An. gambiae sensu strictu* (s.s)). Les travaux de Target Malaria sont axés sur ces dernières.

Les moustiques du complexe de l'espèce *An. gambiae* figurent parmi les vecteurs les plus efficaces du paludisme chez l'homme du fait de leur susceptibilité au parasite Plasmodium (le parasite du paludisme), de leurs préférences en termes d'appétit pour le sang humain et de leur comportement, à savoir qu'ils piquent à l'intérieur des habitations. Par exemple, au Burkina Faso, *Anopheles gambiae* est responsable de 50-100 % des cas de transmission du paludisme.²

Mis à part les espèces du complexe *An. gambiae*, *An. funestus* est également un vecteur important du paludisme en Afrique. Bien que les travaux de recherche en cours chez Target Malaria ne soient pas axés sur la transmission par *An. funestus*, les approches génétiques de lutte antipaludique sont également pertinentes à cette espèce et pourraient être développées à l'avenir.

Niches écologiques

Toutes les espèces vivent au sein d'une communauté écologique dans laquelle elles jouent un rôle, ont des exigences et interagissent avec d'autres espèces ; par exemple, elles se nourrissent d'insectes morts ou de végétaux, sont la proie d'autres insectes, ou sont essentielles à la pollinisation. Le terme de « niche » désigne la combinaison de ces besoins et interactions.

Il arrive souvent que plusieurs espèces soient en compétition pour les mêmes ressources limitées, que ce soit la nourriture ou les sites de reproduction, ce qui peut entraîner un déplacement compétitif lorsqu'une espèce empêche une autre espèce d'occuper entièrement sa niche ou sa niche de prédilection. Dans certaines circonstances, si l'espèce responsable du déplacement est éliminée, cela peut permettre une « expansion » de la niche, ce qui veut dire que l'espèce déplacée est alors en mesure d'étendre sa propre niche.³

L'approche adoptée par Target Malaria consiste à réduire la population d'*An. gambiae* pour lutter contre la transmission du paludisme, et l'une des questions primordiales que se pose le projet est de savoir si une telle réduction conduirait à la création d'une « niche » vide et si cela pourrait avoir un impact négatif sur l'environnement ou sur la santé humaine. Par exemple, si une autre espèce venait occuper cette niche, cela augmenterait-il la transmission du paludisme ou d'une autre maladie ? Les conclusions de cette recherche font partie de l'analyse de risques du projet et seront communiquées aux autorités réglementaires.

Déplacement d'une niche

Tous les programmes de lutte anti-vectorielle contre le paludisme, tels que ceux utilisant des insecticides, ont en commun un objectif - réduire les populations de moustiques *Anopheles* porteurs du parasite du paludisme. Lorsque les espèces *Anopheles* ont déjà supplanté d'autres espèces dans leurs niches écologiques et maintiennent leur dominance, même quand elles sont en nombre réduit, aucun déplacement de la niche n'interviendrait. En revanche, si la réduction prend une telle ampleur que les autres espèces ne sont plus en compétition, il s'ensuit que la population d'une autre espèce pourrait augmenter.

Les animaux sont généralement en compétition pour la nourriture et la reproduction. Comme les ressources pour les stades adultes des moustiques - le sang et le nectar - sont en général abondantes, la recherche scientifique actuelle suggère que la compétition, si elle existe, interviendrait probablement sur les habitats de

reproduction aquatiques puisque ce sont des ressources plus limitées.⁴ Par conséquent, les espèces qui envahiraient les niches écologiques laissées vacantes par *Anopheles* seraient probablement celles qui ont des besoins similaires en termes d'habitats de reproduction mais qui sont supplantées, du point de vue comportemental ou physiologique. Les candidats les plus probables seraient d'autres espèces *Anopheles* ou d'autres moustiques, tel que *Culex*, du fait de leur co-positionnement dans les sites de reproduction larvaires.⁵

Impact sur les vecteurs de maladie

La lutte antivectorielle est une pratique répandue depuis plusieurs siècles et les insecticides sont depuis 1940 l'un des outils les plus efficaces pour réduire la transmission du paludisme - soit en conjonction avec des moustiquaires, soit dans le cadre de campagnes de pulvérisation intradomiciliaire à effet rémanent.⁶ De ce fait, il est possible d'examiner l'impact des campagnes antérieures de lutte antivectorielle sur les écosystèmes locaux afin d'identifier les impacts possibles qui découleraient de l'utilisation d'une approche à impulsion génétique pour lutter contre les moustiques *An. gambiae*.⁷

Dans certaines régions, les campagnes de lutte antivectorielle à base d'insecticides ont réussi à éliminer localement les vecteurs du paludisme.⁸ Les études réalisées pour évaluer l'impact écologique des réductions ou des éradications localisées des moustiques du complexe de l'espèce *An. gambiae* montrent que les effets sont limités en termes d'expansion de la niche et elles ne montrent pas non plus de hausse des cas d'infections dus à d'autres vecteurs du paludisme⁹.

