

LA TECHNOLOGIE « GENE DRIVE »

POUR LA LUTTE CONTRE LE PALUDISME ET SON
ELIMINATION EN AFRIQUE



A propos de l'UA et du NEPAD

L'Union Africaine (UA)

L'Union Africaine (UA) est une union continentale composée des 55 pays africains. Créée le 26 mai 2001 à Addis Abeba, Ethiopie, elle a été lancée le 9 juillet 2002 en Afrique du Sud [6] pour remplacer l'Organisation de l'Unité Africaine (OUA). Les décisions les plus importantes de l'UA sont prises par la Conférence des Chefs d'Etat et de gouvernement qui se réunit deux fois par an. La Commission de l'UA, qui sert de Secrétariat de l'UA, est basée à Addis Abeba.

L'UA a été créée à la suite de la Déclaration de Syrte des Chefs d'Etat et de gouvernement de l'Organisation de l'Unité Africaine (OUA) du 9 septembre 1999. L'UA est axée sur une vision commune d'une Afrique unie et forte et sur la nécessité de construire un partenariat entre les gouvernements et tous les acteurs de la société civile, en particulier les femmes, les jeunes et le secteur privé, afin de renforcer la solidarité et la cohésion entre les peuples africains. En tant qu'organisation continentale, elle vise essentiellement la promotion de la paix, de la sécurité et de la stabilité. Les activités de développement de l'Union Africaine sont orientées par l'Agenda 2063 de l'UA, un plan de 50 ans visant à tirer parti de l'avantage comparatif de l'Afrique pour concrétiser la vision : « l'Afrique que nous voulons ».



Le nouveau partenariat pour le développement de l'Afrique (NEPAD)

Le Nouveau partenariat pour le développement de l'Afrique (NEPAD), créé par l'Union Africaine, est un cadre stratégique pour le développement socio-économique de l'Afrique. Il est présidé par des dirigeants africains et cherche à relever les défis cruciaux auxquels le continent est confronté, notamment la pauvreté, le développement et la marginalisation internationale dont fait l'objet le continent africain. Le NEPAD offre aux pays africains des opportunités uniques de prendre le contrôle total de leurs programmes de développement, de travailler plus étroitement entre eux et de coopérer plus efficacement avec leurs partenaires internationaux.

Les activités du NEPAD sont coordonnées et facilitées par l'Agence de planification et de coordination du NEPAD (Agence du NEPAD) qui a été créée en février 2010 suite à l'intégration du NEPAD dans les structures et processus de l'UA. L'Agence du NEPAD gère un certain nombre de programmes et de projets regroupés en quatre portefeuilles d'investissement, à savoir la gestion des ressources naturelles, la jeunesse et le développement des compétences, l'intégration, l'infrastructure et le commerce régional et l'industrialisation, la science, la technologie et l'innovation.

Membres du Groupe de Haut Niveau de l'Union africaine sur les technologies émergentes

Co-présidents

(Feu) Calestous Juma, John F. Kennedy School of Government, Harvard University, USA

Yaye Kène Gassama, Université Cheikh Anta Diop de Dakar, Sénégal

Membres du Groupe

Abdallah Daar, Université de Toronto, Canada

Berhanu M. Abegaz, Académie africaine des sciences, Ethiopie

Francine Ntoumi, Fondation congolaise pour la Recherche médicale, Congo-Brazzaville

Karim Maredia, Michigan State University (MSU), East Lansing, Michigan, USA

Oye Ibidapo-Obe, Université fédérale Ndufu Alike, Ikwo (FUNAI), Nigéria

Rachel Chikwamba, Conseil pour la recherche scientifique et industrielle (CSIR), Afrique du Sud

Roseanne Diab, Academy of Science of South Africa (ASSAf), Afrique du Sud

Shireen Assem, Institut de recherche en génie génétique et en biotechnologie (AGERI), Egypte

Secrétariat

Aggrey Ambali (Coordinateur) – Agence du NEPAD

Justina Dugbazah – Agence du NEPAD

Diran Makinde – Agence du NEPAD

Barbara Glover – Agence du NEPAD

Towela Nyirenda-Jere – Agence du NEPAD

Mahama Ouedraogo – Commission de l'Union africaine

Jeremy Tinga Ouedraogo – Agence du NEPAD

Monica Edinoba – Commission de l'Union africaine

Hlazo Mkandawire – Agence du NEPAD

Hambani Masheleni – Commission de l'Union africaine

Hudu Mogtari – Agence du NEPAD

Kate Bauer – Université d'Harvard

Margaret Mahlomuza – Agence du NEPAD

Recherche

Fredros Okumu (Ifakara Health Institute), **Leonard Kamwanja** (Lake Malawi Anglican University), **Walter Alhassan** (Biotechnology and Stewardship for Sustainable Agriculture in West Africa), **Aggrey Ambali** (Agence du NEPAD), **Hudu Mogtari** (Agence du NEPAD), **Justina Dugbazah** (Agence du NEPAD), **Barbara Glover** (Agence du NEPAD), **Moussa Savadogo** (Agence du NEPAD), **Olalekan Akinbo** (Agence du NEPAD), **Jeremy Tinga Ouedraogo** (Agence du NEPAD), **Sunday Igu Rocks** (Agence du NEPAD)

Table des matières

A propos de l'UA et du NEPAD	i
L'Union Africaine (UA).....	i
Le nouveau partenariat pour le développement de l'Afrique (NEPAD).....	i
Membres du Groupe de Haut Niveau de l'Union africaine sur les technologies émergentes	ii
Co-présidents.....	ii
Membres du Groupe.....	ii
Secrétariat.....	ii
Recherche.....	ii
Figures	iv
Liste des Acronymes	v
Résumé exécutif	1
1 Introduction	4
2 Pertinence du problème au regard du développement de l'Afrique	6
2.1 Le fardeau du paludisme.....	6
3 Les technologies « Gene Drive » dans la lutte contre le paludisme	8
3.1 Options technologiques : suppression de la population des moustiques ou leur modification.....	10
3.2 Points forts de la technologie « Gene Drive ».....	11
3.3 Disponibilité de la technologie « Gene Drive » pour déploiement.....	11
3.4 Opportunités pour un sursaut technologique.....	13
4 Stratégies pour les essais et le déploiement de la technologie « Gene Drive »	16
4.1 Une approche « étape par étape » pour les essais avec les moustiques « Gene Drive ».....	16
4.2 Déploiement de la technologie « Gene Drive » au niveau national.....	18
4.3 Déploiement de la technologie Gene Drive au niveau régional.....	19
4.4 Prise en compte des questions socioculturelles et éthiques.....	22
4.4.1 Questions socioculturelles.....	22
4.4.2 Considérations éthiques.....	23
4.4.3 Impact sur le genre.....	23

5	Analyse et gestion des risques	24
6	Systemes réglementaire et de politique	28
7	Recherche & Développement	32
7.1	Domaines prioritaires et infrastructures en matière de Recherche et Développement	32
7.2	Capital humain et développement institutionnel	34
7.3	Propriété intellectuelle	34
8	Recommandations	35
9	Conclusion	37
10	Remerciements	38
	Institutions d'appui	38
	Références	41

Figures

Figure 1 :	Le fardeau du paludisme dans les pays africains	7
Figure 2 :	Illustration du concept « Gene Drive », en comparaison avec l'hérédité mendélienne normale	9
Figure 3 :	Étapes de l'approche préconisée pour la conduite des essais sur les moustiques modifiés par la technologie « Gene Drive » dans le cadre de la stratégie d'élimination du paludisme	17

Liste des Acronymes

ABI	Initiative biosciences Afrique
ABNE	Réseau africain d'Expertise en Biosécurité
ACT	Thérapies combinées à base d'artémisinine
AMRH	Harmonisation de la réglementation des médicaments en Afrique
CBD	Convention sur la diversité biologique
CER	Communauté économique régionale
CFT	Essais en champ en conditions confinées
CNB	Comité national de Biosécurité
COMESA	Marché commun pour l'Afrique orientale et australe
COP-MOP	La Conférence des Parties siégeant en tant que Réunion des Parties au Protocole
CUA	Commission de l'Union africaine
GM	génétiquement modifié/Modification génétique
IRSS	Institut de Recherche en Sciences de la Santé
MILD	Moustiquaires imprégnées d'insecticides de longue durée
MRH	Harmonisation de l'enregistrement des médicaments
NAS	Académies nationales des sciences, de l'ingénierie et de la médecine des Etats-Unis d'Amérique
NEC	Comités nationaux d'éthique
NEPAD	Nouveau partenariat pour le développement de l'Afrique
NMRA	Autorités de réglementation des médicaments
OMS	Organisation mondiale de la santé
OVM	Organisme vivant génétiquement modifié
PID	Pulvérisation intradomiciliaire

RA Evaluation des risques

RM Gestion des risques

SADC Communauté de développement de l'Afrique australe

STISA Stratégie de science, technologie et innovation pour l'Afrique

TI Technologies de l'information

TPI Traitement préventif intermittent du paludisme pour les femmes enceintes

UA Union Africaine

WHO World Health Organization

Résumé exécutif

Le présent rapport étudie l'utilisation de la technologie « Gene Drive » dans le cadre de la lutte contre le paludisme et son élimination en Afrique. Il analyse, premièrement, le fardeau du paludisme ; les progrès jusque-ici réalisés grâce aux stratégies d'interventions existante y compris les méthodes de lutte anti-vectorielle actuelles, et la nécessité de trouver des moyens de lutte complémentaires. La technologie « Gene Drive » a été identifiée comme un nouvel outil potentiel pour compléter les stratégies d'interventions en cours, dans l'objectif de pouvoir réaliser l'objectif de l'Agenda 2063 concernant l'élimination du paludisme. Le rapport donne ensuite un aperçu de la technologie « Gene Drive », les conditions de son utilisation, ainsi que les principales étapes à suivre pour la conduite des expérimentations nécessaires, les stratégies nationales et régionales à mettre en œuvre, tout en tenant compte de toutes les questions socioculturelles et éthiques qui peuvent être posées. Étant donné que l'utilisation des technologies de modification génétique peut comporter des risques, un système d'évaluation des risques et de leur gestion a été proposé, en tenant compte des bénéfices importants que pourrait offrir cette technologie en matière de santé publique. Pour assurer les conditions de sécurité nécessaires et le déploiement approprié de cette technologie, des recommandations ont été formulées quant aux systèmes de réglementation. .

Le continent africain est le plus touché par le paludisme, avec 90 % des 216 millions de cas recensés en 2016 se trouvant en Afrique subsaharienne (OMS, 2017) (WHO, 2017). Le paludisme entraîne des pertes économiques importantes. Les estimations récentes révèlent que les pays qui sont gravement touchés par le paludisme ont un PIB jusqu'à cinq fois inférieur à celui des pays indemne de paludisme (Jobin, 2014) (Jobin, 2014). Au cours de la dernière décennie, des progrès significatifs ont été réalisés, principalement grâce à l'utilisation à grande échelle de moustiquaires imprégnées d'insecticide longue durée (MILD), de pulvérisations intradomestiques à effet rémanent (PID) et de combinaisons thérapeutiques à base d'Artémisinine (CTA). Entre les années 2000 et 2015, on estime à 663 millions le nombre de cas de paludisme qui ont été évités, dont 78 % grâce aux moustiquaires imprégnées d'insecticide et aux PID (Bhatt et al., 2015) (Bhatt et al., 2015).

Malgré ces succès, les niveaux résiduels de transmission du paludisme persistent dans plusieurs régions du continent, y compris dans des zones où la couverture des interventions existantes dépasse déjà 80 %. L'élimination du paludisme reste un objectif irréalisable pour la plupart des pays d'Afrique subsaharienne, à cause de facteurs tels que la résistance aux insecticides et aux médicaments, la non-conformité aux bonnes pratiques actuelles préconisées, le manque de financement, l'utilisation de stratégies sous-optimales et les mauvaises conditions de vie. À cela s'ajoutent les activités humaines et les adaptations comportementales des moustiques. Par exemple, bien que les MILD et les PID soient efficaces contre les moustiques piquant les personnes à l'intérieur des maisons, ceux-ci s'avèrent moins efficaces contre les moustiques actifs à l'extérieur des maisons ou tôt le soir (Elliott, 1972, Pâtes et Curtis, 2005) (Durnez & Coosemans, 2013 ; Elliott, 1972 ; Pâtes & Curtis, 2005). Les experts estiment à présent que l'objectif de l'Union africaine pour l'élimination du paludisme d'ici à 2030 ne peut pas être atteint sans des interventions complémentaires efficaces.

Des études en laboratoire ont démontré que les techniques « Gene Drive » permettent soit de modifier efficacement les moustiques *Anopheles* de sorte qu'ils ne soient plus capables de transmettre les parasites du paludisme (Gantz et al., 2015) (Gantz et al., 2015), soit d'introduire des séquences létales de gènes pouvant supprimer ou réduire considérablement et en un temps rapide des populations entières de ces moustiques. (Hammond et al., 2016) (Hammond et al., 2016). Les projections statistiques indiquent que si ces approches sont combinées aux interventions existantes telles que les MILD, ces technologies peuvent permettre une éradication totale du paludisme dans plusieurs régions du continent quelques années seulement après les lâchers initiaux d'un

nombre réduit de moustiques modifiés (Eckhoff, Wenger, Godfray, & Burt 2016) (Eckhoff, Wenger, Godfray, & Burt, 2016). Il faut noter que l'utilisation de moustiques transgéniques, comme tout autre outil de lutte anti-vectorielle, devrait être considérée comme un élément d'une approche intégrée plutôt qu'une technologie autonome (Marshall et Taylor, 2009) (Marshall & Taylor, 2009).

Vu les possibilités offertes par la technologie Gene Drive, et considérant le lourd fardeau imposé par le paludisme sur le plan de la santé et qui annihile les efforts de développement en Afrique, il devient impératif d'examiner de manière approfondie toutes les questions pertinentes associées à cette technologie, afin d'orienter convenablement les décideurs africains dans leurs décisions quant à la mise au point et au déploiement à grande échelle de cet nouvel outil prometteur. Certes, la technologie est encore dans sa phase initiale de développement, mais elle présente des options réalistes pour une lutte efficace contre le paludisme. Plusieurs années seront encore nécessaires avant que les différents éléments de la technologie ne soient prêts pour une utilisation à grande échelle, mais les avantages potentiels qu'ils offrent aux pays africains dans la lutte contre le paludisme seront certainement considérables. En outre, il est envisagé que la technologie Gene Drive et les technologies connexes pourraient potentiellement être adaptées pour lutter contre d'autres maladies à transmission vectorielle, en dehors du paludisme.

Bien que les interventions existantes aient permis de réduire considérablement les cas de paludisme en Afrique, de nouvelles interventions complémentaires seront nécessaires pour amener le fardeau résiduel à zéro en vue d'une élimination complète du paludisme sur le continent. L'Afrique devrait donc investir dans la mise au point et la réglementation de la technologie « Gene Drive », dont l'application la plus importante et la plus immédiate sera la lutte contre le paludisme et son élimination. Nous recommandons que l'Union africaine, les Communautés économiques régionales, les États membres et leurs partenaires examinent les points de recommandations suivants :

- Considérant les possibilités de développement fulgurants dans ce domaine particulier de technologies, ainsi que les risques d'abus et / ou d'expérimentations inappropriés qui pourraient y être associées il est conseillé que les chercheurs et les autres acteurs du domaine établissent une plateforme formelle basée en Afrique pour assurer convenablement l'enregistrement de leurs travaux, l'autorégulation, le partage de l'information sur la technologie, et la revue par les pairs. Ils devraient également adopter une approche de « développement en commun » axée sur la collaboration entre les partenaires depuis la phase de conception de la recherche à l'élaboration de procédures opératoires normalisées ;
- La réglementation devrait tenir suffisamment compte les avantages et bénéfices de la technologie « Gene Drive », en comparaison avec les risques potentiels. Ainsi, les structures de réglementation devraient promouvoir l'élaboration et l'adoption de cadres réglementaires et directives adéquats et, au besoin, voter des lois qui permettent le développement et l'utilisation de la technologie Gene Drive. Les échanges entre les différentes institutions de réglementation des biotechnologies modernes et des technologies émergentes et connexes doivent être encouragés. Les agences de l'UA et les CER devraient faciliter l'élaboration, la coordination et l'harmonisation des réglementations et directives encadrant la mise au point, de la technologie, les processus d'autorisation et d'utilisation des produits finaux.
- Les États membres devraient être appuyés pour développer des partenariats public-privés ainsi que des partenariats internationaux, afin d'assurer le financement de la recherche, les infrastructures et équipement de laboratoire, de même que le processus de l'engagement des parties prenantes et de la participation du public.
- Les chercheurs et leurs partenaires, l'Union Africaine et les États membres, l'Agence du NEPAD et les Communautés économiques régionales devraient adopter des approches communautaires et régionales dans le cadre de l'harmonisation des politiques et des stratégies pour le déploiement des technologies « Gene Drive ».

- Les États membres devraient soutenir la réalisation d'études en laboratoire, sur le terrain et en milieux semi-naturels pour évaluer le potentiel de cette technologie dans les différents contextes africains, et appuyer les recherches nécessaires pour optimiser la technologie. Ces études doivent inclure la modélisation des risques potentiels associés à la de la technologie et les mesures d'atténuation pertinentes.
- L'appui à la mise en place de banques de gènes, la conservation des données, ainsi que la protection de la propriété intellectuelle associée aux travaux sur le Gene Drive sont essentiels pour optimiser l'impact local et accélérer les processus d'évaluation et d'autorisations.
- Les gouvernements ont un rôle clé à jouer dans l'exploitation des technologies émergentes pour assurer le développement de l'Afrique. En outre, le Groupe de haut niveau invite, entre autres, les institutions financières, les fondations et les investisseurs privés, ainsi que les associations philanthropiques à s'impliquer de manière plus proactive dans le processus d'acquisition de ces technologies. Les banques et autres institutions financières sont généralement orientées vers le profit ; cependant, elles voudraient également s'assurer que les produits sont développés et qu'ils génèrent des profits.
- Le Groupe de haut niveau encourage le développement de stratégies en vue de relever les défis relatifs au manque de compétences en Afrique, à la réglementation et l'éthique, l'éducation et la sensibilisation afin de former la jeunesse à leur futur rôle de décideurs.
- La participation, dès le départ, des acteurs est essentielle pour le développement des technologies émergentes, car elle permet de s'assurer que les technologies répondent à leurs attentes et, par conséquent, ont de grandes chances d'être acceptées et soutenues.
- Le Groupe invite les décideurs à faire le plaidoyer des technologies émergentes et à les soutenir pour le développement économique. Le Groupe suggère par exemple d'impliquer fortement les ministres de la santé et d'assurer leurs interactions entre les pays dans le cadre de la lutte contre le paludisme.



