




A Vector Control Research Alliance

Ensemble, nous pouvons éliminer le paludisme

Nous développons des technologies génétiques nouvelles pour arrêter la transmission du paludisme



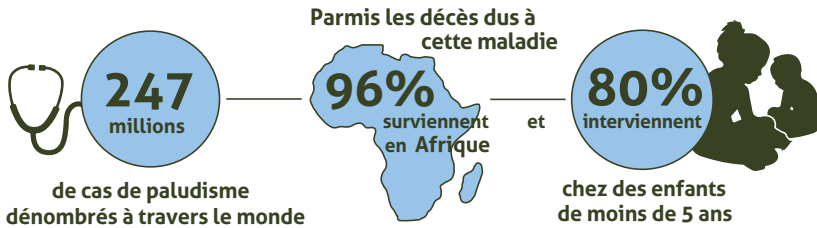
Target Malaria est un consortium international de recherche à but non lucratif ayant pour mission de mettre au point et de disséminer des technologies génétiques novatrices de lutte anti-paludique. Nous cherchons à éviter des millions de morts inutiles dues au paludisme.

Tous les ans, le paludisme est responsable de plus de 600 000 décès et de plus de 200 millions d'infections ; un tiers de la population mondiale est exposée au risque de contracter cette maladie transmise par les moustiques. En majorité, les victimes sont des enfants de moins de 5 ans vivant en Afrique.

Chez Target Malaria, nous sommes convaincus que nous arriverons à trouver des solutions pour empêcher cette maladie, pour mettre fin aux décès et à la destruction qu'elle engendre au sein des familles, au niveau de l'économie et des pays tout entiers.

Nous mettons au point des technologies génétiques pour trouver de nouvelles approches de lutte anti-paludique, qui se focalisent sur la réduction du nombre de moustiques qui transmettent le parasite.

Les interventions actuelles, telles que les médicaments, les moustiquaires et la pulvérisation d'insecticide, ont contribué à faire baisser le fardeau du paludisme, sans pourtant réussir à éradiquer la maladie qui sévit toujours dans de nombreux pays.



Rapport de l'OMS 2022 sur le paludisme dans le monde

Selon le Rapport du paludisme dans le monde 2022¹, publié par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), en dépit des progrès considérables réalisés qui ont permis de réduire les cas de paludisme à travers le monde, ces progrès ont ralenti depuis 2015. L'OMS avertit que nous avons atteint un « stade crucial » de la réponse globale au problème du paludisme : faute de trouver de

nouveaux outils, les principaux objectifs de la stratégie mondiale de lutte anti-paludique ne seront pas atteints².

Pour éliminer cette maladie, Target Malaria cherche à développer de nouveaux outils qui viennent compléter les méthodes existantes, et qui permettent de relever les défis actuels.

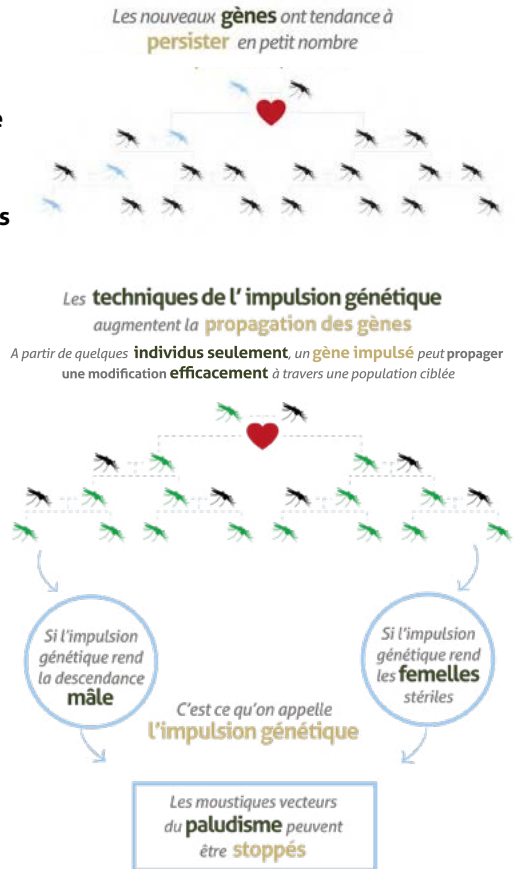
Nos travaux

Target Malaria a une vision : un monde exempt de paludisme. Nous développons des moustiques génétiquement modifiés qui pourraient être potentiellement relâchés dans une population ciblée afin de réduire le nombre de moustiques capables de transmettre la maladie. Cette approche novatrice viendrait compléter les méthodes existantes de lutte anti-paludique. Nous visons à co-développer et à partager nos technologies génétiques novatrices.

Nous adaptons un mécanisme génétique naturel appelé **l'impulsion génétique**, afin de disséminer chez les moustiques vecteurs du paludisme une modification génétique qui affecte leur capacité de reproduction. L'impulsion génétique est un processus qui biaise la transmission de certains gènes héréditaires d'une génération à l'autre, jusqu'à ce que le gène soit présent à une fréquence qui impacte la capacité de reproduction du moustique. Les technologies d'impulsion génétique sont prometteuses en tant que méthode durable et économique qui permettrait de réduire la population de moustiques vecteurs du paludisme.