Ces résultats n'ont rien de surprenant. Théoriquement, il serait possible que d'autres vecteurs de la maladie viennent occuper la niche libérée par les moustiques *An. gambiae*, une fois que leur nombre aurait diminué. Cependant, il n'existe qu'un petit nombre d'espèces ayant à la fois des exigences pour la reproduction larvaire semblables à celles de l'espèce *An. gambiae* et qui sont également des vecteurs de la maladie chez l'homme. Par conséquent, très peu d'espèces,

voire aucune, seraient capables de voir leur population augmenter et de présenter un risque accru pour la santé humaine, si la population d'*An. gambiae* venait à diminuer.

Par exemple, *An. gambiae* préfère les sites de reproduction transitoires, peu profonds, chauffés par le soleil et en milieu rural ; en revanche, l'espèce *Aedes* (une espèce de moustiques responsables de la transmission de maladies comme la dengue, la fièvre jaune, le chikungunya et le zika, mais qui ne transmet pas le paludisme), vit et se reproduit principalement dans des récipients d'eau dans les zones urbaines, ou dans les souches d'arbres dans les zones forestières. Les environnements dans lesquels ces espèces évoluent sont tellement différents qu'une réduction de la population d'*An. gambiae* ne devrait pas permettre aux moustiques de l'espèce *Aedes* de se multiplier. Il est néanmoins possible que ces deux espèces cohabitent déjà, dans une certaine mesure.

Si un déplacement de la niche se produit suite à la réduction des populations de moustiques *An. gambiae* du fait de l'utilisation de la technologie à impulsion génétique (comme ce serait le cas pour n'importe quelle intervention de lutte antipaludique), le scénario le plus probable serait que la niche laissée vacante par *An. gambiae* serait alors occupée par une autre espèce *Anopheles*, en dehors du complexe de l'espèce *An. gambiae*. Ces autres *Anopheles* pourraient être vecteurs des mêmes maladies qu'*Anopheles gambiae* (principalement le paludisme et la filariose lymphatique ; et, dans une moindre mesure, certaines infections arbovirales telle que la maladie O'nyong nyong). Même dans ce cas, *An. gambiae* est un vecteur tellement efficace des maladies chez l'homme que toute augmentation en nombre d'une espèce déplacée aurait peu de chances d'inverser entièrement les gains déjà obtenus.

Par conséquent, la réduction des populations *An. gambiae* et l'éventuelle expansion de la niche d'une autre espèce *Anopheles* n'augmenteraient probablement pas l'incidence du paludisme.

Analyse des risques possibles liés au déplacement de la niche

Target Malaria attache une importance primordiale à l'identification et à la minimisation des risques potentiels de notre technologie. L'évaluation des risques identifie les scénarios possibles de préjudices qui pourraient avoir des effets indésirables sur la santé humaine ou sur l'environnement, évalue la probabilité de survenue et la magnitude de ces préjudices possibles, en soulignant d'autres domaines potentiels d'incertitudes¹⁰. La question du déplacement de la niche est étudiée par le projet dans le cadre de ses efforts visant à identifier les risques possibles liés à l'utilisation d'une approche à impulsion génétique pour la lutte antipaludique en Afrique subsaharienne.

Dans le cadre de cet effort, Target Malaria Ghana vise à comprendre les interactions écologiques entre les espèces *Anopheles* et d'autres espèces sur le terrain. Comme nous savons que l'habitat aquatique est le principal domaine dans lequel les espèces sont en compétition, nous examinons les effets découlant d'éliminations expérimentales contrôlées à petite échelle dans cet environnement.