1

Introduction

Le paludisme est causé par des parasites du genre *Plasmodium* qui est transmis à l'homme essentiellement par piqûre de moustiques *Anophèles* femelles infectés. En 2016, le paludisme a atteint environ 216 millions de personnes et tué 445 000 dont la majorité sont des enfants de moins de 5 ans en Afrique (WHO, 2017). Ce qui est préoccupant, c'est l'augmentation significative du nombre de cas « ... avec 216 millions cas en 2016, soit 5 millions de cas plus qu'en 2015. Ceci nous ramène aux chiffres de 2012 » (Alonso & Noor, 2017). Lorsque cette infection n'est pas traitée, la phase la plus sévère de sa forme la plus grave peut entraîner des troubles d'apprentissage permanents, le coma, voire la mort. Il y a environ 3500 espèces de moustiques, dont environ 400 espèces d'anophèles, et approximativement 70 espèces pouvant transmettre le paludisme à de différents niveaux (Centers for Diseases Control and Prevention, 2017). En Afrique, cependant, la transmission du paludisme se fait principalement par trois espèces étroitement apparentées du complexe *Anopheles gambiae* (à savoir *Anopheles gambiae* sensu stricto, *Anopheles coluzzii* et *Anopheles arabiensis*), ainsi que par l'*Anopheles funestus*, qui est actuellement l'espèce dominante dans de nombreux sites de transmission dans les régions orientale et australe d'Afrique (Sinka et al., 2010).

La lutte anti-vectorielle est le moyen le plus courant et le plus efficace de lutte contre la transmission du paludisme et elle consiste essentiellement en l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide à longue durée d'action (MILD) et de pulvérisations intradomiciliaires à effet rémanent (PID). D'autres méthodes de lutte anti-vectorielle, notamment la gestion des gîtes larvaires (Tusting et al., 2013), et l'amélioration de l'habitat (Tusting et al., 2015) sont également utilisées, mais à une échelle beaucoup plus réduite que le MILD et la PID. Au cours des quinze dernières années, la couverture des moustiquaires imprégnées d'insecticide en Afrique a augmenté de façon significative. En 2016, 54 % de la population d'Afrique subsaharienne avait accès aux moustiquaires (WHO, 2017) (OMS, 2017), contre moins de 2 % lorsque les chefs d'Etat et de gouvernement africains publiaient la Déclaration d'Abuja (OMS, 2000) en 2000 (WHO, 2000). En outre, 3,1 % de la population à risque en Afrique vivait dans des ménages qui appliquaient la PID (WHO, 2016).

L'intensification des programmes de lutte anti-vectorielle a de toute évidence porté ses fruits, puisqu'entre 2000 et 2015, environ 663 millions de cas de paludisme ont été évités en Afrique subsaharienne dont près de 78 % grâce à l'utilisation des moustiquaires et à la PID (Bhatt et al., 2015). Le traitement par la combinaison thérapeutique à base d'artémisinine (CTA), qui a également été largement intensifié en Afrique, a contribué à hauteur de 21 % à ces résultats positifs (Bhatt et al., 2015). Les traitements CTA fournis par les fabricants avaient atteint 393 millions en 2013, dont 98 % étaient destinés en Afrique. Ils ont ensuite chuté à 311 millions en 2015 (WHO, 2016), puis ont encore augmenté d'environ 409 millions en 2016 (WHO, 2017).

L'Assemblée mondiale de la Santé de 2015 a adopté la Stratégie technique mondiale (STM) de lutte contre le paludisme 2016-2030, pour orienter et soutenir les programmes régionaux et nationaux dans leurs efforts de lutte contre le paludisme et son éradication (World Health Organization, 2015). Cette stratégie ambitieuse énonce les principaux objectifs à atteindre d'ici à 2030, notamment : a) réduire l'incidence des cas de paludisme d'au moins 90 % ; b) réduire les taux de mortalité du paludisme d'au moins 90 % ; c) éliminer le paludisme dans au moins 35 pays ; et d) prévenir la résurgence du paludisme dans tous les pays actuellement exempts

de paludisme (World Health Organization, 2015). Ces objectifs mondiaux cadrent parfaitement avec l'objectif de l'Union africaine, qui est d'éradiquer le paludisme d'ici à 2030 (African Union, 2016).

L'accès universel à la prévention, au diagnostic et au traitement du paludisme est un élément clé des efforts visant à atteindre les cibles de l'OMS et les objectifs de l'UA. Malheureusement, tandis que des progrès significatifs ont été réalisés dans la lutte contre le paludisme, les niveaux résiduels de transmission persistent même dans les zones où l'on enregistre un niveau élevé de couverture des outils d'intervention existants. (WHO, 2017) Dans de nombreux pays, la lutte contre le paludisme a été entravée par la propagation rapide de la résistance aux médicaments antipaludiques et aux insecticides couramment utilisés pour les MILD et les PID. Aujourd'hui, la résistance aux insecticides utilisés en santé publique a été signalée dans près de 100 pays dans le monde, y compris dans tous les pays d'Afrique subsaharienne.

D'autres défis sont entre autres, la faible couverture des interventions existantes et leur utilisation sous-optimale, la mauvaise application des interventions actuelles par les utilisateurs et les changements comportementaux dans les espèces de moustiques, y compris la tendance à piquer plus en dehors des maisons et à survivre grâce à des hôtes non humains (The malERA Consultative Group on Vector Control, 2011). Par conséquent, l'on a besoin de nouvelles technologies complémentaires pouvant être utilisées de pair avec les outils d'intervention actuels afin de combler les lacunes identifiées et relever les défis existants. La manipulation génétique a été suggérée comme l'un des outils complémentaires présentant de nouvelles opportunités pour des campagnes bien organisées, à grande échelle, et ayant un impact élevé contre les principaux vecteurs du paludisme.

Le présent rapport présente brièvement la technologie « Gene Drive » et son utilisation potentielle dans la lutte contre le paludisme et son élimination en Afrique. Il indique les principaux progrès réalisés dans la mise au point de cette technologie, et décrit les approches à adopter en vue de déterminer les risques potentiels et les avantages perçus. Il met en outre, l'accent sur plusieurs opportunités de recherche et de développement à venir. Le rapport souligne la nécessité d'évaluer les risques et le rôle que devraient jouer les gouvernements, les partenaires financiers et les développeurs. Il fait référence à divers documents antérieurs et propose des étapes à suivre pour tester la technologie dans le contexte africain. Enfin, il formule un ensemble de recommandations devant être examiné lors du développement ou de l'utilisation future de la technologie.

.....

Bien que les interventions existantes aient permis de réduire considérablement le fardeau du paludisme en Afrique, de nouvelles interventions complémentaires seront requises pour amener le fardeau résiduel à zéro et finalement éradiquer le paludisme sur le continent.

.....

Pertinence du problème au regard du développement de l'Afrique

2.1 Le fardeau du paludisme

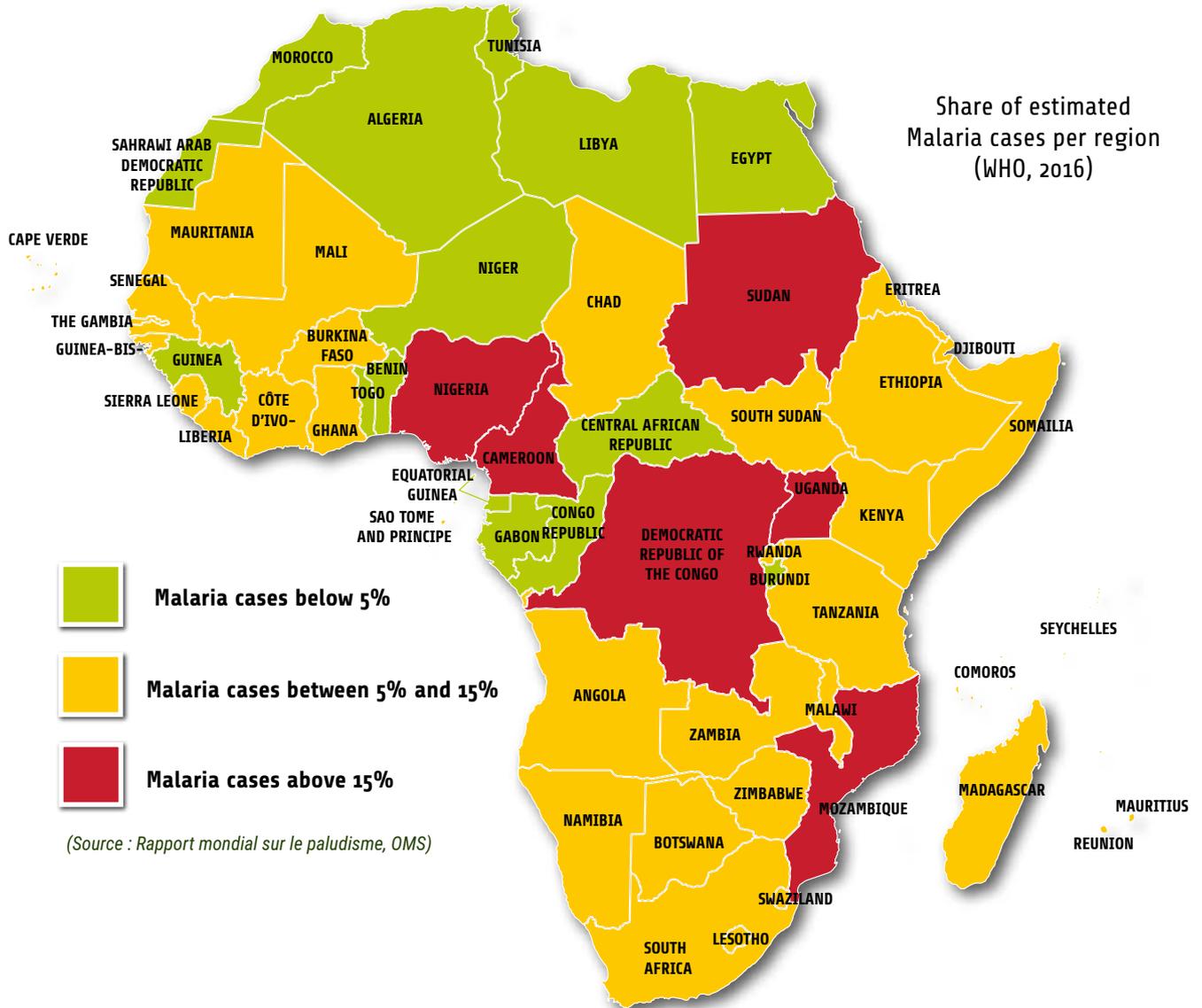
Selon les dernières estimations de l'OMS, en 2016, il y a eu 216 millions de nouveaux cas de paludisme, dont 445 000 décès dans le monde. L'Afrique a enregistré, à elle seule, 90 % de ces nouveaux cas et 91 % des décès (WHO, 2017). Les enfants de moins de cinq ans ont été les plus touchés. En 2016, le fardeau mondial du paludisme est demeuré très élevé dans 14 pays africains, qui à eux seuls représentaient 80 % des cas de paludisme et de décès dans le monde. Aujourd'hui, la République Démocratique du Congo et le Nigéria recensent à eux seuls 40 % des décès dus au paludisme (WHO, 2016). Les données recueillies par l'OMS indiquent que ces deux pays, en plus du Mozambique, du Cameroun, de l'Ouganda, de la Tanzanie, du Kenya et de la Somalie, ont les taux de prévalence les plus élevés, soit environ la moitié du fardeau mondial (Figure 1). En 2015, environ 291 millions de personnes dans 8 des 21 pays de la région EMRO de l'OMS étaient à risque du paludisme avec 111 millions de personnes en situation de haut risque. Trois pays africains : le Djibouti, la Somalie et le Soudan font partie de ces pays qui présentent des zones de forte transmission du paludisme. Bien que des progrès significatifs aient été réalisés durant ces dernières années, le niveau de performance enregistré dans ces pays à forte incidence du paludisme est demeuré le plus faible, soit une réduction de 32 % depuis 2000 contre une moyenne mondiale de 53 %

Le paludisme en Afrique est considéré comme étant à la fois une cause et une conséquence de la pauvreté. Bien qu'il n'existe aucune donnée détaillée récente, les pertes liées au paludisme sont évaluées jusqu'à 1,3 % du PIB de l'Afrique et environ 12 milliards de dollars US par an sous forme de coûts directs en 2002 (Gallup & Sachs, 2001 ; Sachs & Malaney, 2002). Au niveau national, ces pertes économiques ont varié de 0,41 % du PIB au Ghana à 8,9 % du PIB au Tchad. Des estimations plus récentes basées sur des données recueillies entre 2007 et 2011 indiquent que les pays les plus touchés par le paludisme ont un produit intérieur brut (PIB) jusqu'à cinq fois plus faible que celui des pays où le paludisme ne sévit pas (Jobin, 2014).

Selon le plan d'action et d'investissement de l'OMS/RBM pour vaincre le paludisme, plan qui a également été adopté par l'Assemblée générale de l'OMS en 2015, si le paludisme était éliminé, le retour sur investissement pour l'Afrique atteindrait 60:1 entraînant ainsi un développement humain et économique poussé sur le continent (WHO/RBM, 2015). La suppression ou la modification des populations des vecteurs en vue d'éliminer le paludisme entraînera donc d'importants avantages au plan sanitaire en Afrique ; et, ce sont les systèmes de santé publique qui en seront les principaux bénéficiaires.

L'Union Africaine a clairement défini son objectif de mettre fin au paludisme ; et 2030 a été fixée comme l'année cible pour son élimination (African Union, 2016). Il est donc important que les décideurs examinent de manière objective les nouvelles technologies pouvant avoir un impact élevé, dont notamment la technologie « Gene Drive » et déterminent les voies appropriées pour son développement et déploiement.

Figure 1 : Le fardeau du paludisme dans les pays africains



Les technologies « Gene Drive » dans la lutte contre le paludisme

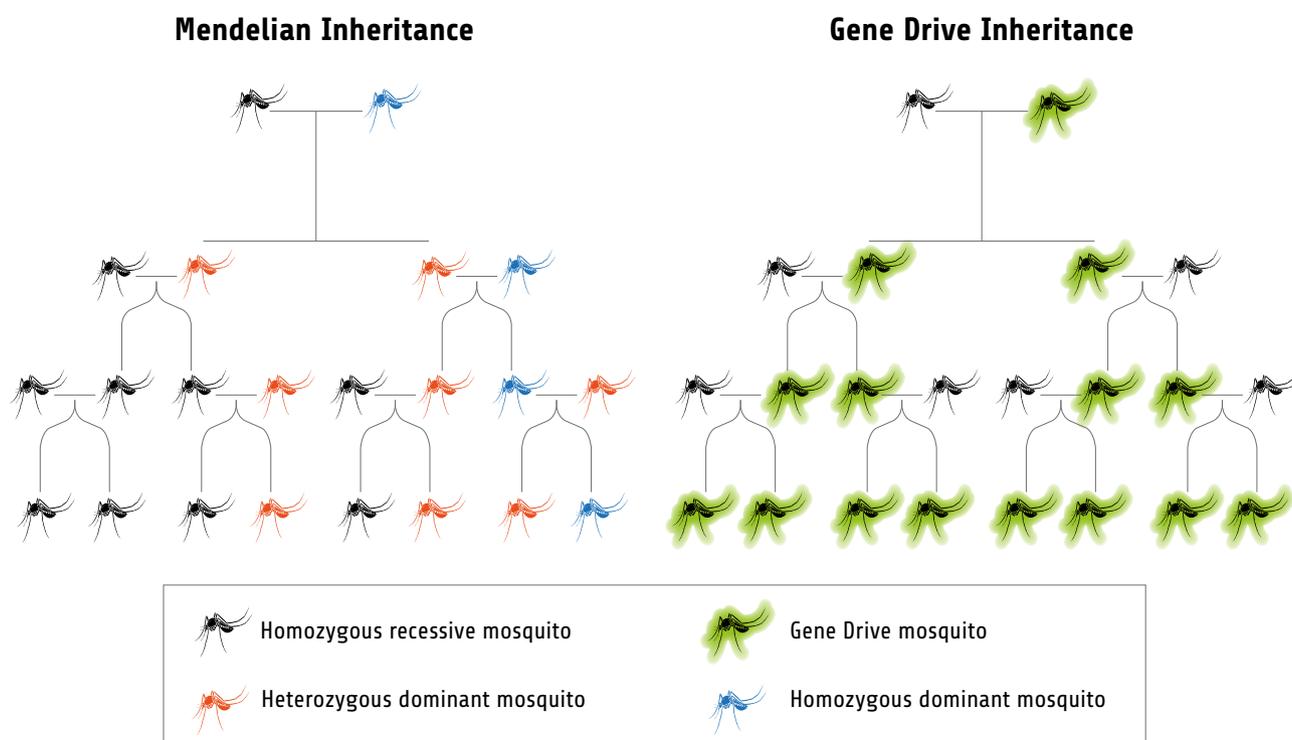
Les technologies « Gene Drive » sont basées sur des systèmes d'hérédité biaisés qui accélèrent la transmission d'un caractère génétique d'un parent à sa descendance à travers la reproduction sexuée (National Academies of Sciences & Medicine, 2016; Sinkins & Gould, 2006). Les « Gene Drive » sont donc une exception aux principes conventionnels de l'hérédité décrite par Gregor Mendel (hérédité mendélienne) selon lesquels, la descendance a en moyenne 50 % de chance d'hériter d'un gène particulier de ses parents (Figure 2). Un organisme qui se reproduit par voie sexuée et qui est porteur d'un élément « Gene Drive » transmettra presque toujours cet élément à sa descendance entraînant ainsi une augmentation préférentielle des génotypes cibles. Cette technologie permet d'augmenter la probabilité de transmission d'un gène désiré, sans tenir compte de la valeur sélective ; cet attribut est particulièrement important pour l'efficacité dans le cadre de la lutte anti-vectorielle. Dans des conditions optimales, l'élément génétique ciblé se retrouve, en fin de compte, dans la totalité ou la quasi-totalité d'une population donnée (James, 2005; National Academies of Sciences & Medicine, 2016). Cette technologie offre plusieurs applications potentielles, y compris dans la lutte contre les vecteurs de maladies, les ravageurs agricoles et les espèces envahissantes, ainsi que la restauration d'espèces menacées (National Academies of Sciences & Medicine, 2016). Pour l'Afrique cependant, son intérêt immédiat sera l'application dans le cadre de la lutte contre le paludisme, voire l'élimination du paludisme, telle que décrite ci-dessous.

