

Évaluation de notre technologie d'impulsion génétique

Processus d'une impulsion génétique du laboratoire jusqu'au terrain

Target Malaria vise à développer de nouvelles approches génétiques pour lutter contre les moustiques vecteurs du paludisme en Afrique sub-saharienne. Nous évaluons l'utilisation d'approches à impulsion génétique en tant que méthode de contrôle de la population de moustiques, qui pourrait nous permettre de développer des moustiques modifiés capables de transmettre à leur descendance de manière autonome une modification de leurs gènes, entraînant ainsi une réduction progressive de la population de moustiques.

Le paludisme est une maladie qui touche principalement les zones rurales et qui reste enracinée 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 bien développées. En dépit de progrès significatifs réalisés ces 10 dernières années dans la lutte contre le paludisme dans de nombreux pays du monde, l'élimination de la maladie reste un objectif inaccessible. Les progrès sont fragilisés du fait d'une résistance accrue aux insecticides et aux médicaments antipaludiques, ainsi que des coûts et de la complexité d'interventions répétées dans des environnements disposant de peu de ressources. Les approches à impulsion génétique, parce qu'elles sont autonomes, pourraient offrir des moyens économiques,



durables et à long terme de lutte contre le paludisme, en conjonction avec d'autres outils existants.

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 se propagera dans la population de moustiques et, ce faisant, fera que les femelles ayant hérité du gène des deux parents deviendront stériles.

Les deux approches devraient conduire progressivement à la réduction des populations de moustiques qui sont les principaux vecteurs du paludisme. Pour plus d'impact, elles pourraient aussi être combinées.

Bien que des progrès significatifs aient été réalisés pour générer les versions actuelles de ces souches, il reste beaucoup de travail à faire en laboratoire au Royaume-Uni et en Italie avant de pouvoir envisager de procéder à des études poussées d'un moustique à impulsion génétique en Afrique. Le développement de cette technologie nécessite un temps très long car les moustiques doivent passer par de multiples étapes afin d'en évaluer les bénéfices ainsi que les risques potentiels pour la santé humaine et l'environnement.

Processus de développement de l'impulsion génétique

Le processus de développement de nos moustiques à impulsion génétique respecte des directives claires conformes aux principes de sécurité et d'éthique de la recherche, fixés par des organisations d'experts telle que l'Organisation mondiale de la santé (OMS), pour s'assurer que les souches de moustiques génétiquement modifiés sont rigoureusement évaluées avant qu'il soit proposé de les utiliser¹. Nous faisons avancer progressivement nos souches, depuis nos laboratoires de recherche et insectariums en milieu confiné, jusqu'à l'évaluation sur le terrain dans les pays où le paludisme est endémique. Le passage d'une étape à l'autre est scrupuleusement examiné et supervisé par les autorités réglementaires nationales.

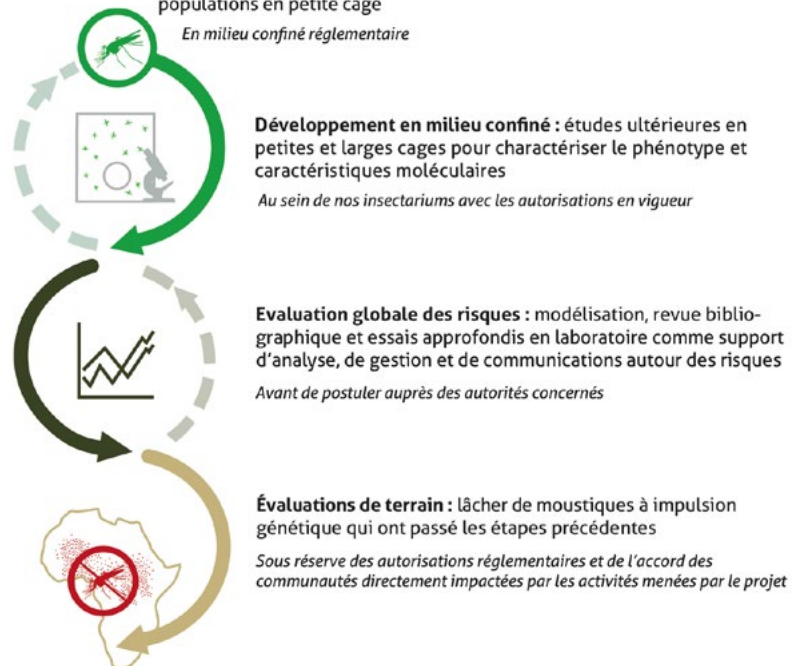
Découverte

Notre travail commence avec l'équipe au Royaume-Uni. Nous cherchons à concevoir et à générer des souches génétiquement modifiées susceptibles d'avoir un impact bénéfique sur la taille des populations de moustiques de type sauvage vecteurs du paludisme. Ce travail très rigoureux se poursuit depuis 2005, il fait intervenir en général de multiples itérations et affinements des modifications afin de produire des souches ayant les impacts souhaités sur le ratio mâle-femelle ou sur la fertilité.

Une fois que les souches de moustiques génétiquement modifiés ont été générées en laboratoire, nous analysons leur phénotype et leurs caractéristiques moléculaires, et nous étudions la dynamique de population en petite cage. Quand ces études indiquent que la modification renferme les propriétés moléculaires souhaitées et que la souche présente la dynamique de population qui serait utile pour la lutte antipaludique, nous exportons cette souche pour que soient réalisées des études de sécurité et des analyses poussées en grande cage dans nos insectariums en Italie et aux États-Unis.