Ces études de terrain sont combinées à des revues documentaires d'études entomologiques et épidémiologiques déjà publiées concernant les programmes de lutte antivectorielle à base d'insecticide ciblant les espèces *Anopheles* en Afrique ; nous cherchons d'éventuelles traces d'augmentation soit du nombre d'autres vecteurs de la maladie, soit de la transmission de maladies, dans la foulée des programmes de lutte antivectorielle antérieurs.

Les conclusions de ces études feront partie de l'évaluation des risques de la technologie Target Malaria. Elles seront publiées dans des articles revus par des pairs et communiquées aux autorités réglementaires dans le cadre de la soumission d'une demande d'autorisation pour procéder à des lâchers de moustiques modifiés Target Malaria.

- 1 <http://mosquito-taxonomic-inventory.info/genus-anopheles-meigen-1818>
Hay SI, Sinka ME, Okara RM, Kabaria CW, Mbithi PM, Tago CC, et al. Developing global maps of the dominant *Anopheles* vectors of human malaria. *PLoS Med.* 2010;7:e1000209.
<https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241511988/en/>
 - 2 Hay, S. I., Rogers, D. J., Toomer, J. F., & Snow, R. W. (2000). Annual *Plasmodium falciparum* entomological inoculation rates (EIR) across Africa: literature survey, Internet access and review. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 94(2), 113–127.
[https://doi.org/10.1016/S0035-9203\(00\)90246-3](https://doi.org/10.1016/S0035-9203(00)90246-3)
 - 3 Polechová J., Storch D. (2008) *Ecological Niche*, Encyclopedia of Ecology, Academic Press, Pages 1088-1097, ISBN 9780080454054, <https://doi.org/10.1016/B978-008045405-4.00811-9>
 - 4 Godfray, H.C.J. (2013). Mosquito ecology and control of malaria. *J. Anim. Ecol.*, 82, 15–25.
 - 5 Ntomba, A. A. et al. (2020) 'Entomological characteristics of mosquitoes breeding sites in two areas of the town of Douala, Cameroon', *International Journal of Tropical Insect Science*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH.
<https://doi.org/10.1007/s42690-020-00324-3>
 - Matthys, B. et al. (2006) 'Urban agricultural land use and characterization of mosquito larval habitats in a medium-sized town of Côte d'Ivoire', *Journal of Vector Ecology*. Wiley, 31(2), pp. 319–333.
[https://doi.org/10.3376/1081-1710\(2006\)31\[319:ualuac\]2.0.co;2](https://doi.org/10.3376/1081-1710(2006)31[319:ualuac]2.0.co;2)
 - Dida, G. O. et al. (2015) 'Presence and distribution of mosquito larvae predators and factors influencing their abundance along the Mara River, Kenya and Tanzania', *SpringerPlus*. SpringerOpen, 4(1), pp. 1–14.
<https://doi.org/10.1186/s40064-015-0905-y>
 - 6 Raghavendra K, Barik TK, Reddy BP, Sharma P, Dash AP. Malaria vector control: from past to future. *Parasitol Res.* 2011;108(4):757-779.
<https://doi.org/10.1007/s00436-010-2232-0>
 - 7 Wilson AL, Courtenay O, Kelly-Hope LA, Scott TW, Takken W, Torr SJ, et al. (2020) The importance of vector control for the control and elimination of vector-borne diseases. *PLoS Negl Trop Dis* 14(1): e0007831.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007831>
 - 8 Killen, G. F., Seyoum, A., Sikaala, C., Zomboko, A. S., Gimnig, J. E., Govella, N. J., & White, M. T. (2013). Eliminating malaria vectors. *Parasites & vectors*, 6, 172.
<https://doi.org/10.1186/1756-3305-6-172>
 - 9 Gillies, M. T. and Smith, A. (1960) 'The effect of a residual house-spraying campaign in East Africa on species balance in the *Anopheles funestus* group. The replacement of *A. funestus* Giles by *A. rivulorum* Leeson', *Bulletin of Entomological Research*, pp. 243–252.
<https://doi.org/10.1017/S0007485300057953>
 - 10 James S, Collins FH, Welkhoff PA, et al. (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†. *Am J Trop Med Hyg.*;98(6_Suppl):1-49.
<https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0083>
- James, S.L., Marshall, J. M., Christophides, G. K., Okumu, F. O., & Nolan, T. (2020). Toward the Definition of Efficacy and Safety Criteria for Advancing Gene Drive-Modified Mosquitoes to Field Testing. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 20(4), 237-251.
<https://doi.org/10.1089/vbz.2019.2606>