Le phénomène « Gene Drive » existe à l'état naturel chez certains animaux et des microbes, et a fait l'objet d'étude pendant des décennies (Hurst & Werren, 2001 ; Sinkins & Gould, 2006). Cependant, ce n'est que récemment qu'il a été possible de créer, de manière synthétique, des systèmes « Gene Drive » pouvant être utilisés dans des organismes d'intérêt. Grâce au processus d'hérédité biaisée entraîné par le Gene Drive, la fréquence d'un gène peut rapidement augmenter dans une population donnée après plusieurs générations. Ceci est la principale caractéristique qui fait la différence d'avec les autres modifications génétiques ; lesquelles sont soit appliquées uniquement à une génération, soit sélectionnées après quelques générations si elles sont désavantageuses.



Cette particularité rend les approches « Gene Drive » particulièrement intéressantes pour la lutte contre les vecteurs de maladies, voire contre d'autres ravageurs, où les formes conventionnelles de modification génétique ne sont pas suffisantes pour introduire le changement souhaité dans les populations cibles. En d'autres termes, cette technologie permet d'augmenter la probabilité de transmission d'un gène désiré, sans tenir compte de sa valeur sélective, ce qui est une qualité importante pour son utilisation en vue de la suppression d'une population vectorielle. Dans le cas des vecteurs de maladies, tels que certaines espèces de moustiques, la transmission génique est le seul moyen pratique d'introduire des caractères désirés dans l'ensemble de la population pour réduire leur capacité de transmission de la maladie.

Figure 2 : Illustration du concept « Gene Drive », en comparaison avec l'hérédité mendélienne normale



Différents laboratoires utilisent différentes stratégies moléculaires pour construire des systèmes « Gene Drive ». Les stratégies les plus courantes sont : (i) l'utilisation d'enzymes de restriction (« endonucléases ») ; (ii) l'utilisation de systèmes de toxines et d'antidotes pour favoriser certains caractères génétiques ; ou (iii) les translocations chromosomiques. Entre ces trois technologies, des progrès significatifs ont été plus réalisés avec l'utilisation des enzymes de restriction, surtout suite à la découverte de la technologie d'édition de gènes, dénommée CRISPR/Cas9 (Doudna & Charpentier, 2014), qui a ouvert la porte à une nouvelle vague d'évolutions « Gene Drive ». CRISPR est l'abréviation de Courtes répétitions palindromiques regroupées et régulièrement inter-espacées. Les gènes CRISPR et les gènes associés à CRISPR (Cas) jouent un rôle important dans l'immunité adaptative de

certaines bactéries et archées (archéobactéries) en leur permettant de réagir et d'éliminer un matériel génétique envahissant. La découverte de la technologie « Gene Drive » basée sur la CRISPR/Cas9 synthétique permet d'éditer des gènes très spécifiques chez le moustique et de valider ceux qui seraient essentiels pour les processus d'intérêt en matière de lutte contre le paludisme tel que la capacité de reproduction, le comportement de reproduction, l'immunité contre des parasites et la détermination du sexe.

S'agissant de l'Afrique, l'application la plus importante et la plus urgente des technologies « Gene Drive » serait certainement pour la lutte contre le paludisme et son élimination. Il est donc important que nous développions l'expertise requise pour créer, tester et évaluer cette technologie et son application dans le domaine de la santé.

3.1 Options technologiques : suppression de la population des moustiques ou leur modification

Les technologies « Gene Drive » peuvent être utilisées de deux manières dans la lutte contre le paludisme, à travers soit la suppression de la population des moustiques, soit la modification de la population. Dans le cas de la suppression, le gène artificiel introduit dans la population de moustiques va soit changer la transmission des chromosomes sexuels de sorte que la plupart des descendants sont des mâles, soit inhiber les gènes de fertilité femelles de sorte que les anophèles femelles ne pondent plus d'œufs. Ceci va entraîner au cours du temps, une réduction de la population voire son élimination. Dans ce cas, les constructions génétiques introduites ne devraient pas persister dans l'environnement. Les nucléases, y compris les systèmes CRISPR/Cas9, peuvent être adaptées afin de perturber effectivement l'hérédité chez les moustiques du paludisme. Par exemple, des chercheurs britanniques ont pu démontrer une transmission à près de 100 % du chromosome Y (qui détermine le sexe mâle) suite au clivage du chromosome X (Galizi et al., 2014 ; Galizi et al., 2016), et une transmission de près de 100 % d'un élément génétique basé sur CRISPR à trois locus génétiques différents qui causent une perturbation dans la fertilité féminine (Hammond et al., 2016).

Dans le cas de la modification de la population, les constructions génétiques introduites sont celles qui réduisent la capacité vectorielle des moustiques, c'est-à-dire leur capacité à transmettre les parasites du paludisme. Par exemple, des segments génétiques spécifiques qui codent les protéines de liaison du parasite dans le moustique sont modifiés de sorte que ces parasites ne peuvent plus se lier aux récepteurs, rendant ainsi la descendance incapable d'abriter les pathogènes du paludisme. Contrairement aux systèmes de suppression de la population, les constructions de gènes artificiels devraient se propager dans toute la population du vecteur et y persister. Dans un exemple pionnier de cette approche, des chercheurs californiens ont mis au point un gène CRISPR/Cas-9 hautement efficace qui a permis de modifier, en laboratoire, 98 % de la population de *Anopheles stephensi* de sorte qu'elle ne puisse plus transmettre le parasite du paludisme en l'occurrence *Plasmodium falciparum*, (Gantz et al., 2015). Cette approche cadre bien avec les efforts d'éradication du paludisme à grande échelle et offre un impact potentiellement élevé à court terme (Eckhoff et al., 2016).

Les démonstrations qui ont été faites avec la technologie Gene Drive appliquée aux moustiques du paludisme, bien qu'étant encore des preuves initiales de concept principe constituent des jalons importants dans la recherche sur le « Gene Drive ». Les études donnent la certitude que ces technologies sont techniquement et scientifiquement réalisables. Les évaluations mathématiques des approches de suppression de la population et de modification de la population ont montré leur capacité à contribuer à l'élimination du paludisme quelques années seulement après le lâcher initial (Akbari et al., 2013 ; Eckhoff et al., 2016).

3.2 Points forts de la technologie « Gene Drive »

Les systèmes « Gene Drive » présentent différentes « forces », avec différents seuils au-delà desquels le gène peut continuer à se propager dans la nature, de façon autonome, sans aucune assistance. Les systèmes les plus faibles, aussi appelés « systèmes à seuil élevé », se répandent plus lentement dans une population cible, et sont moins susceptibles de se propager aux populations voisines. Ceux-ci nécessitent un nombre plus élevé de lâchers pour être efficaces. Par contre, les technologies actuelles proposées pour l'élimination du paludisme sont des systèmes puissants, encore appelés « systèmes à seuil bas », pour lesquelles le lâcher d'un petit nombre de moustiques génétiquement modifiés peut entraîner une propagation étendue dans les populations. Grâce à ce pouvoir de propagation, les systèmes à seuil bas présentent un grand intérêt potentiel en matière de lutte contre le paludisme. L'on estime en effet que même des lâchers dans moins de 10 % de la population sauvage de moustiques, dans des conditions optimales, pourraient se propager suffisamment pour provoquer l'élimination du paludisme seulement après quelques années (Eckhoff et al., 2016).

3.3 Disponibilité de la technologie « Gene Drive » pour déploiement

Des technologies « Gene Drive » destinées à supprimer ou à modifier les moustiques transmettant le paludisme et pouvant être utilisées sur le terrain en Afrique sont en cours d'élaboration dans différents laboratoires. Les résultats des travaux d'au moins deux groupes de recherche ont été présentés au Groupe consultatif sur la lutte anti-vectorielle de l'OMS (WHO Vector Control Advisory Group, 2017) pour évaluation, mais plusieurs autres groupes travaillent également sur la technologie « gene drive » pour la lutte contre le paludisme. La possibilité d'utiliser cette technologie dans la lutte contre le paludisme a été déjà prouvée. Des moustiques modifiés à l'aide de cette technologie ont été produits dans des laboratoires (Gantz et al., 2015 ; Hammond et al., 2016) et devraient être testés sur le terrain en Afrique.

Un nombre limité d'institutions et de chercheurs africains participent activement au processus de développement et de réglementation de la technologie Gene Drive. Récemment, en préparation pour des essais futurs sur des moustiques transformés par la technologie Gene Drive, des chercheurs du Burkina Faso ont obtenu l'autorisation de leur Agence nationale de biosécurité pour importer des œufs de moustiques transgéniques « mâles stériles ». Ces travaux préparatoires, participent au renforcement des capacités scientifiques et réglementaires, ainsi que pour affiner le processus de la participation du public avant l'utilisation proprement dite des moustiques modifiés par Gene Drive. Les œufs ont été réceptionnés et les moustiques sont maintenus dans une installation confinée à l'Institut de Recherche en Sciences de la Santé (IRSS) à Bobo Dioulasso, au sud-ouest du Burkina Faso. De même, l'équipe des chercheurs au Mali a récemment déposé une demande d'autorisation auprès de l'autorité nationale de biosécurité pour des essais en milieu confiné.

L'Ouganda envisage de construire un laboratoire confiné et l'équipe procédera à la demande d'autorisation pour des essais en milieu confiné une fois que le laboratoire sera prêt. Tous ces progrès devront permettre aux autres pays de surmonter les défis éventuels et de tirer parti des expériences du Burkina Faso, de l'Ouganda et du Mali. Des modèles mathématiques suggèrent que l'introduction de la technologie « gene drive » dans la lutte anti-vectorielle pourrait conduire à l'élimination du paludisme, soit en supprimant les populations des moustiques anophèles, soit en les modifiant de sorte qu'ils ne puissent pas abriter et transmettre les parasites du paludisme (Eckhoff et al., 2016). Cependant, la plupart des travaux sont encore à leur étape initiale et nécessiteront une validation et des essais supplémentaires sur le terrain. Il est probable qu'il faudra encore plusieurs années, soit une dizaine d'années selon les estimations avant que les approches de cette technologie ne puissent être effectivement déployées sur le terrain. Toutefois, ce long délai est plutôt imputable au temps nécessaire aux multiples consultations entre les différents acteurs et pour répondre aux exigences réglementaires. La mise au point de la technologie, quant à elle, ne demandera que peu de temps encore.

La possibilité d'utiliser la technologie Gene Drive dans la lutte contre le paludisme a été déjà prouvée. Des moustiques modifiés en utilisant cette technique ont été produits dans des laboratoires (Gantz et al., 2015 ; Hammond et al., 2016) et devraient être testés sur le terrain en Afrique.

L'utilisation des moustiques génétiquement modifiés présentera sans doute de nombreux défis qui ne sont pas forcément uniques, mais différents de ceux rencontrés jusque-là dans les interventions de lutte types anti vectorielle. Par exemple, la probabilité que les moustiques traversent les frontières nationales obligera États un partage d'informations entre les Etats voisins. En outre, les préoccupations relatives à la perturbation de la biodiversité vont nécessiter des évaluations de risques qui soient indépendantes, et l'élaboration de plans appropriés de gestion de ces risques. Outre les évaluations effectuées par les compagnies détentrices de la technologie, et par les agences nationales de réglementation, les évaluations de risques indépendantes peuvent être nécessaires pour améliorer la perception de la non-partialité des acteurs impliqués. Ces évaluations doivent être organisées à différentes étapes de développement de la technologie, et les résultats doivent être rendus publiques, dans l'objectif d'améliorer la transparence et la conformité attendues de la part de toutes les parties impliquées. De plus, les systèmes de réglementation déjà en vigueur à travers le continent, en particulier ceux appliqués aux cultures génétiquement modifiées, devront être convenablement adaptés afin de permettre une réglementation efficace des moustiques modifiés par « Gene Drive ». Plusieurs efforts sont en cours pour créer les conditions permettant le déploiement de la technologie dès qu'elle sera prête.

L'OMS dispose déjà d'un ensemble de directives relatives aux essais de moustiques génétiquement modifiés sur le terrain (World Health Organization, 2014) et des efforts sont en cours pour leur actualiser ces directives, en tenant compte des caractéristiques particulières liées au mécanisme du « Gene Drive ». Tandis que de nombreux pays se basent uniquement sur les réglementations de biosécurité élaborées pour les cultures génétiquement modifiées, certains pays, comme le Kenya, ont, par anticipation, élaboré des projets de directives pour le confinement des arthropodes génétiquement modifiés.

Des recherches antérieures sur l'utilisation de la technologie « Gene Drive » dans la lutte anti-vectorielle du paludisme avaient porté sur *Anopheles stephensi*. (Gantz et al., 2015) une espèce retrouvée en Asie et *An. gambiae sensu stricto* (Hammond et al., 2016), qui était depuis longtemps considéré comme le vecteur du paludisme le plus répandu en Afrique, et qui se retrouve encore dans de nombreuses contrées. *Anopheles gambiae* s.s. est un membre du complexe *Anopheles. gambiae*, lequel compte sept autres espèces apparentées ayant différentes capacités en ce qui concerne la transmission du paludisme (Sinka et al., 2010). Une hypothèse intéressante est que les constructions génétiques résultant des travaux en cours sur *Anopheles. gambiae* s.s. pourront être facilement introduites dans les espèces apparentées du complexe à savoir *Anopheles arabiensis* et *Anopheles. coluzzii*. Ces deux espèces deviennent des vecteurs de plus en plus importants du paludisme avec *Anopheles coluzzii* particulièrement actif et répandu en Afrique de l'Ouest. *Anopheles Arabiensis*, quant à lui joue un rôle important dans la transmission résiduelle en Afrique à cause de sa tendance à piquer facilement des hôtes alternatifs en l'absence d'hôtes humains et sa capacité à piquer tôt le soir et à l'extérieur des maisons (Durnez & Coosemans, 2013). Selon les experts, les constructions « Gene Drive » qui sont développées pour *Anopheles. gambiae* peuvent être facilement introduites dans *Anopheles. arabiensis*, qui serait alors ciblée par la technologie « Gene Drive ».

Il est clair que le prochain programme d'élimination du paludisme devra également cibler particulièrement *Anopheles funestus* qui, progressivement, devient le vecteur le plus dominant en Afrique orientale et australe, ainsi que dans certaines communautés d'Afrique occidentale et du centre (Coetzee & Koekemoer, 2013 ; Kaindoa et al., 2017). Cette espèce s'avère particulièrement

difficile à cerner, alors que des données probantes suggèrent qu'elle est maintenant responsable de la persistance de 80 à 90 % de la transmission du paludisme dans des zones comme le sud-est de la Tanzanie, (Kaindoa et al., 2017). Si l'on ne parvient pas à développer des constructions « Gene Drive » ciblée sur cette espèce, et à comprendre suffisamment son écologie, de façon à pouvoir l'élever convenablement en laboratoire, l'impact de la technologie « Gene Drive » dans l'élimination du paludisme pourrait être limité. A ce jour, seuls deux laboratoires ont la capacité d'élever des colonies d'*Anopheles funestus*, le premier étant à l'Université de Witwatersrand en Afrique du Sud (Hunt, Brooke, Pillay, Koekemoer, & Coetzee, 2005) et le second au Centre national de la recherche et Formation sur le Paludisme (CNRFP) au Burkina Faso. Des études écologiques approfondies sont requises afin de bien comprendre la biologie, l'écologie et la diversité génétique de ce vecteur, et tester l'élevage des en laboratoire, afin d'assurer un déploiement plus efficace des techniques de contrôle génétique. Heureusement, des efforts visant à relever certains de ces défis sont déjà en cours ; ce qui devrait être encouragé et soutenu à travers les laboratoires en Afrique.

Les preuves de concept de la technologie « Gene Drive » ont été réalisées en utilisant les espèces de moustiques *Anopheles. stephensi* et *Anopheles. gambiae*, tout en supposant que les constructions génétiques fonctionnant sur *Anopheles gambiae* peuvent être facilement introduites dans des espèces apparentées telles que *Anopheles arabiensis* et *Anopheles. coluzzii*. Cependant, afin d'éliminer totalement le paludisme, les efforts devraient également se concentrer sur d'autres vecteurs clés du paludisme tels que *Anopheles funestus*, qui est maintenant le principal vecteur dans les régions d'Afrique orientale et australe.

3.4 Opportunités pour un sursaut technologique

L'édition génétique et la technologie « Gene Drive » en particulier constituent des domaines de recherche relativement nouveaux. Aucune technologie « Gene Drive » n'a encore été déployée nulle part au monde. En conséquence, les risques de « dirigisme » technologique restent minimes, dans la mesure où la région africaine entre dans ce domaine à peu près en même temps que toutes les autres régions du monde. Même si c'est dans des laboratoires aux Etats-Unis et en Europe que les moustiques vecteurs du paludisme sont en train d'être modifiés à l'aide de la technologie Gene Drive, c'est plutôt sur le terrain en Afrique, où la technologie aurait le maximum d'impact, que ces moustiques seront testés. Ainsi donc l'environnement africain où les populations seront les principaux bénéficiaires de l'élimination du paludisme, est systématiquement pris en compte dans le processus de mise au point de la technologie Gene Drive. Pour l'Afrique, cette technologie ne sera donc pas perçue comme une adaptation de technologies déjà utilisées ailleurs, mais plutôt une technologie à laquelle le continent a participé pleinement à la mise au point, et cela dès le départ. Les connaissances et l'expertise générées à travers ce processus ainsi que les programmes de recherche associés peuvent être utilisés de façon pertinente pour de nouvelles autres applications. Puisqu'il s'agit d'une nouvelle technologie qui sera probablement utilisée pour la première fois dans les stratégies de lutte contre le paludisme en Afrique, les chercheurs africains, les régulateurs et autres acteurs, en profiteront par bâtir une expertise de haut niveau, de telle façon que d'autres régions du monde pourraient plus tard requérir leur contribution, en termes notamment d'appui conseil.