Processus de développement des moustiques à impulsion génétique

Découverte : premières études en laboratoire centrées sur la création d'une nouvelle souche de moustiques génétiquement modifiés et études dans nos insectariums des populations en petite cage



Développement opérationnel : réduction la population de moustiques *Anopheles gambiae* grâce à nos technologies génétiques innovantes associées aux stratégies globales d'éradication du paludisme
Réduction de la transmission du paludisme en Afrique

En concordance avec les conseils et recommandations de l'OMS

Développement ultérieur en milieu confiné

Dans nos installations en Italie, nous utilisons des grandes cages (jusqu'à 9 m³) afin de reproduire dans nos locaux les conditions de l'environnement naturel des moustiques en Afrique. Ces grandes cages serviront pendant plusieurs années à examiner la compétitivité des moustiques modifiés à l'accouplement face aux moustiques de type sauvage en grandes populations, afin de voir si la modification affecte différents aspects de leur comportement et le potentiel de transmission de la modification génétique sur plusieurs générations. Cette information nous permet de prévoir le temps qui serait nécessaire, après le lâcher de terrain, pour que la modification s'établisse et persiste dans la population cible.

Les principales études de sécurité sont également réalisées à ce stade, soit dans les laboratoires partenaires, soit par des organisations de

recherche sous contrat. Ces études s'appuient sur l'analyse des scénarios possibles de préjudices découlant du lâcher de la souche modifiée sur le terrain et sur de longues discussions avec les parties prenantes externes, en particulier avec les régulateurs.

Le projet utilise également des ressources externes, comme les directives de l'OMS, les conversations avec les agences réglementaires, les retours des parties prenantes et les développements d'autres équipes de recherche internationales pour orienter le type d'étude qu'il convient d'envisager. L'enchaînement d'événements qui serait requis pour la survenue de chaque préjudice biologiquement plausible est systématiquement cartographié afin d'identifier les études ou éléments de preuve exigés qui pourraient renseigner sur l'éventuelle survenue d'un préjudice.

Les principales études de sécurité identifiées par l'analyse de ces scénarios de préjudices incluent la comparaison de la souche modifiée avec les moustiques sauvages pour voir si a) elle est capable de transmettre plus efficacement le paludisme ou d'autres maladies, b) elle est moins susceptible aux insecticides, c) elle pourrait se répandre au-delà de la portée géographique habituelle, en perturbant potentiellement les écosystèmes nouvellement occupés ou en augmentant le risque de maladie, du fait de l'expansion géographique.

Évaluation sur le terrain

Si une souche de moustiques donne des résultats satisfaisants aux évaluations en petites et grandes cages et aux principales études de sécurité, ce n'est qu'à ce stade que nous envisagerions de passer à l'évaluation de cette souche sur le terrain. Par le biais de nos institutions partenaires en Afrique, nous collaborons au niveau national avec les régulateurs et toutes les parties prenantes, et en particulier avec les communautés participantes.

Les autorités de tutelle nationales sont celles qui décident si des lâchers potentiels à petite échelle de souches de moustiques seraient envisageables à l'avenir tandis que les communautés locales participantes donnent ou non leur autorisation pour procéder aux lâchers sur leurs sites.

Il faudra plusieurs années avant qu'un lâcher potentiel de moustiques à impulsion génétique soit envisagé, et nous collaborons activement avec les communautés, les experts, les parties prenantes, les partenaires et les autorités pour connaître leurs points de vue, leurs priorités et leurs éventuelles préoccupations.

Les évaluations de terrain chercheront à déterminer si le lâcher de moustiques modifiés aura les résultats souhaités sur le nombre de moustiques vecteurs du paludisme et, en définitive, sur le nombre de cas de paludisme dans une région donnée.

Avant qu'une autorisation réglementaire soit accordée pour une évaluation de terrain, une évaluation des risques exhaustive serait réalisée, y compris une analyse quantitative et des niveaux de certitude, tel que cela a été recommandé dans les forums internationaux.

Sous réserve de l'autorisation réglementaire et de l'accord des communautés, nous envisageons que les évaluations de terrain auront lieu en une série d'étapes itératives, d'abord à petite échelle avant de prendre plus d'envergure, en commençant par les critères entomologiques (l'impact des moustiques modifiés sur la population de moustiques vecteurs du paludisme), et en intégrant par la suite les critères épidémiologiques (l'impact des moustiques modifiés sur le nombre de cas de paludisme) dans le cadre d'études à plus grande échelle qui permettraient de détecter l'impact possible sur l'incidence du paludisme.

Utilisation d'un moustique à impulsion génétique pour réduire la transmission du paludisme

Si les études de terrain montrent que les moustiques modifiés porteurs de l'impulsion génétique parviennent à contrôler les populations cibles de moustiques *Anopheles* de type sauvage, Target Malaria collaborera avec l'OMS pour évaluer les résultats par rapport à leurs critères pour aboutir à une politique recommandant l'impulsion génétique comme outil de lutte vectorielle contre le paludisme en Afrique. Le projet coopérera également avec d'autres autorités au plan international. Notre technologie serait mise à disposition dans tous les pays qui souhaiteraient l'utiliser, sans aucune considération d'un gain commercial ou profit quelconque.



- 1 Cf : 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.