L'Afrique devra également pouvoir bénéficier du renforcement des capacités et du transfert de technologie qui accompagnent les programmes de recherche. Et c'est sans doute la manière dont les équipes de recherche sont structurées et organisées qui déterminera l'efficacité en ce qui concerne le transfert de technologies et le renforcement des capacités en général. Il est donc recommandé d'adopter une approche de « développement en commun » qui met l'accent sur la collaboration entre les partenaires

au sein des équipes, depuis les phases de conception de la recherche jusqu'à l'élaboration des procédures opérationnelles standardisées.

A l'avenir, les trois pays pionniers que sont le Burkina Faso, le Mali et l'Ouganda qui, à travers le partenariat avec Target Malaria (Voir Encadré 1), auront établi les capacités nécessaires et suffisantes pour conduire les phases initiales de la technologie « Gene Drive », pourraient servir de tremplin à partir duquel les autres pays pourront tirer profit de l'expertise et des ressources disponibles sans avoir à répéter forcément certaines des phases de développement et d'évaluation de la technologie. En effet, le Burkina Faso a déjà accordé l'autorisation de tester en milieu confiné, des versions de moustiques génétiquement modifiés ordinaires, c'est-à-dire ne portant pas encore de constructions Gene Drive, et ne devant donc pas persister dans l'environnement. Dans le même temps le Mali et l'Ouganda demanderont bientôt des autorisations pour des expérimentations similaires. L'expérience acquise par ces pays en matière de réglementation pourra également servir aux pays voisins qui pourraient choisir de capitaliser sur les résultats accumulés, et ignorer certaines évaluations intermédiaires, surtout si le produit est déjà jugé suffisamment efficace pour passer aux étapes supérieures du processus.

ENCADRE 1

Target Malaria est un consortium de recherche à but non lucratif qui vise le développement et le partage de la technologie « Gene Drive » dans la lutte contre le paludisme.

Le consortium a adopté une approche progressive dans ses recherches et développements, passant de l'utilisation de moustiques *Anopheles gambiae* mâles stériles génétiquement modifiés (sans « Gene drive ») à celle de moustiques *Anopheles. gambiae* autonomes basés sur la technologie « Gene Drive ».

<http://www.targetmalaria.org>

<http://targetmalaria.org/who-we-are/>

Il existe également des technologies connexes pour lutter contre les maladies transmises par les moustiques, n'utilisant pas la technologie « Gene Drive » (encadrés 2 et 3). Parmi elles, on peut citer l'exemple du déploiement à grande échelle de moustiques du genre *Aedes* infectés par la bactérie *Wolbachia* dans le cadre des programmes de lutte contre la dengue et le Zika au Brésil, en Australie, en Colombie et en Indonésie (Hoffmann et al., 2011). L'utilisation des moustiques mâles stériles du genre *Aedes* est également l'exemple d'une autre technologie déjà déployée dans des villes du Brésil, des îles Caïmans et aux Etats-Unis (Harris et al., 2011). Bien que ces exemples n'impliquent pas l'utilisation de « Gene Drive », ils impliquent le déploiement sur le terrain d'un grand nombre de moustiques élevés en laboratoire, qui sont destinés soit à persister dans l'environnement (cas des moustiques infectés par la bactérie *Wolbachia*) ou non (cas des moustiques mâles stériles). En dehors de la lutte anti-vectorielle, bon nombre de pays africains ont acquis l'expérience de tester des cultures génétiquement modifiées telles que le coton Bt (Vitale, Glick, Greenplate, Abdennadher, & Traoré, 2008) et le maïs tolérant à la sécheresse (Fisher et al., 2015). Tout ceci représente des expériences intéressantes qui pourraient être utiles en termes d'apprentissage et de leçons à tirer, pour les chercheurs, développeurs et régulateurs africains, pour gérer la technologie Gene Drive au cours des années à venir

ENCADRE 2

Eliminate Dengue : Eliminate Dengue utilise des bactéries naturelles appelées *Wolbachia* pour réduire la capacité des moustiques à transmettre des virus nocifs pour les hommes tels que ceux de la dengue, chikungunya et Zika. L'efficacité de cette approche a été démontrée à la suite de l'introduction du *Wolbachia* dans les moustiques au laboratoire, et la conduite depuis 2011, d'essais en milieu non confinés au sein de communautés touchées par la dengue.

La bactérie *Wolbachia* peut être utilisée de plusieurs façons, notamment pour supprimer les populations de moustiques. Cependant, la méthode *Wolbachia* du programme Eliminate Dengue a une particularité : elle utilise les bactéries pour empêcher la multiplication du virus dans les moustiques et leur transmission aux hommes. La méthode est autonome et peut révolutionner la lutte contre les maladies virales mortelles.

<http://www.eliminatedengue.com/program/>

ENCADRE 3

OXITEC : Oxitec est un pionnier dans la lutte contre les insectes vecteurs de maladie et ravageurs de cultures.

Oxitec utilise la génétique de pointe pour introduire un gène autolimitant dans ces moustiques. Le gène est transmis à la descendance de l'insecte, de sorte que lorsque les moustiques mâles Oxitec libérés dans la nature s'accouplent avec des femelles sauvages, leur descendance hérite ce caractère autolimitant. La descendance qui en résulte mourra avant l'âge adulte, il s'en suit une diminution de la population locale de moustiques.

La stratégie OXITEC de lutte anti-vectorielle contre la dengue, le Zika, le chikungunya et la fièvre jaune est basée sur le contrôle des populations d'*Aedes aegypti*. Des programmes utilisant des moustiques autolimitants sont en cours au Brésil, aux Etats-Unis, aux îles Caïmans, au Panama et en Inde.

<http://www.oxitec.com/programmes/>

Trois pays africains, à savoir le Burkina Faso, le Mali et l'Ouganda, sont activement en train de renforcer les capacités techniques, réglementaires et institutionnelles relatives à la technologie « Gene Drive » et devraient offrir des opportunités d'apprentissage aux autres pays africains.

Stratégies pour les essais et le déploiement de la technologie « Gene Drive »

4.1 Une approche « étape par étape » pour les essais avec les moustiques « Gene Drive »

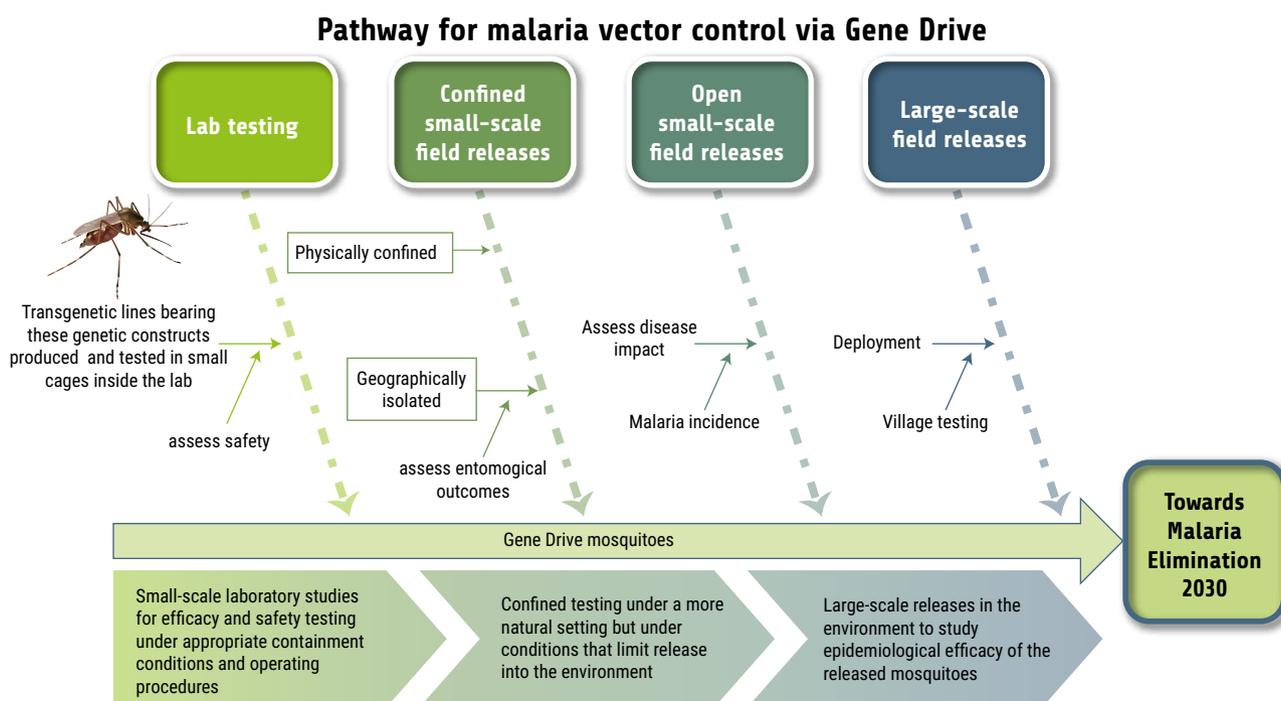
Les lignes directrices de l'OMS relatives aux essais utilisant des moustiques génétiquement modifiés (World Health Organization, 2014) et le rapport publié par National Academies for Sciences, Engineering and Mathematics des États-Unis (National Academies of Sciences & Medicine, 2016) soulignent tous les deux, la nécessité d'adopter une approche par étapes en ce qui concerne les travaux sur les moustiques génétiquement modifiés. Les étapes incluent les phases préparatoires, la conduite proprement dite des recherches qui débutent au laboratoire et se poursuivent s'il y a lieu, jusqu'aux phases finales de surveillance environnementale sur le terrain. L'approche générale utilisée pour la mise au point des organismes génétiquement modifiés par la technologie Gene Drive et la gouvernance qui y est associée, devra aller au-delà des considérations de santé publique et d'environnement, pour prendre en compte, entre autres, les avantages liés à l'innovation technologique, les considérations sociétales majeures, ainsi que les implications liées aux aspects de propriété intellectuelle, de participation du public, et les considérations purement économiques. Les rapports de l'OMS et des Académies américaines ont formulé une série de recommandations à l'endroit des chercheurs, développeurs, bailleurs de fonds et décideurs, qui sont pertinentes également pour les institutions de l'Union Africaine dans leurs efforts pour développer et réglementer la technologie « Gene Drive » au profit du développement économique de l'Afrique.



Les expérimentations des technologies « Gene Drive » telles qu'elles sont actuellement envisagées, devraient comporter les trois étapes clés suivantes, bien que celles-ci puissent changer ou se chevaucher au fur et à mesure que la technologie se développe (Figure 3) :

- i. Développement et évaluations à petite échelle, en laboratoire pour déterminer les niveaux de sécurité et d'efficacité de la technologie, à partir d'essais en cages de laboratoire ;
- ii. Des études à petite échelle, commençant par des essais dans des cages de terrain et en milieu confiné, pour évaluer la stabilité, le flux de gène, divers paramètres entomologiques, les stratégies éventuelles de déploiement et la probabilité d'apparition de mutations délétères qui pourraient limiter la diffusion des éléments « Gene Drive » introduits dans les moustiques. Cette étape sera suivie d'autres études à petite échelle où des moustiques génétiquement modifiés sont lâchés, d'abord dans des zones écologiquement confinées telles que des îles, pour évaluer l'efficacité et la stabilité sur le terrain, le flux de gène, l'acceptation par les communautés vivant dans les zones cibles, divers résultats entomologiques, les éventuelles stratégies de déploiement et aussi la probabilité de résistance à la technologie ;
- iii. les lâchers à grande échelle sur un terrain confiné pour évaluer l'impact de l'intervention sur les paramètres cliniques de la maladie, tels que l'incidence du paludisme dans une population humaine définie, et pour surveiller les principaux indicateurs entomologiques, tels que les densités et les capacités vectorielles.

Figure 3 : Étapes de l'approche préconisée pour la conduite des essais sur les moustiques modifiés par la technologie « Gene Drive » dans le cadre de la stratégie d'élimination du paludisme



Along the process will be independent risk management procedures to identify any potential risks, allay any stake holder fears and identify specific mitigation measures should need be. Regulatory approval will also be sought for each phase.

Contrairement au développement progressif des médicaments ou des vaccins, les étapes du développement du « Gene Drive » vont probablement se chevaucher. Par exemple, une fois que les moustiques modifiés par la technologie « Gene Drive » sont lâchés à petite échelle lors de la phase 2, on pourrait s'attendre, dans le meilleur des cas, à une propagation de ces moustiques au-delà des zones initiales du lâcher, ce qui pourrait s'apparenter à une libération à grande échelle, et correspondrait, somme toute, à un résultat positif en terme d'efficacité de la technologie. Il est également prévu qu'après les essais à grande échelle, d'autres évaluations incluront la surveillance post-déploiement pour vérifier la performance continue des interventions sur le terrain. Les évaluations de risques ci-dessus mentionnées doivent être effectuées au fur et à mesure que la technologie évolue suivant les différentes étapes afin d'identifier les risques potentiels et les stratégies d'atténuation, et de permettre aux différentes parties prenantes de faire part de leurs préoccupations avant de passer à l'étape suivante.

La mise au point de la technologie du « Gene Drive » doit suivre une approche graduelle, depuis le développement en laboratoire jusqu'aux lâchers à grande échelle sur le terrain, grâce à laquelle l'efficacité et la sécurité feront l'objet de contrôle adéquat parallèlement aux évaluations de risques afin d'orienter la prise de décision et le déploiement.

4.2 Déploiement de la technologie « Gene Drive » au niveau national

Les stratégies de déploiement spécifiques dépendront du produit « Gene Drive » final et de son potentiel estimé dans chaque contexte. Toutefois, jusqu'alors, les experts recommandent que la technologie soit déployée comme un outil complémentaire, et non comme un substitut des interventions existantes. Il est prévu que le déploiement sera réalisé à travers les programmes nationaux de lutte contre le paludisme existants, en étroite collaboration avec d'autres organismes, en fonction de chaque contexte local. La technologie « Gene Drive » vise à réduire la transmission du paludisme, ce qui devrait, à son tour, réduire les niveaux de couverture requis pour les autres méthodes. Le Programme national de lutte contre le paludisme et son élimination dans chaque pays sera chargé de prendre la décision de déployer la technologie et de définir les véritables modalités de ce déploiement. De plus, ces décisions devraient tenir compte du profil épidémiologique du paludisme dans le pays, en s'appuyant sur des données locales relatives à l'ampleur et aux caractéristiques de la transmission résiduelle. Tous les objectifs du déploiement devraient être conformes aux indicateurs définis par les cadres du secteur de la santé de chaque pays. Enfin, le déploiement devrait être planifié et inclus dans les stratégies nationales pour assurer une meilleure implication des autres secteurs, et une levée de fonds pour la durabilité du programme. Toutefois, à cause de la possibilité de mouvements transfrontaliers, la décision relative au déploiement des moustiques « Gene Drive » devra être prise dans un contexte régional (voir ci-dessous).

Du point de vue de la réglementation, la particularité de la technologie « Gene Drive » devra nécessiter la participation de différents secteurs du gouvernement soit en tant que développeur, évaluateur, gestionnaire ou régulateur. Des aspects tels que les évaluations indépendantes et continues pendant les phases de développement et de déploiement peuvent être sous-traités en utilisant des experts indépendants, mais les processus devront absolument demeurer sous le contrôle des agences gouvernementales. Etant donné que l'objectif principal est la lutte contre le paludisme, les Etats devraient rechercher l'appui-conseil de l'OMS par rapport à la mise œuvre de cette technologie. Certains pays africains ont déjà des agences de biosécurité qui assurent la coordination des coordonnent toutes les activités d'évaluation des OGM. Il convient toutefois de noter qu'il existe d'autres évaluations, telles que l'efficacité et l'autorisation pour le déploiement final, qui pourraient ne pas relever de la compétence des agences nationales de biosécurité. Une bonne coordination entre les différentes agences impliquées ainsi que la définition d'une feuille de route claire seront nécessaires au niveau de chaque pays. Les directives de l'OMS constitueront également une référence clé pour les pays qui souhaiteraient élaborer leurs propres directives pour l'utilisation de cette technologie dans le domaine de la santé.

Il faudrait impliquer dès le départ des programmes tels que le Programme national de lutte contre le paludisme et son élimination et renforcer leurs capacités

Du point de vue de la réglementation, la particularité de la technologie « Gene Drive » devra nécessiter la participation de différents secteurs du gouvernement soit en tant que développeur, évaluateur, gestionnaire ou régulateur.

4.3 Déploiement de la technologie Gene Drive au niveau régional

Les questions transfrontalières constituent l'un des aspects importants à prendre en compte en matière de promotion de la science, technologie et innovation (STI) pour le développement économique en Afrique. Elles peuvent limiter le mouvement des chercheurs, des équipements et matériels autre ainsi que la collaboration entre les pays, avec pour conséquence de favoriser des duplications coûteuses et inefficaces des efforts déployés. On reconnaît en effet que la majorité des défis et problèmes auxquels la recherche fait face peuvent être de nature transfrontalière. Toutefois, peu de pays disposent de l'expertise et des moyens nécessaires pour faire face de manière indépendante à ces problèmes. Par ailleurs, d'excellents exemples de collaborations transfrontalières existent, qui se sont avérées très productives et efficaces, en particulier à travers les réseaux de l'Initiative Biosciences en Afrique (ABI) de l'Agence du NEPAD. Sans une harmonisation plus élargie des politiques et programmes, il sera difficile pour les pays, individuellement, de tirer profit au maximum des économies fondées sur la connaissance.

Dans les pays où l'évaluation de l'efficacité des technologies et celle des demandes d'autorisation pour le déploiement des OGM ne relèvent pas de la compétence des seules agences nationales de biosécurité, il est nécessaire de développer une coordination entre les agences de réglementation impliquées et définir pour elles une feuille de route claire.

La collaboration dans le domaine des STI peut présenter beaucoup de défis quand il s'agit de l'adoption des nouvelles technologies. Toutefois, souvent les avantages potentiels prennent le pas sur les risques potentiels lorsqu'il existe un environnement juridique et réglementaire approprié qui tient compte des aspects technique, sociétal et éthique. Les défis auxquels sont confrontés les chercheurs et entrepreneurs africains sont aggravés par le fait qu'ils doivent gérer les risques technologiques à travers des systèmes très fragmentés dans plusieurs pays. Cela constitue un obstacle important à la collaboration et l'intégration régionales. La STISA 2024 encourage l'utilisation responsable des droits de propriété intellectuelle. Elle accorde l'attention requise à la protection de l'environnement, la biodiversité, la santé humaine et les intérêts publics tout en veillant à ce que la société tire le maximum de profit de la science, la technologie et des innovations.

A cet effet, l'Agence du NEPAD encouragera et soutiendra les systèmes juridiques et réglementaires qui permettent de promouvoir les STI aux niveaux national et régional. Les communautés économiques régionales (CER) offrent l'opportunité de rationaliser et d'harmoniser l'environnement réglementaire pour l'application des nouvelles technologies. En outre, l'Agence de planification et de coordination de l'UA/NEPAD collabore avec divers organismes régionaux sur le continent pour améliorer les capacités des agences nationales de biosécurité et des agences nationales de réglementation des produits médicaux dans différents pays, afin qu'elles soient prêtes et capables de réglementer les produits issus de la technologie Gene Drive.

Compte tenu de l'évolution rapide dans ce domaine technologique et des risques d'utilisation abusive ou la conduite d'essais ne respectant pas les normes, les chercheurs et les développeurs sont encouragés à établir une plateforme formelle basée en Afrique, pour assurer convenablement l'enregistrement de leurs travaux, permettre le partage de l'information en matière de technologie, s'autoréguler et permettre une revue par les pairs des travaux en cours y compris les essais sur le terrain

Présentement, les programmes de lutte contre le paludisme sont principalement mis en œuvre par chaque pays suivant des stratégies nationales indépendantes. Toutefois, huit pays d'Afrique australe (Botswana, Mozambique, Namibie, Afrique du Sud, Swaziland, Zambie, Angola et Zimbabwe) se sont rassemblés pour poursuivre ensemble l'objectif d'éliminer le paludisme d'ici 2030, dans le cadre du programme régional dénommé 'Elimination Eight' (E8) (Southern African Development Cooperation, 2016) (Encadré 4). Il est à prévoir que de tels partenariats transfrontaliers deviennent la norme d'autant plus qu'un nombre croissant de pays déploient des efforts en vue de l'élimination du paludisme. La stratégie du programme E8 comporte cinq piliers, à savoir la coordination et le dialogue régionaux, la priorisation politique, l'harmonisation des politiques et la gestion des connaissances, le confinement de la transmission transfrontalière et le financement durable. Tous ces piliers seront particulièrement pertinents pour être considérés dans la nouvelle approche envisagée avec la technologie « Gene Drive » (encadré 4).

ENCADRE 4

Huit pays - l'Angola, le Botswana, le Mozambique, la Namibie, l'Afrique du Sud, le Swaziland, la Zambie et le Zimbabwe ont formé un partenariat dénommé « Elimination 8 » pour une collaboration transfrontalière, afin de réaliser un objectif audacieux d'ici 2030. Ces huit pays montrent l'exemple au reste du continent africain, démontrant que l'élimination du paludisme est possible en Afrique subsaharienne continentale.

Le Comité technique de l'E8 comprend les principaux responsables de la lutte contre le paludisme dans chacun des Etats membres de l'E8, ainsi qu'un éventail de partenaires de réflexion comprenant des universitaires, des groupes de réflexion à but non lucratif, des groupes de la société civile et des fondations privées. Le Comité technique délibère sur les éléments techniques et stratégiques de la collaboration, oriente les normes de politiques et apporte de nouvelles données probantes et approches opérationnelles pour améliorer les stratégies d'élimination nationales et régionales.

<https://malariaelimination8.org/about-us/>

Les moustiques étant des organismes mobiles et les éléments transgéniques devant se répandre grâce aux croisements entre les populations sans que l'on puisse les confiner dans un seul pays, les questions transfrontalières doivent être prises en compte dans la réglementation et le déploiement des moustiques génétiquement modifiés. Ceci requiert une approche réglementaire régionale au lieu de systèmes réglementaires nationaux indépendants comme ce fut principalement le cas avec les cultures génétiquement modifiées. Une approche régionale s'avère également nécessaire, dans la mesure où la propagation du paludisme ne se limite pas à un pays au sein d'une communauté économique régionale donnée. De plus, il sera pratiquement impossible d'effectuer des essais en milieu confiné dans chacun des pays où sévit le paludisme. L'application de ces technologies aurait plus d'impact si elle se faisait à l'échelle régionale plutôt que nationale. Ceci nécessitera de solides collaborations entre les pays et l'harmonisation des exigences techniques et des processus de réglementation en ce qui concerne les moustiques transgéniques. L'approche régionale est à recommandée.

L'autoréglementation et les évaluations et contrôles par les pairs entre les développeurs de technologies et les chercheurs sont nécessaires pour éviter la publication de résultats incorrects. Ainsi, les Communautés économiques régionales qui auraient une réglementation et un système de prise de décision communs sur le sujet peuvent fournir des opportunités pour la conduite d'essais à grande échelle ainsi que pour le déploiement de la technologie dans plusieurs pays. De telles approches communes seraient également nécessaires pour l'autorisation des essais à grande échelle, car il serait difficile de confiner ces essais dans un seul pays. Ces plateformes régionales offrent donc des avantages certains quant au développement de la technologie Gene Drive. Il est évident que les résolutions prises seraient plus faciles à mettre en œuvre si les pays concernés sont suffisamment motivés et si les propositions proviennent effectivement de ces pays, et permettent ainsi la mise en œuvre de politiques plus adaptées au contexte africain.

Il existe déjà plusieurs exemples dans ce domaine, notamment dans le cadre de l'Harmonisation de la réglementation des médicaments en Afrique (AMRH), qui sont coordonnés à l'échelle continentale et des essais cliniques qui nécessitent un examen poussé et un enregistrement international. Des lignes directrices pour le déploiement de la technologie « Gene Drive » seraient conçues et harmonisées à travers les réseaux régionaux africains. S'agissant du développement technologique, il est nécessaire de créer un réseau africain de chercheurs et de développeurs de technologies pour le « Gene Drive ». Les objectifs d'un tel réseau incluront, entre autres : a) l'autorégulation des processus de développement et des essais, b) le partage de données et de connaissances relatives à la technologie « Gene Drive », c) le transfert de technologie entre les pays, et d) le renforcement des capacités en matière de mise au point, d'essai sur le terrain, d'utilisation et de réglementation de la technologie « Gene Drive ». L'Association panafricaine de contrôle des moustiques (PAMCA) est une excellente plateforme sur laquelle un tel réseau pourrait être établi et soutenu (Encadré 5).

ENCADRE 5

L'Association panafricaine de contrôle des moustiques (PAMCA) est une organisation professionnelle regroupant des spécialistes de la lutte contre les moustiques y compris des chercheurs, venant d'Afrique et d'ailleurs.

L'objectif général de l'Organisation est de promouvoir le contrôle et la recherche sur les moustiques et de diffuser les informations sur la « bionomie » des moustiques et des sujets connexes en Afrique et dans le monde entier.

<http://www.pamca.org/about/>

Le développement des technologies « Gene Drive », comme toute autre intervention, nécessitera une participation coordonnée et active des parties prenantes, non seulement pour comprendre les préoccupations du public, mais aussi pour discuter avec les communautés bénéficiaires potentielles. Ce processus doit être lancé assez tôt et, le cas échéant, inclure une approche de développement en commun pour une meilleure appropriation de la technologie par les communautés d'utilisateurs.

4.4 Prise en compte des questions socioculturelles et éthiques

4.4.1 Questions socioculturelles

Le développement d'une nouvelle technologie telle que celle du « Gene Drive » nécessiterait une participation coordonnée et intensive des parties prenantes, non seulement pour comprendre les préoccupations du public, mais aussi pour discuter avec les communautés bénéficiaires potentielles. La manière dont les parties prenantes perçoivent les risques peut orienter le processus d'évaluation des risques. La participation active des parties prenantes peut contribuer à faire en sorte que les technologies développées répondent aux besoins des bénéficiaires et qu'elles aient plus de chances d'être acceptées et soutenues. La recherche relative à la technologie « Gene Drive » doit être orientée par les mêmes principes de respect, d'intégrité, d'équité et de proportionnalité dans l'évaluation des risques par rapport aux avantages, comme dans le cas de toute autre recherche. Les questions qui se posent par rapport à la technologie « Gene Drive », à savoir l'atténuation des risques et l'optimisation des avantages, le consentement individuel et communautaire, l'acceptation par le public, l'accès équitable, la transparence, la responsabilisation, la gestion et la réparation, etc. sont similaires à plusieurs égards aux questions soulevées par les autres technologies.

La nouveauté de la technologie « Gene Drive » peut toutefois présenter des défis jusqu'alors inconnus, il est donc important de planifier et d'assurer une participation effective des acteurs dès les premières étapes. Les directives actuelles de l'OMS sur les moustiques génétiquement modifiés (World Health Organization, 2014), la cinquième réunion du groupe OMS/VCAG (WHO Vector Control Advisory Group, 2017), et le Rapport des Academies américaines (National Academies of Sciences & Medicine, 2016) soulignent l'importance de cette participation. La recommandation N0 7,1 de l'Académie américaine est particulièrement pertinente : « Les plans de recherche pour développer la technologie "Gene Drive" doivent inclure un plan de participation bien élaboré qui prend en compte les communautés concernées, les parties prenantes et le public tout au long du processus de



recherche. » ; et la recommandation No 7,2 précise : « Etant donné que la participation peut contribuer à définir les valeurs et les préférences des communautés, des parties prenantes et du public au sujet des technologies "Gene Drive", les chercheurs et les évaluateurs des risques devraient l'intégrer dans la conception des modèles d'évaluation des risques. Les résultats des évaluations des risques, à leur tour, devraient être intégrés aux efforts de participation des différents acteurs ». Une participation des acteurs dès les premières étapes permet d'avoir assez de temps pour un dialogue constructif et un véritable développement en commun de la technologie. La stratégie de « développement en commun » est essentielle pour assurer l'appropriation et l'adoption futures de la technologie.

4.4.2 Considérations éthiques

La plupart des pays disposent déjà de comités d'éthique nationaux institutionnels robustes ayant la capacité d'évaluer la recherche relative au développement et à l'expérimentation sur le terrain de nouveaux programmes de lutte anti-vectorielle, y compris les moustiques « Gene Drive ». Au-delà des réglementations éthiques nationales existantes, il sera nécessaire de partager les données relatives au processus d'examen avec les chercheurs ou les chargés du déploiement dans d'autres pays, afin d'améliorer l'efficacité des processus des prochaines versions. Tous les chercheurs du programme doivent connaître les concepts éthiques importants relatifs à la protection des participants humains dans une recherche de santé, tels qu'énoncés par les National Institutes of Health (NIH) (National Institutes of Health, 2014). Les principes clés d'éthique, notamment la justice, le respect et la bienfaisance, devraient être respectés dans le cadre de toutes ces recherches.

4.4.3 Impact sur le genre

Contrairement aux moustiquaires imprégnées d'insecticide de longue durée (MILD) qui offrent principalement une protection personnelle et une protection communautaire marginale, les approches « Gene Drive » visent à assurer essentiellement une protection communautaire. Les MILD peuvent être utilisées par des individus et, selon les caractéristiques du ménage ou les pratiques culturelles, leur utilisation peut parfois être biaisée pour des raisons démographiques axées sur le sexe ou la tranche d'âge. Par exemple, les hommes et les jeunes adultes sont parfois exclus de la couverture moustiquaires puisque les campagnes de distribution mettent essentiellement l'accent sur les jeunes enfants et les femmes enceintes (Garley, Ivanovich, Eckert, Negroustoueva, & Ye, 2013). Dans d'autres cas, les femmes peuvent parfois avoir des rôles décisionnels compromis dans le choix des membres du ménage qui devraient ou ne devraient pas utiliser les moustiquaires disponibles. Par contre, la technologie « Gene Drive » ne dépendra pas de l'usage individuel ou du niveau de conformité. Elle fournira des avantages communautaires étendus indépendamment de l'âge ou du sexe des membres des communautés. De cette façon, la plupart des défis associés au genre seront surmontés.

De nombreux pays africains fournissent déjà des efforts significatifs pour sauvegarder les besoins des femmes et des enfants. Puisque l'infection palustre pendant la grossesse comporte des risques élevés pour la mère, le fœtus et le nouveau-né, le nombre de femmes sous traitement préventif intermittent pendant la grossesse ne cesse d'augmenter, bien que les niveaux demeurent inférieurs aux objectifs nationaux. En 2014, environ 15 millions des 28 millions de femmes enceintes exposées au risque de paludisme n'ont pas reçu une seule dose de TPIp. L'adoption et le déploiement des thérapies préventives pour les enfants quant à eux ont été encore plus lents. Jusqu'en 2014, 6 des 15 pays à qui l'OMS recommande des thérapies préventives pour les enfants de moins de cinq ans ont adopté le traitement en tant que politique nationale. Seul le Tchad a adopté la thérapie préventive recommandée pour les nourrissons à l'horizon 2015 (WHO, 2015). Tant les enfants que les adultes des deux sexes devraient tirer profit des avantages de la technologie « Gene Drive » si celle-ci est utilisée comme un outil complémentaire de lutte contre le paludisme.

Analyse et gestion des risques

Il serait important d'effectuer des évaluations de risques à différentes étapes au cours de la mise au point et du déploiement des technologies « Gene Drive » afin de : i) identifier les risques potentiels associés à la technologie, ii) apaiser les craintes des acteurs, iii) identifier des mesures d'atténuation spécifiques pour faire face à tout impact négatif pouvant survenir lors du développement ou du déploiement de la technologie. Néanmoins, les évaluations des risques doivent toujours être menées tout en considérant les avantages cumulés par rapport aux risques potentiels, en veillant à ne pas trop insister sur l'un par rapport à l'autre.

Les évaluations des technologies connexes, mais non identiques, telles que l'utilisation des moustiques *Aedes . aegypti* stériles ou infectés par le *Wolbachia* pour lutter contre la dengue et le Zika (voir encadrés 2 et 3), peuvent fournir des informations utiles concernant les évaluations des risques. Dans ces exemples spécifiques, les agences de réglementation ont estimé que les moustiques *Aedes* génétiquement modifiés ne présentent pas plus de danger à l'environnement que les populations de moustiques sauvages naturelles, et que ces moustiques modifiés peuvent donc être lâchés sans danger. Lorsqu'il y a un intérêt potentiel évident de réduction de la transmission de maladies, comme c'est le cas envisagé avec le « Gene Drive » pour l'élimination du paludisme, toute information pertinente doit être évaluée par rapport à risques potentiels comparés aux impacts à court et à long termes du lâcher des moustiques.

Il est raisonnable que les premiers produits du genre soient soumis à des processus d'évaluation des risques plus rigoureux, car il existe toujours un degré d'incertitude relativement élevé en ce qui concerne ce domaine de technologie. Toutefois, une fois qu'au moins un produit candidat aura été effectivement utilisé, les produits qui suivront pourraient avoir la chance de passer outre certaines étapes du processus d'évaluation des risques. Toutes les parties prenantes doivent faire des efforts pour s'assurer que les versions ultérieures de la technologie tirent parti de l'expérience des premières versions. L'expérience avec les cultures génétiquement modifiées a montré que dans certains cas, plus l'expérience avançait, plus les régulateurs se posaient davantage de questions ; ce qui nécessitait plus de données et entraînait donc des retards encore plus importants dans les prises de décisions. Ces super mesures de précaution doivent être contrebalancées par les évaluations de risques fondées sur des données probantes et en tenant compte des avantages potentiels de la technologie. Différentes perspectives portant sur les objectifs de protection de l'environnement et de la santé humaine, ainsi que des considérations morales ou éthiques relatives à l'utilisation de la technologie « Gene Drive » surgiront probablement lorsque les moustiques « Gene Drive » auront été évalués et déployés sur le terrain pour la lutte contre le paludisme et son élimination. A ce moment, il sera important d'utiliser principalement les objectifs environnementaux et de santé humaine comme bases, pour toute considération. .

Jusqu'à-là, on a conduit au moins une fois le processus dit de « Formulation du Problème » pour organiser les réflexions dans le cadre de l'évaluation des risques associés à l'utilisation des moustiques *Anopheles gambiae* génétiquement modifiés pour lutter contre le paludisme en Afrique (Roberts et al., 2017). C'est la « Fondation of National Institutes of Health (FNIH) » des États-Unis qui a organisé la rencontre où différentes parties prenantes ont pris part pour conduire l'exercice. Au cours de la rencontre, les effets potentiels des constructions « Gene Drive » sur la santé humaine, animale, environnementale et sur la biodiversité ont été

évalués (Roberts et al., 2017). Le groupe a conclu que les préoccupations relatives à la santé humaine portant sur la transmission des maladies sont assez importantes pour être analysées dans le cadre de l'évaluation des risques associés aux moustiques modifiés par la technologie « Gene Drive ». Il a par contre conclu que le dommage à la santé du bétail est peu probable, bien que la possibilité d'une altération de la transmission pathogène demeure un paramètre pertinent pour l'évaluation. Troisièmement, le groupe a déterminé que, bien que les effets néfastes sur la biodiversité ne soient pas susceptibles de se produire après la suppression ou la modification des populations du moustique *Anopheles gambiae*, il faudrait tenir compte de manière adéquate des interactions écologiques importantes dans les évaluations des risques spécifiques.

L'encadré 6 présente une synthèse des principaux aspects liés aux objectifs de protection spécifiques qui ont été identifiés au cours de cette analyse. Globalement, cette technologie ne semble présenter aucun risque majeur qui ne peut être atténué ; et les avantages potentiels associés à l'élimination du paludisme (voir chapitre 3) dépasseront certainement tous les risques mineurs observés. Néanmoins, les développeurs et les régulateurs doivent rester vigilants et des évaluations indépendantes doivent être menées à différentes étapes afin d'actualiser les informations disponibles sur l'état, les risques et les avantages de cette technologie.

Actuellement, selon les experts, la technologie Gene Drive ne semble présenter aucun risque majeur qui ne peut être atténué et les avantages potentiels dépasseront certainement tous les risques mineurs observés. Néanmoins, les développeurs, les régulateurs et tout autre évaluateur de risques doivent demeurer vigilants et doivent actualiser les informations disponibles sur l'état des lieux, les risques et les avantages de cette technologie.



Encadré 6 :**Résultats de l'atelier « Formulation de problèmes relatifs à l'utilisation de "Gene Drive" dans les moustiques »****Santé humaine**

- L'interaction pertinente qui pourrait avoir un impact sur la santé humaine demeure liée aux piqûres de moustiques.
- L'exposition accidentelle par inhalation ou l'ingestion est peu susceptible d'entraîner des niveaux significatifs d'exposition pouvant nuire à la santé humaine.
- Les protéines introduites dans le moustique *Anopheles gambiae*, y compris les composants « Gene Drive » et les marqueurs associés, devraient être examinés par rapport à leur potentiel de toxicité et d'allergénicité.
- Le flux génique horizontal vers les humains est très peu probable.
- Étant donné que *Anopheles gambiae* est un important vecteur de maladie, il faut envisager d'éventuels changements dans la transmission des maladies.
- Altération de la transmission ou de la virulence de *P. falciparum*, d'autres transmissions palustres humaines ainsi que d'une altération de la transmission d'autres maladies.

Santé animale

- Les dommages éventuels résulteraient d'une altération de la dynamique de la transmission des agents pathogènes au bétail.
- Les dommages résultant d'autres mécanismes, y compris la toxicité des protéines introduites, sont peu probables.

Biodiversité

- *An. gambiae* n'est pas une espèce « incontournable » dans l'environnement et n'est pas connue comme une espèce qui fournit des services écosystémiques non redondants.
- Les changements de la taille de la population voire l'élimination de *An. gambiae* d'un environnement particulier sont peu susceptibles de nuire à la biodiversité ou aux services écosystémiques. Ceci est basé sur les connaissances et expériences tirées des programmes de lutte anti-vectorielle.
- *An. gambiae* interagit avec les autres espèces en étant leur consommateur, ou leur proie ou leur concurrent.

- Ces interactions peuvent nécessiter la prise en compte d'espèces présentant un intérêt pour l'évaluation, telles que les espèces menacées ou valorisées ; un contact accidentel entre les organismes et l'*An. gambiae* « gene drive » n'est pas susceptible de causer des dommages à ces organismes comparativement aux interactions avec d'autres *A. gambiae*
- L'*An. gambiae* n'est pas connu pour être la seule ou la principale source de nourriture pour un organisme, à l'exception de quelques espèces d'araignées qui auraient une préférence pour les anophèles.
- La suppression de l'*An. gambiae* de l'environnement est peu susceptible de nuire aux espèces qui s'en nourrissent, à cause de l'existence d'autres proies, y compris d'autres anophèles.
- Toute protéine introduite dans *An. gambiae* devrait être examinée (y compris les composants ou les marqueurs « gene drive ») par rapport à sa toxicité vis-à-vis d'autres espèces.
- Le flux génique vers d'autres espèces du complexe *An. gambiae* s.1. par hybridation est probable, mais il ne crée pas de voies supplémentaires vers le dommage.
- Le transfert génique horizontal vers d'autres organismes n'est pas probable sur une échelle de temps pertinente et ne constitue pas une voie pertinente vers un dommage.

Autres considérations

- L'utilisation de la technologie « gene drive » dans l'*An. gambiae* devrait être considérée comme une stratégie complémentaire aux autres méthodes de lutte anti-vectorielle et aux stratégies d'atténuation du paludisme.
- Les dommages potentiels identifiés dans l'utilisation de la technologie « gene drive » dans l'*An. gambiae* devrait être analysés dans le contexte d'autres méthodes de lutte anti-vectorielle et aux stratégies d'atténuation du paludisme.
- L'incapacité à poursuivre une stratégie de lutte anti-vectorielle efficace contre le paludisme peut avoir des effets nocifs sur l'incidence du paludisme. Ceci ne se limite pas à la technologie « gene drive » ; il s'appliquerait également aux autres techniques de lutte contre le paludisme ou de son élimination ; la capacité d'empêcher la résurgence de la maladie doit être maintenue et il faut veiller à ce que des méthodes supplémentaires efficaces de lutte soient disponibles.

Source : Roberts, A., De Andrade, P.P., Okumu, F., Quemada, H., Savadogo, M., Singh, J.A. and James, S., 2017. Résultats de l'atelier "Formulation de problèmes relatifs à l'utilisation de "gene drive" dans les moustiques " *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 96(3), pp.530-53

Systemes réglementaire et de politique

L'appui politique de la part des gouvernements à la fois aux niveaux national et régional, ainsi que l'existence de systèmes de réglementaires appropriés peuvent faciliter et promouvoir la mise en œuvre de programmes de recherche dans des domaines d'intérêt pour les états africains. Comme indiqué précédemment, les politiques visant à promouvoir l'éducation et la formation constituent un aspect important de la stratégie permettant d'assurer que les chercheurs africains puissent être à l'avant-garde dans ce domaine novateur qu'est la technologie « Gene Drive », pour le bénéfice du continent. Bien que la technologie « Gene Drive » ait la capacité d'améliorer la santé humaine, elle pourrait présenter également des risques écologiques potentiels. Il est donc nécessaire de trouver un équilibre entre la nécessité de préserver l'environnement et de celle d'assurer la santé humaine, sans pourtant être trop restrictif au point de perdre les avantages potentiels de la technologie pour la santé. Les produits « Gene Drive » sont en cours d'élaboration pour être utilisés dans divers domaines ; c'est pourquoi les aspects réglementaires ne sauraient être de la responsabilité d'un seul organe. Dans le cadre des applications dans le domaine de la santé, la réglementation de la technologie « Gene Drive » doit être de la responsabilité collective à la fois des régulateurs en matière d'environnement et de santé.

A cet effet, l'Organisation mondiale de la santé et le Secrétariat de la Convention sur la Diversité Biologique collaborent au niveau mondial, en reconnaissant que les liens entre santé et biodiversité sont associés aux Objectifs de développement durable (ODD) définis à l'horizon 2030. Et la CDB a exhorté les Etats membres à évaluer ces liens en vue d'optimiser les avantages pour la santé, gérer les concessions et, si possible, s'attaquer aux facteurs communs de risques pour la santé et la perte de la biodiversité (CBD/COP/DEC/XIII/6 décembre 2016). Alors que le Protocole de Cartagena prévoit une réglementation de la sécurité et de l'approche transfrontalière, le Cadre d'orientation de l'OMS pour les essais sur les moustiques génétiquement modifiés sert de modèle aux pays et aux communautés régionales dans le cadre de l'élaboration de directives pour évaluer l'efficacité, pour les autorisations des produits et leur homologation ainsi pour que les activités post-homologation.

L'une des caractéristiques majeures de l'approche « Gene Drive » est la possibilité de mouvements transfrontières, la gestion de ceci va nécessiter une bonne coordination entre les pays voisins. Pour ce faire, les programmes de lutte biologique classiques peuvent offrir des précédents utiles à cet égard. Il est nécessaire d'impliquer les dirigeants et décideurs africains dès le départ des programmes, et d'assurer une bonne coordination entre eux ; ce qui contribuera sans doute à assurer leur volonté et disponibilité à examiner positivement les propositions relatives à l'utilisation des technologies « Gene Drive », lorsque celles-ci sont suffisamment avancées.

Les Etats membres de l'Union africaine devraient transposer et incorporer les processus réglementaires pour exploiter la technologie « Gene Drive » dans le cadre de leurs programmes national et régional

Compte tenu des tendances actuelles, il est probable que le premier produit issu de la technologie « Gene Drive » servira à supprimer ou modifier les populations de moustiques vecteurs du paludisme en Afrique subsaharienne. Ceci présente des avantages pour la santé, d'où l'importance de sensibiliser rapidement les parties prenantes des systèmes de santé publique. L'introduction précoce du produit auprès d'un tel groupe de parties prenantes facilitera l'appropriation finale de la technologie et créera une prise de conscience par rapport à la manière dont le produit pourra atteindre les utilisateurs finaux. Il sera donc nécessaire de renforcer la coordination entre les régulateurs de la santé et de l'environnement aux niveaux national et régional.

La réglementation des produits « Gene Drive » présente une particularité en ce sens que l'utilisation des moustiques transgéniques dans la lutte anti vectorielle devra se traduire directement par une réduction du nombre de mortalités en Afrique grâce à l'élimination du paludisme. Le processus de réglementation devra donc prendre en compte différents aspects, allant des exigences liées à la réglementation des biotechnologies agricoles, en passant par celles liées au contrôle des insectes vecteurs transgéniques, aux considérations sur les bénéfices en matière de santé publique.

Cela nécessitera, du point de vue de la réglementation, d'établir une jonction entre agriculture et santé, créant ainsi un modèle intéressant pour la gestion future de nombreuses autres technologies émergentes qui devront être exploitées pour assurer le développement économique en Afrique. La mise en place d'une telle plateforme nécessitera surtout que les régulateurs de l'agriculture, de l'environnement et de la santé soient les mieux informés afin qu'ils puissent prendre des décisions fondées sur des données probantes, dans le but de soulager les populations africaines du fardeau du paludisme. Par conséquent, l'Agence du NEPAD, par le biais d'ABNE et de l'AMRH (Encadrés 7 et 8) et grâce à sa position au sein de l'Union Africaine, et en collaboration avec les CER et les systèmes nationaux, doit jouer un rôle de facilitateur en coordonnant les processus et les programmes à tous ces niveaux.

ENCADRE 7

Le Réseau africain d'expertise en biosécurité (ABNE) est un programme de l'Union Africaine/Agence du NEPAD. ABNE a été conceptualisé dans le cadre du Plan d'action consolidé de l'UA pour la science et la technologie et répond à la recommandation du Groupe de haut niveau sur la biotechnologie moderne, contenue dans son rapport intitulé « Liberté d'innover ».

L'objectif global des services du réseau ABNE est de construire des systèmes de réglementation fonctionnels en Afrique. Les services de biosécurité du réseau ABNE comprennent : accès à des ressources d'information ; formation et sensibilisation (ateliers, cours de courte durée, cours en ligne, stages et voyages d'études réglementaires) ; appui technique, et réseautage. Ces services visent à fournir aux régulateurs africains des informations scientifiques, en mettant l'accent sur les autorités nationales/les points focaux nationaux de biosécurité, y compris les membres des Comités nationaux de Biosécurité (CNB), des Comités institutionnels de Biosécurité (CIB) et des agents des services de la protection des végétales « quarantaines végétales » (PQ) afin qu'ils puissent prendre des décisions éclairées en matière de biotechnologie

En outre, l'Agence du NEPAD devra fournir aux experts en développement technologique et aux régulateurs des plateformes appropriées où ils échangeront des informations et mettront en œuvre une stratégie commune et partagée. Cela faciliterait une meilleure compréhension de la technologie, l'identification des risques et des opportunités dans le cadre de l'élimination du paludisme, pour une prise de décision objective et en toute connaissance de cause. Les différents acteurs apprendront les uns des

autres. En termes de processus réglementaires, l'évaluation des insectes transgéniques pour la lutte anti-vectorielle sera basée principalement sur un modèle d'analyse risque-avantage (ABR), qui met l'accent non pas sur les risques uniquement mais qui considère aussi et à juste titre les avantages de la technologie. Les risques seront principalement environnementaux tandis que les avantages concernent les gains en santé humaine et les retombes en termes de développement.

ENCADRE 8

Le Programme d'harmonisation de la réglementation des médicaments en Afrique (AMRH) est mis en œuvre dans le cadre du Plan de fabrication de produits pharmaceutiques pour l'Afrique (PMPA), la Feuille de route de l'UA sur la responsabilité partagée et la solidarité mondiale pour la riposte au SIDA, la Tuberculose et le Paludisme en Afrique (2015 - 2030). Le programme vise à accroître l'accès à des produits médicaux essentiels de qualité, sûrs et efficaces aux populations africaines, en accélérant et en renforçant l'harmonisation de la réglementation des médicaments sur le continent.

L'AMRH soutient les Communautés économiques régionales (CER) et les organisations régionales (OR) dans l'élaboration et la mise en œuvre de programmes d'harmonisation des normes, des procédures opérationnelles et des politiques et législations relatives à la réglementation des médicaments. L'harmonisation de la réglementation des médicaments permettra d'éliminer les obstacles à la recherche scientifique et à l'innovation et facilitera l'achat et l'accès aux médicaments essentiels.



Les Etats membres de l'Union africaine doivent faciliter le renforcement des capacités des chercheurs et des régulateurs pour l'utilisation des technologies « Gene Drive » pour l'élimination du paludisme

Il est donc recommandé que l'Agence du NEPAD soutienne la mise en œuvre des politiques et le renforcement des systèmes de réglementation, facilite l'élaboration de lignes directrices appropriées et soutienne l'organisation de forums d'experts et de

responsables de la réglementation, à la fois aux niveaux national et régional. En outre, il est également important que les pays formulant des directives pour l'évaluation de la technologie en vue de pouvoir autoriser son utilisation dans le cadre de la lutte contre le paludisme et son élimination tiennent compte des évaluations rigoureuses déjà en cours par le Groupe consultatif pour la lutte anti-vectorielle de l'OMS (Encadré 9) en ce qui concerne ces nouveaux outils de lutte vectorielle et bien d'autres.

ENCADRE 9

Le Groupe consultatif pour la lutte antivectorielle (VCAG) oriente les innovateurs par rapport aux exigences en matière de données et de documentation et prodigue des conseils à l'OMS sur la valeur en matière de santé publique des nouveaux outils, technologies et approches. Ce groupe consultatif a été créé conjointement par le Programme mondial de lutte contre le paludisme et le Département de lutte contre les maladies tropicales négligées.

Pour chaque nouvelle classe ou variante de produit que l'OMS n'a pas encore reconnue et pour laquelle l'OMS n'a pas de recommandation de politique, le VCAG formule des recommandations à l'OMS sur les preuves requises pour appuyer la ou les demande(s) et fournit des conseils sur les méthodes d'évaluation requises pour générer ces données. La manière dont la preuve est avancée pour appuyer le nouvel outil, technologie ou approche de la lutte antivectorielle détermine le rôle du VCAG.

http://www.who.int/neglected_diseases/vector_ecology/VCAG/en/

Au cours de la 67e session du Comité régional de l'OMS pour l'Afrique, tenue au Zimbabwe du 29 août au 1er septembre 2017, diverses recommandations importantes ont été formulées sur les essais cliniques à travers le continent (World Health Organization Regional Office for Africa, 2017a, 2017b). Plusieurs de ces recommandations pourraient être adaptées par les Etats membres en tant que principes directeurs pour soutenir ces efforts régionaux. Les principales recommandations sont :

1. les Etats membres devraient renforcer les capacités nécessaires pour la conduite des essais cliniques sur le continent ;
2. les Etats membres devraient s'approprier les essais cliniques ; ceci serait particulièrement important dans le cas des essais de la technologie « Gene Drive » dont les niveaux d'incertitude sont encore inconnus, et pour lesquels aucun bailleur ne serait prêt à supporter seul les coûts tels que ceux de police d'assurance pour les essais ;
3. les Etats membres devraient mettre en place des systèmes pour améliorer la gouvernance et la transparence ; cela compléterait les efforts d'autorégulation fournis par les chercheurs et les développeurs, de sorte que toutes les parties prenantes aient facilement accès aux informations importantes relatives aux essais, comme c'est le cas pour les essais cliniques des médicaments et vaccins ;
4. les Etats membres devraient soutenir la mise en place de « banques biologiques » et l'archivage des données, ainsi que la protection de la propriété intellectuelle concernant tous les essais sur la technologie « Gene Drive » afin d'optimiser l'impact au niveau local et accélérer les évaluations et les autorisations futures ; et enfin ,
5. les Etats membres devraient promouvoir et soutenir l'harmonisation du suivi, de la réglementation et des homologations.

Recherche & Développement

7.1 Domaines prioritaires et infrastructures en matière de Recherche et Développement

Le puissant outil d'édition génétique qu'est le CRISPR/Cas-9, et l'utilisation de la technologie « Gene Drive » contre les moustiques vecteurs du paludisme, sont encore à un stade embryonnaire. L'approche Gene Drive apparaît très prometteuse, mais d'importantes connaissances restent encore à générer afin de déterminer sa faisabilité et son efficacité réelles. Les décisions finales quant à l'adoption de cette technologie nécessiteront au préalable les contributions de différents domaines de recherche devant examiner différents aspects de la technologie. En effet, au-delà de la preuve de concept réalisée en laboratoire, la technologie doit encore faire l'objet d'une série d'études de validation et d'optimisation à mener rigoureusement dans des laboratoires de référence et sécurisés. Il faudra également faire des recherches sur les stratégies appropriées pour passer des essais en laboratoire confinés à des essais en milieux semi-confinés et finalement en milieux non confinés. Les domaines de recherche prioritaires nécessaires devraient inclure, entre autres :

- Études sur les interactions entre la technologie « Gene Drive » et les interventions existantes telles que les MILD, les PID, les ACT et les vaccins.
- Études sur la sélection ou de l'évolution de la résistance aux modifications génétiques ; évaluation de la stabilité et de la propagation des gènes « Gene Drive », dans des conditions de mutations potentielles dans les allèles cibles. L'aptitude du moustique modifié par « Gene Drive », notamment sa capacité de survie, sa fécondité et sa fertilité, aussi bien au laboratoire qu'en milieu semi-naturel ou ouvert. Ces études sont à réaliser avant et pendant les essais en milieux semi-naturels ou ouverts.
- Études des effets de la résistance aux insecticides actuellement utilisés dans la lutte contre le paludisme. Cela devra inclure des stratégies pour l'introduction des moustiques modifiés « Gene Drive » dans les milieux avec des moustiques sauvages résistants aux insecticides.
- Études sur l'écologie et le flux de gènes au sein de diverses populations de moustiques de différentes espèces dominantes vecteurs du paludisme. Les résultats de ces études doivent être mis à la disposition des développeurs de la technologie afin que des versions plus efficaces de constructions génétiques puissent être créées pour cibler les vecteurs dominants du paludisme dans différents milieux.
- Études sociologiques, anthropologiques et comportementales sur la façon dont les communautés réagiraient au déploiement de la technologie « Gene Drive » contre les moustiques du paludisme dans leurs milieux
- Évaluations économiques pour déterminer les gains potentiels et les possibilités de synergie en rapport avec le déploiement de la technologie « Gene Drive » dans le cadre d'autres interventions.

- Profilage des schémas de transmission du paludisme, y compris les contributions des différentes espèces de vecteurs du paludisme à travers les différents milieux. Ces études doivent inclure à la fois des évaluations entomologiques et des évaluations épidémiologiques pour comprendre la capacité de la technologie « Gene Drive » dans différents milieux, mais aussi pour améliorer la prise de décision en matière de déploiement.
- Évaluation de l'impact sur la santé, la société et l'environnement afin d'identifier d'éventuels impacts négatifs et les stratégies d'atténuation.
- Considérations éthiques et juridiques : La recherche sur la technologie « Gene Drive », comme toute autre recherche, doit être guidée par les mêmes principes de respect, d'intégrité, d'équité et de proportionnalité dans l'évaluation des risques en rapport avec les bénéfices potentiels envisagés. Les questions qui sont posées par rapport aux technologies de l'édition génomique, à savoir l'atténuation des risques et l'optimisation des avantages, le consentement en toute connaissance de cause, l'acceptation par les communautés, l'accès équitable, la transparence, la responsabilisation, la réparation, etc. sont similaires aux questions soulevées par diverses autres technologies.



7.2 Capital humain et développement institutionnel

L'Afrique doit bénéficier du renforcement des capacités et du transfert de technologie qui normalement accompagnent la mise en œuvre sur le terrain, des recherches sur le Gene Drive.. En la matière, l'efficacité du renforcement des capacités et du transfert de technologie sera fortement influencée par la structure des équipes de recherche en place et aussi par les protocoles mis en œuvre. Il est nécessaire d'adopter une approche de « développement en commun » qui met l'accent sur la collaboration entre les partenaires dans les équipes, depuis la conception de la recherche à l'élaboration des procédures opérationnelles standard. Les institutions africaines prenant part aux travaux sur la technologie « Gene Drive » devront investir dans des équipements et installations de recherche, nouveaux ou améliorées. Bien que les investissements initiaux nécessaires pour soutenir de tels efforts puissent être élevés, les gains économiques et sanitaires associés à cette technologie contrebalancent certainement ces investissements et produiraient des impacts positifs à long terme. Les estimations de l'OMS suggèrent d'ailleurs, un ratio de retour sur investissement de 60 : 1, ce qui place l'élimination du paludisme parmi les entreprises les plus rentables à long terme.

Les acteurs doivent adopter une approche de « développement en commun » qui met l'accent sur la collaboration entre les partenaires dans les équipes, depuis la conception de la recherche à l'élaboration des procédures opérationnelles normalisées.

7.3 Propriété intellectuelle

La question du droit de propriété intellectuelle du « Gene Drive » est une préoccupation qui doit être abordée et résolue au fur et à mesure que la technologie se développe, en particulier en ce qui concerne ses utilisations pour des causes humanitaires telles que l'élimination du paludisme. Des cas de compétition ont été signalés concernant les brevets sur le gène CRISPR/Cas9, mais il est peu probable que cela affecte son utilisation pour l'élimination du paludisme en Afrique. Les laboratoires les plus avancés actuellement dans les travaux sur l'utilisation de la technologie « Gene Drive » pour la lutte contre les vecteurs du paludisme sont surtout financés par la Fondation Bill et Melinda Gates et seront donc probablement signataires du Plan d'accès mondial de la Fondation Bill et Melinda Gates pour la propriété intellectuelle. Ce plan exige que les produits de la recherche financée par la Fondation Bill et Melinda Gates soient mis à la disposition des communautés qui en ont le plus besoin, à un coût raisonnable, et que les résultats sont publiés sur des plateformes d'accès libre. Le programme Target Malaria (encadré 1), qui regroupe les initiatives africaines les plus avancées en matière de lutte contre le paludisme en utilisant la technologie « Gene Drive », s'est déjà transformé en une entité à but non lucratif dont la mission est de résoudre les problèmes de santé mondiaux grâce à une technologie développée en commun. Néanmoins, les institutions travaillant sur la technologie « Gene Drive » doivent localement relever ces défis tout en créant un environnement favorable au développement de la technologie.

8

Recommandations

Bien que les interventions existantes aient permis de réduire considérablement le fardeau du paludisme en Afrique, de nouvelles interventions complémentaires seront nécessaires pour amener le fardeau résiduel à zéro et finalement éradiquer le paludisme sur le continent. L'Afrique devrait investir dans le développement et la réglementation de la technologie « Gene Drive », dont l'application la plus importante et la plus urgente sera dans la lutte anti-vectorielle contre le paludisme et pour son élimination. Nous recommandons que l'UA, les CER, les États membres et leurs partenaires examinent les points suivants :

- Considérant les possibilités de de développement fulgurants dans ce domaine particulier de technologies, ainsi que les risques d'abus et / ou d'expérimentations inappropriées qui pourraient y être associées il est conseillé que les chercheurs et les autres acteurs du domaine établissent une plateforme formelle basée en Afrique pour assurer convenablement l'enregistrement de leurs travaux, l'autorégulation, le partage de l'information sur la technologie, et la revue par les pairs. Ils devraient également adopter une approche de « développement en commun » axée sur



la collaboration entre les partenaires depuis la phase de conception de la recherche à l'élaboration de procédures opératoires normalisées ;

- La réglementation devrait tenir suffisamment compte les avantages et bénéfices de la technologie « Gene Drive », en comparaison avec les risques potentiels. Ainsi, les structures de réglementation devraient promouvoir l'élaboration et l'adoption de cadres réglementaires et directives adéquats et, au besoin, voter des lois qui permettent le développement et l'utilisation de la technologie Gene Drive. Les échanges entre les différentes institutions de réglementation des biotechnologies modernes et des technologies émergentes et connexes doivent être encouragés. Les agences de l'UA et les CER devraient faciliter l'élaboration, la coordination et l'harmonisation des réglementations et directives encadrant la mise au point, de la technologie, les processus d'autorisation et d'utilisation des produits finaux
- Les Etats membres devraient être appuyés pour développer des partenariats public-privés ainsi que des partenariats internationaux, afin d'assurer le financement de la recherche, les infrastructures et équipement de laboratoire, de même que pour assurer un processus efficace de l'engagement des parties prenantes et de la participation du public.
- Les chercheurs et leurs partenaires, l'Union Africaine et les Etats membres, l'Agence du NEPAD et les Communautés économiques régionales devraient adopter des approches communautaires et régionales dans le cadre de l'harmonisation des politiques et des stratégies pour le déploiement des technologies « Gene Drive ».
- Les États membres devraient soutenir la réalisation d'études en laboratoire, sur le terrain et en milieux semi-naturels pour évaluer le potentiel de cette technologie dans les différents contextes africains, et appuyer les recherches nécessaires pour optimiser la mise en œuvre de la technologie. Ces études doivent inclure la modélisation des risques potentiels associés à la technologie et les mesures d'atténuation pertinentes.
- L'appui à la mise en place de banques de gènes, la conservation des données, ainsi que la protection de la propriété intellectuelle associée aux travaux sur le Gene Drive sont essentiels pour optimiser l'impact au niveau local et accélérer les processus d'évaluation et d'autorisations. Les gouvernements ont un rôle clé à jouer dans l'exploitation des technologies émergentes pour assurer le développement de l'Afrique. En outre, le Groupe de haut niveau invite, entre autres, les institutions financières, les fondations et les investisseurs privés, ainsi que les associations philanthropiques à s'impliquer de manière plus proactive dans le processus d'acquisition de ces technologies. Les banques et autres institutions financières sont généralement orientées vers le profit ; cependant, elles voudraient également s'assurer que les produits sont développés et qu'ils génèrent des profits.
- Le Groupe de haut niveau encourage le développement de stratégies en vue de relever les défis relatifs au manque de compétences en Afrique, à la réglementation et l'éthique, l'éducation et la sensibilisation afin de former la jeunesse à leur futur rôle de décideurs.
- La participation, dès le départ, des acteurs est essentielle pour le développement des technologies émergentes, car elle permet de s'assurer que les technologies répondent à leurs attentes et, par conséquent, ont de grandes chances d'être acceptées et soutenues.
- Le Groupe invite les décideurs à faire le plaidoyer des technologies émergentes et à les soutenir pour le développement économique. Le Groupe suggère par exemple d'impliquer fortement les ministres de la Santé et d'assurer leurs interactions entre les pays dans le cadre de la lutte contre le paludisme.

Conclusion

L'élimination du paludisme à l'horizon 2030 est un objectif clé de l'Union africaine. Selon les estimations, le retour sur investissement pourrait atteindre 60 : 1 ce qui fait de l'élimination du paludisme l'un des meilleurs investissements à long terme pour le continent. Le présent rapport a présenté brièvement la technologie « Gene Drive » et son utilisation potentielle dans la lutte contre le paludisme et son élimination en Afrique. Il a souligné les développements majeurs déjà réalisés et les opportunités offertes à travers des outils révolutionnaires de recombinaison génétique CRISPR/Cas-9. Il a en outre mis l'accent sur diverses opportunités pour la recherche et le développement futurs, ainsi que sur les besoins prioritaires en matière de réglementation aussi bien au niveau des pays qu'au niveau des communautés économiques régionales. Le rapport présente un ensemble de recommandations devant être examiné dans le cadre de la mise au point et du déploiement de la technologie Gene Drive. Il conclut que, bien que les technologies « Gene Drive » pour l'élimination du paludisme ne soient encore qu'à ses débuts, elles offrent des options réalistes pour une stratégie de lutte bien organisée contre le paludisme et pour son élimination à grande échelle. Les produits ne seront prêts pour déploiement sur le terrain que plus tard, encore dans un certain nombre d'années, mais les avantages potentiels offerts aux pays africains dans le cadre de la lutte contre le paludisme seront certainement considérables.



Remerciements

Le Sommet de l'UA de juillet 2016 a approuvé la demande du Comité technique spécialisé (CTS) sur l'éducation, la science et la technologie, pour que l'Agence du NEPAD, en collaboration avec la Commission de l'UA, fournisse aux Etats membres et aux communautés économiques régionales des orientations sur les questions de prospection technologique, y compris les conditions réglementaires et éthiques qui doivent être remplies afin que le continent puisse bénéficier des technologies émergentes pour son développement économique et la durabilité environnementale. En réaction aux résolutions et décisions ci-dessus, le Président de la Commission de l'UA a nommé un Groupe de haut niveau sur les technologies émergentes (APET) composé de dix membres pour orienter l'Union africaine, ses différents organes et Etats membres sur la manière dont l'Afrique devrait exploiter les technologies émergentes.

Le Groupe a initialement sélectionné minutieusement dix technologies d'où il a identifié un ensemble de trois technologies qu'il a examiné, y compris l'utilisation de la technologie « Gene Drive » pour la lutte contre le paludisme et son élimination. Cependant, les nouvelles initiatives requièrent des consultations pour soit créer de nouveaux cadres réglementaires ou soit aligner ces nouvelles initiatives sur les cadres déjà existants en vue de créer un environnement favorable. L'UA a autorisé l'Agence du NEPAD à lancer des consultations en vue de parvenir au consensus requis pour la mise en œuvre de ces technologies.

Ainsi, les réunions consultatives tenues à Accra-Ghana (16-19 octobre 2016), à Nairobi-Kenya (19-22 juin 2017), à Gaborone-Botswana (25-28 juin 2017) et à Libreville-Gabon (19-22 février 2018) avaient pour but d'obtenir un consensus parmi les participants des pays des Communautés économiques régionales du continent.

Nous exprimons notre gratitude aux institutions d'appui suivantes qui ont pris part au processus de consultation.

Institutions d'appui

Les Autorités nationales de biosécurité, les ministères de la Santé, de l'Environnement, des Sciences et de la Technologie des pays suivants :

Burundi, Comores, Djibouti, Égypte, Érythrée, Éthiopie, Kenya, Libye, Rwanda, Somalie, Soudan du Sud, Soudan, Tanzanie, Ouganda, Angola, Botswana, Lesotho, Madagascar, Malawi, Mozambique, Namibie, Seychelles, Afrique du Sud, Swaziland, Zambie, Zimbabwe, Burkina Faso, Ghana, Nigéria, Mali, Sénégal, Côte d'Ivoire, Togo, Niger, Bénin, Serra Leone, Libéria, Guinée, Gambie, Cap-Vert, Algérie, Cameroun, République centrafricaine, Congo Brazzaville, Gabon, Guinée équatoriale, Guinée-Bissau, Mauritanie, République démocratique du Congo, Tchad et Tunisie.

Nous tenons à saluer la contribution des personnes suivantes aux réunions consultatives :

Consultations en Afrique australe :

Domingos da Silva Neto (Research Ministry of Science and Technology, **Angola**), Adelino Manaças (Direcção Nacional de Medicamentos e Equipamentos/ Secção de Registo e Homologação, **Angola**) Sinah Selolo (Drugs Regulatory Unit Ministry of

Health, **Botswana**), Motlalepula Pholo (Department of Agricultural Research, **Botswana**), Sekhute-Batungamile (Department of Research, S&T, Ministry of Infrastructure, Science and Technology, **Botswana**), Mpho Liphoto (National University Of **Lesotho**), Joshua Takalimane (Department of Science and Technology, **Lesotho**), Germina Mphoso (Senior Pharmacist | Ministry of Health, **Lesotho**), Razanameharizaka Juvet Henrinet Herinainasoa (Ministry of Higher Education and Scientific Research, **Madagascar**), Lilian Chimpepo (Environmental Affairs Department, **Malawi**), Macpherson Matewele (Department of Science and Technology, Ministry of Education, Science and Technology, **Malawi**), Michael Kayange (National Malaria Control Program Manager, **Malawi**), Mr Sangwani Phiri (Ministry of Natural Resources, Energy and Mining, **Malawi**), Cassiano Carlos (Ministry of Health, **Mozambique**), Abrão Nhaca (Ministry of Environment, **Mozambique**), Roda NuvungaLuis (Ministry of Science and Technology, **Mozambique**), Martha Kandawa-Schulz (University of **Namibia**), Johannes Gaeseb (Registrar of Medicines, Ministry of Health and Social Services, **Namibia**), Loide Uahengo (Ministry of Science and Technology, **Namibia**), Corinne Lavigne (Ministry of Health, **Seychelles**), Wadzi Mandivenyi (Department of Environmental Affairs, **South Africa**), Ntakadzeni Tshidada (Department of Environmental Affairs, **South Africa**) Hennie Groenewald (Executive Manager, Biosafety South Africa, **South Africa**), Bongani Nkhabindze (Swaziland Environment Authority, **Swaziland**), Sibongile Mabuza (Swaziland Medicines Control Authority, **Swaziland**), Msibi Nqoba (Research, Science, Technology Ministry, **Swaziland**), Lackson Tonga (National Biosafety Authority, **Zambia**), Mutibo Chijikwa Mushenywa (National Biosafety Authority, **Zambia**), Bernice C Mwale (Director General, Zambia Medicines Regulatory Authority, **Zambia**), John Lukonde Chongo (Chief Science and Technology Officer (Science), Ministry of Higher Education, **Zambia**), Jonathan Mufandaedza (Registrar & Chief Executive Officer, National Biotechnology Authority, **Zimbabwe**), William Wekwete (Head Evaluations and Registration Division, Medicines Control Authority **Zimbabwe**).

Consultations en Afrique orientale :

Damien Nindorera (l'Office Burundais pour la Protection de l'Environnement, **Burundi**), Ndayikunda Chloé (Inspecteur des Pharmacies, Médicament et des Laboratoires et point focal pour la Direction Générale de la Science, la Technologie et l'Innovation, **Burundi**), Bangirinama Frédéric (Ministry of Higher Education and Scientific Research, **Burundi**), Nadjati Abdou (l'institut National pour la Recherche en Agriculture, Pêche et Environnement [INRAPE], **Comoros**), Ahamada Said Fazul (Ministere de lo Sante, **Comoros**), Ali Mohamed Ali (Directeur général de l'enseignement supérieur et de la recherche au ministère comorien de l'éducation nationale de l'enseignement supérieur, de la recherche scientifique et des arts, **Comoros**), Moussa Bogore Hassan (Ministry of Health, **Djibouti**), Shireen Assem (Director, Agricultural Genetic Engineering and Biotechnology Research Institute (AGERI), Agricultural Research Center (ARC), **Egypt**), Mahmoud Bahgat (Academy of Scientific Research and Technology, (ASRT), **Egypt**), Belete Geda (Ministry of Environment, Forest and Climate Change, **Ethiopia**), Aduugna Woyessa (Ministry of Health, **Ethiopia**), Molalegne Bitew (Head of the Health Biotechnology Directorate, Ministry of Science and Technology, **Ethiopia**), Willy K. Tonui (National Biosafety Authority, **Kenya**), Benson Mburu Kinyagia (National Biosafety Authority, **Kenya**), Josphat Muchiri (National Biosafety Authority, **Kenya**), Theophilus Mutui (National Biosafety Authority, **Kenya**), Richard Mavisi Liahona (Ministry of Science and Technology, **Kenya**), Gisagara Alex (Ministry of Health, **Rwanda**), Pancras Ndokoye (DG Science, Technology and Research, Ministry of Education, **Rwanda**), Abdirizak Mohamed Mohamud (Office of the Prime Minister, **Somalia**), Martha Biong (Ministry of Environment, **South Sudan**), Mawien Atem Mawien (South Sudan Drug and Food Control Authority, **South Sudan**), Arop Deng (Ministry of Education, Science and Technology, **South Sudan**), Muna Abdelmonem Salman Mohamed (Ministry of Environment Natural Resources & Physical Development- Department of Environmental Control & Inspection, **Sudan**), Rasha Siddig Azrag (University of Khartoum, **Sudan**), Khadija Malima (Chief Research Officer, Programme Officer for Health & medicine, **Tanzania**),

Adam Mitangu Fimbo (Tanzania Food and Drugs Authority, **Tanzania**), David L.N. Hafashimana (Director of Research, National Agricultural Research Organization, **Uganda**), Apollo Angole (EAC Medicines Regulation Harmonization Project, Uganda), Ronald Jjagwe (Ministry of Science and Technology, **Uganda**).

Consultations en Afrique occidentale :

Chantal Yvette Zoungana (Directrice Générale de l'Agence Nationale de Biosécurité, ministère de la Recherche scientifique et de l'Innovation, **Burkina Faso**), Oumar Traore (Directeur Laboratoire Régional de Biosécurité Recherche Scientifique et de l'Innovation, **Burkina Faso**), Kwabena Bosompem (Noguchi Memorial Institute for Medical Research, **Ghana**), Walter Alhassan (Director at Biotechnology and Stewardship for Sustainable Agriculture in West Africa, **Ghana**), Eric Okoree (National Biosafety Authority of **Ghana**), Rufus Ebegba (CEO National Biosafety Management Agency, **Nigeria**), Mouhamadou Traore (Coordonnateur du Cadre national de la Biosécurité et du PRB-UEMOA au **Mali**), Kasse Oussenu (Directeur exécutif, Autorité Nationale de Biosécurité, **Sénégal**), Patrick Léon Pedia (ministère de l'Environnement, des Eaux et Forêts, **Côte d'Ivoire**), Okoumassou Kotchikpa (Commandant des Eaux et Forêts, Division des Aires Protégées et de la Faune, **Togo**), Lokossou Achille Orphée (ministère de l'Environnement, **Benin**), Cyril S. Jusu (Department of Environmental Protection, Ministry of Lands, Country Planning and the Environment, **Sierra Leone**), Johansen T. Voker (Division of Multilateral Environmental Agreements, Environmental Protection Agency, **Liberia**), Safiatou Diallo – (Directrice Nationale, Direction Nationale de la Diversité Biologique et des Aires Protégées, ministère de l'Environnement, des Eaux et Forêts, **Guinea**), Ousainou Touray (Deputy Director , Department of Parks & Wildlife Management, Ministry of Environment, Climate Change, Water and Wildlife, **Gambia**), Mahaman Gado Zaki (Direction Générale de l'Environnement et des Eaux et Forêts, ministère de l'Hydraulique et de l'Environnement, **Niger**), Iderlindo Jorge Silva dos Santos – (Director of Innovation Service and Environmental Quality, National Directorate of Environmental - DGA, **Cape Verde**), Ernesto Augusto Pereira (Secretariat State of Environment, Combatentes da Liberdade da Patria- Palacio do Governo , **Guinea Bissau**), Fabian Mashauri (East African Health Research Commission), Leonard Kamwanja (Lake Malawi Anglican University, **Malawi**), Berhanu Abegaz (**African Academy of Sciences**), Jerome Singh (**CAPRISA**), Amidou Boly (Commissioner, Department of Education, Science and Culture, Economic Community of West African States **ECOWAS**), Xavier Crispin (West African Health Organisation, **WAHO**), Cornelius Traore (West African Economic and Monetary Union, **UEMOA**), Fredros Okumu (**Ifakara Health Institute**), Hudu Mogtari (**Ghana Food and Drugs Board**), Joyce Kafanabo (African Leaders Malaria Alliance, **ALMA**), Siyabulela Ntutela (**AfricaBio**), Prosper Chaki (Pan Africa Mosquito Control Association, **PAMCA**), Lomthandazo Mavimbela (Southern African Development Community, **SADC**), Anneline Morgan (Southern African Development Community, **SADC**), Julius Ecuru (**BioInnovate**).

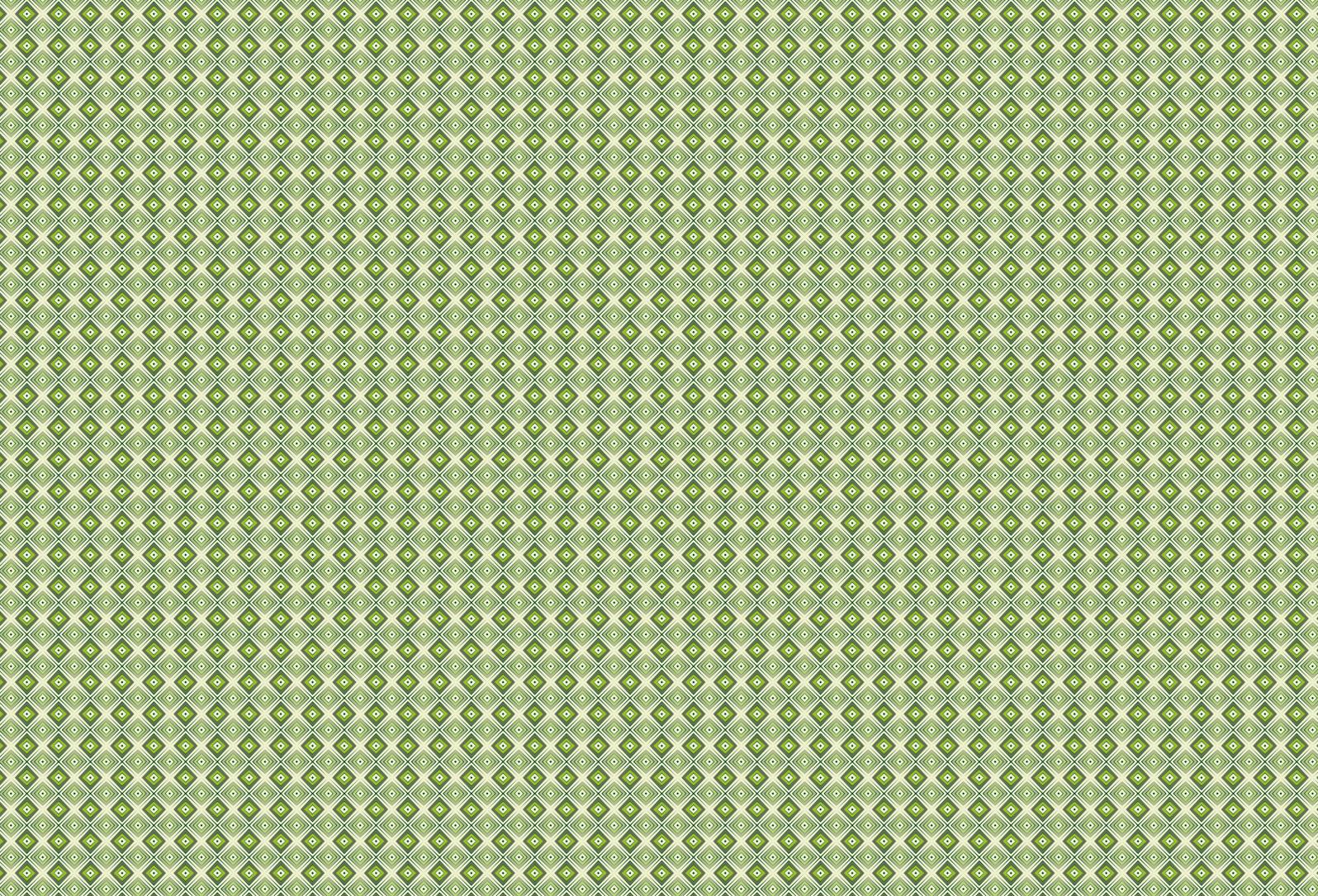
Consultations en Afrique centrale :

Zerroumda Mohamed Elfath (**Algeria**), Abdoulaye Diabaté (**Burkina Faso**), Corneille Traoré (**Burkina Faso**), Simon P. Sawadogo (**Burkina Faso**), Rigobert Ntep (**Cameroon**), Vincent Gbodo (**Central African Republic**), Dzono Lucien (**Congo Brazzaville**), Nianga Bikouta Grâce Odéro Tainsie (**Congo Brazzaville**), Bertille – Eustelle Akenande – Ganga (**Congo Brazzaville**), Louis Kone Penali (**Cote d'Ivoire**), Adjonga Christiane Ndjiemi (**Gabon**), Jean Bruno Mikissa (**Gabon**), Gisèle Solomba (**Gabon**), Olympe Kombile (**Gabon**), Obame Ondo Kutomy Pyazzi (**Gabon**), Gneningui Marie Pascale (**Gabon**), Rosalia Eyang (**Guinée Equatoriale**), Cristodolindo Mendes Da Costa (**Guinée-Bissau**), El Boukhary Ali (**Mauritania**), Wilfrid Nambéi (**République Centrafricaine**), Georges Kiwonge (**République Démocratique du Congo**), Daniel Ngeleka Mutolo (**République Démocratique du Congo**), Ham Hamia Tao Gouacken (**Tchad**), Hazar Belli Abdelkefi (**Tunisia**), Nadia Fenina Mankai (**Tunisia**), Peter Chinwada (**Zimbabwe**), Brian Tarimo (**Tanzania**).

Références

- African Union. (2016). Africa Health Strategy 2016–2030. In. Addis Ababa.
- Akbari, O. S., Matzen, K. D., Marshall, J. M., Huang, H., Ward, C. M., & Hay, B. A. (2013). A synthetic gene drive system for local, reversible modification and suppression of insect populations. *Current Biology*, 23(8), 671-677.
- Alonso, P., & Noor, A. M. (2017). The global fight against malaria is at crossroads. *The Lancet*, 390(10112), 2532-2534. doi:10.1016/S0140-6736(17)33080-5
- Bhatt, S., Weiss, D., Cameron, E., Bisanzio, D., Mappin, B., Dalrymple, U., . Eckhoff, P. (2015). The effect of malaria control on Plasmodium falciparum in Africa between 2000 and 2015. *Nature*, 526(7572), 207-211.
- Centers for Diseases Control and Prevention. (2017). Anopheles Mosquitoes. Retrieved from <https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/mosquitoes/>
- Coetzee, M., & Koekemoer, L. L. (2013). Molecular systematics and insecticide resistance in the major African malaria vector *Anopheles funestus*. *Annual Review of Entomology*, 58, 393-412.
- Doudna, J. A., & Charpentier, E. (2014). The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*, 346(6213), 1258096.
- Durnez, L., & Coosemans, M. (2013). Residual transmission of malaria: an old issue for new approaches. *Anopheles mosquitoes—new insights into malaria vectors*, 671-704.
- Eckhoff, P. A., Wenger, E. A., Godfray, H. C. J., & Burt, A. (2016). Impact of mosquito gene drive on malaria elimination in a computational model with explicit spatial and temporal dynamics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 201611064.
- Elliott, R. (1972). The influence of vector behavior on malaria transmission. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 21(5 Suppl), 755-763.
- Fisher, M., Abate, T., Lunduka, R. W., Asnake, W., Alemayehu, Y., & Madulu, R. B. (2015). Drought tolerant maize for farmer adaptation to drought in sub-Saharan Africa: Determinants of adoption in eastern and southern Africa. *Climatic Change*, 133(2), 283-299.
- Galizi, R., Doyle, L. A., Menichelli, M., Bernardini, F., Deredec, A., Burt, A., . Crisanti, A. (2014). A synthetic sex ratio distortion system for the control of the human malaria mosquito. *Nature communications*, 5, 3977.
- Galizi, R., Hammond, A., Kyrou, K., Taxiarchi, C., Bernardini, F., O'Loughlin, S. M., . Crisanti, A. (2016). A CRISPR-Cas9 sex-ratio distortion system for genetic control. *Scientific Reports*, 6, 31139.
- Gallup, J. L., & Sachs, J. D. (2001). The economic burden of malaria. *Am J Trop Med Hyg*, 64(1-2 Suppl), 85-96.
- Gantz, V. M., Jasinskiene, N., Tatarenkova, O., Fazekas, A., Macias, V. M., Bier, E., & James, A. A. (2015). Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(49), E6736-E6743.
- Garley, A. E., Ivanovich, E., Eckert, E., Negroustoueva, S., & Ye, Y. (2013). Gender differences in the use of insecticide-treated nets after a universal free distribution campaign in Kano State, Nigeria: post-campaign survey results. *Malaria Journal*, 12(1), 119.
- Hammond, A., Galizi, R., Kyrou, K., Simoni, A., Siniscalchi, C., Katsanos, D., . Russell, S. (2016). A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector *Anopheles gambiae*. *Nature biotechnology*, 34(1), 78.
- Harris, A. F., Nimmo, D., McKemey, A. R., Kelly, N., Scaife, S., Donnelly, C. A., . Alpey, L. (2011). Field performance of engineered male mosquitoes. *Nature biotechnology*, 29(11), 1034-1037.
- Hoffmann, A., Montgomery, B., Popovici, J., Iturbe-Ormaetxe, I., Johnson, P., Muzzi, F., . Dong, Y. (2011). Successful establishment of *Wolbachia* in *Aedes* populations to suppress dengue transmission. *Nature*, 476(7361), 454.
- Hunt, R., Brooke, B., Pillay, C., Koekemoer, L., & Coetzee, M. (2005). Laboratory selection for and characteristics of pyrethroid resistance in the malaria vector *Anopheles funestus*. *Medical and Veterinary Entomology*, 19(3), 271-275.
- Hurst, G. D., & Werren, J. H. (2001). The role of selfish genetic elements in eukaryotic evolution. *Nature reviews. Genetics*, 2(8), 597.
- James, A. A. (2005). Gene drive systems in mosquitoes: rules of the road. *Trends in parasitology*, 21(2), 64-67.
- Jobin, W. (2014). Suppression of malaria transmission and increase in economic productivity in African countries from 2007 to 2011. *MalariaWorld J*, 5(4).

- Kaindoa, E. W., Matowo, N. S., Ngowo, H. S., Mkandawile, G., Mmbando, A., Finda, M., & Okumu, F. O. (2017). Interventions that effectively target *Anopheles funestus* mosquitoes could significantly improve control of persistent malaria transmission in south-eastern Tanzania. *PLoS one*, 12(5), e0177807.
- Marshall, J. M., & Taylor, C. E. (2009). Malaria control with transgenic mosquitoes. *PLoS medicine*, 6(2), e1000020.
- National Academies of Sciences, E., & Medicine. (2016). *Gene drives on the horizon: advancing science, navigating uncertainty, and aligning research with public values*: National Academies Press.
- National Institutes of Health. (2014). Protecting human research participants. *Bethesda, MD: NIH*. <http://phrp.nihtraining.com/index.php> [last accessed 15 October 2008].
- Pates, H., & Curtis, C. (2005). Mosquito behavior and vector control. *Ann Rev Entomol*, 50, 53-70.
- Roberts, A., De Andrade, P. P., Okumu, F., Quemada, H., Savadogo, M., Singh, J. A., & James, S. (2017). Results from the Workshop "Problem Formulation for the Use of Gene Drive in Mosquitoes". *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 96(3), 530-533.
- Sachs, J., & Malaney, P. (2002). The economic and social burden of malaria. *Nature*, 415(6872), 680-685.
- Sinka, M. E., Bangs, M. J., Manguin, S., Coetzee, M., Mbogo, C. M., Hemingway, J., . Kabaria, C. W. (2010). The dominant *Anopheles* vectors of human malaria in Africa, Europe and the Middle East: occurrence data, distribution maps and bionomic precis. *Parasites & Vectors*, 3(1), 117.
- Sinkins, S. P., & Gould, F. (2006). Gene drive systems for insect disease vectors. *Nature reviews. Genetics*, 7(6), 427.
- Southern African Development Cooperation. (2016). Annual report 2016 of the Elimination 8 partnership: working towards a malaria free southern Africa. *SADC, Gaborone, Botswana*.
- The malERA Consultative Group on Vector Control. (2011). A research Agenda for Malaria Eradication: Vector Control. *PLoS Med*, 8(1), e1000401.
- Tusting, L. S., Ippolito, M. M., Willey, B. A., Kleinschmidt, I., Dorsey, G., Gosling, R. D., & Lindsay, S. W. (2015). The evidence for improving housing to reduce malaria: a systematic review and meta-analysis. *Malaria Journal*, 14(1), 209.
- Tusting, L. S., Thwing, J., Sinclair, D., Fillinger, U., Gimnig, J., Bonner, K. E., . Lindsay, S. W. (2013). Mosquito larval source management for controlling malaria. *The Cochrane Library*.
- Vitale, J., Glick, H., Greenplate, J., Abdennadher, M., & Traoré, O. (2008). Second-generation Bt cotton field trials in Burkina Faso: Analyzing the potential benefits to West African farmers. *Crop Science*, 48(5), 1958-1966.
- WHO. (2000). The Abuja Declaration and the plan of action. An extract from the African Summit on Roll Back Malaria, Abuja WHO/CDS/RBM/2000.
- WHO. (2015). *World Malaria Report 2015*. Retrieved from Geneva:
- WHO. (2016). *World Malaria Report 2016*. Retrieved from Geneva:
- WHO. (2017). *World Malaria Report 2017*. *World Health Organization*.
- WHO Vector Control Advisory Group. (2017). Fifth meeting of the vector control advisory group, Geneva, Switzerland, 2-4 November 2016. *World Health Organization, WHO/HTM/NTD/VEM/2017.02(Licence CC BY-NC-SA-3.0 IGO)*.
- WHO/RBM. (2015). Action and investment to defeat malaria 2015–2030. *Geneva: World Health Organization, on behalf of the Roll Back Malaria Partnership Secretariat*.
- World Health Organization. (2014). Guidance framework for testing of genetically modified mosquitoes. *WHO Programme for Research and Training in Tropical Diseases*.
- World Health Organization. (2015). *Global technical strategy for malaria 2016-2030*: World Health Organization.
- World Health Organization Regional Office for Africa. (2017a). Draft Report of the 67th Session of the WHO Regional Committee for Africa. *Victoria Falls, Republic of Zimbabwe, AFR/RC67/18*.
- World Health Organization Regional Office for Africa. (2017b). Report of the 67th Session of the Regional Committee for Africa: Status of Reviews, Authorizations and Oversight for Clinical Trials in the WHO Africa Region. *Victoria Falls, Republic of Zimbabwe, AFR/RC67/14*.



NEPAD

230, 15th Road, Randjespark

Midrand, Gauteng

South Africa

Telephone +27 (0) 11 256 3600

www.nepad.org