Nous cherchons à minimiser la transmission du paludisme en réduisant la population de moustiques vecteurs de la maladie.

femelles d'une population donnée deviennent stériles, ou si le nombre de moustiques mâles est dominant, du fait de la modification, la taille de la population diminuera à tel point que le paludisme ne sera plus transmis. La technologie que nous développons permet à ces modifications de se répandre dans la population de moustiques ciblée, en commençant par le lâcher d'un petit nombre d'individus modifiés.



Nos approches d'impulsion génétique affectent la reproduction des moustiques *Anopheles gambiae*, en ciblant les gènes intervenant dans leur capacité à s'accoupler, pondre les œufs ou se reproduire, et en les rendant ainsi stériles. Si la plupart des moustiques

L'utilisation de l'impulsion génétique est particulièrement prometteuse car les moustiques modifiés pourraient s'établir relativement vite dans la population ciblée et leur maintien serait ensuite assuré dans la durée, ce qui rend cette approche potentiellement durable.

Ce serait donc un moyen de lutte contre la population de moustiques vecteurs du paludisme relativement économique à mettre en œuvre, qui permettrait de couvrir des zones vastes, éloignées et rurales, en nécessitant peu de lâchers à répétition, puisque ce sont les moustiques eux-mêmes qui luttent contre la transmission.

Bien qu'il existe plus de 3500 espèces de moustiques à travers le monde, dont 837 en Afrique, seules trois espèces étroitement liées sont principalement responsables de la transmission de la maladie : *Anopheles gambiae*, *Anopheles coluzzii* et *Anopheles arabiensis*. Comme notre technologie cible spécifiquement ces espèces anophèles, elle ne devrait pas affecter d'autres types de moustiques ou insectes présents dans l'environnement alentour.

Les travaux de Target Malaria sont axés sur trois piliers fondamentaux :

La science

Nos équipes scientifiques en Afrique, en Europe et en Amérique du Nord visent l'excellence et tracent une voie propice à la recherche responsable dans le développement des technologies génétiques. Pour y parvenir, notre projet fait appel à de nombreux experts, car aucune institution ne détient à elle seule

les connaissances ou l'environnement de recherche qui sont nécessaires pour le mener à bien. Le caractère durable de notre recherche et l'efficacité de nos outils dépendent du partage des connaissances et de l'investissement dans des partenariats pluri-disciplinaires et inter-institutions.

L'engagement des parties prenantes

A chaque phase de recherche, nos activités d'engagement des parties prenantes permettent de s'assurer que les communautés participant à la recherche, ou qui sont directement impactées, sont

en mesure de prendre une décision éclairée concernant les activités du projet et que ces décisions sont bien sauvegardées et prises en compte. Le projet met en œuvre les bonnes pratiques

d'engagement conçues dans un souci d'éthique pour habilitier ces communautés à prendre les décisions les mieux informées concernant les activités du projet. Notre engagement va bien au-delà de ce qui est requis par la loi, car nous considérons qu'il s'agit d'un processus de co-développement, qui nous aide à faire avancer notre recherche.

Au fur et à mesure que nous avançons dans nos travaux, nous avons contacté un nombre croissant de parties prenantes aux niveaux national, régional et international, pour les informer et les consulter sur notre processus de développement, et afin d'améliorer nos processus de recherche et la technologie que nous cherchons à développer.

Les affaires réglementaires

Pour avancer dans chaque phase d'évaluation, notre projet doit obtenir les autorisations des autorités réglementaires et l'approbation de comités d'éthique. Nous nous sommes engagés à respecter les directives internationales et à conduire nos travaux uniquement lorsque les autorités réglementaires nous ont délivré les permis appropriés dans tous les pays où nous exerçons nos activités. Le projet

attache une importance primordiale à la sécurité. Nous demandons conseil à des scientifiques extérieurs au projet, ainsi qu'une évaluation indépendante du risque pour chaque étape des travaux de recherche. Le projet est entièrement conforme aux législations internationales et nationales, il obéit aux directives actuelles et émergentes en matière d'utilisation des technologies génétiques.



Notre processus de développement par étapes



Target Malaria avance dans la recherche en passant par plusieurs phases itératives, pour permettre aux parties prenantes et autorités réglementaires des pays concernés de se familiariser avec ce nouveau domaine de recherche et son potentiel.

Chaque étape de notre développement repose sur les enseignements tirés d'étapes précédentes, en s'appuyant sur les recommandations émises par plusieurs groupes d'experts et sur les progrès partagés entre les pays et les équipes.

Nos différentes souches de moustiques génétiquement modifiés



Mâle stérile sans impulsion génétique

Notre processus de développement a débuté en 2008, avec un moustique mâle stérile génétiquement modifié développé en laboratoire pour établir la preuve du principe. Les mâles étaient génétiquement modifiés pour devenir stériles, et ne pouvaient pas avoir de progéniture. Cela n'était pas censé être un outil viable de lutte anti-paludique, mais une étape

importante permettant d'acquérir des connaissances, d'entamer un dialogue avec les parties prenantes et de fournir une souche de moustiques pouvant servir à évaluer nos processus, nos procédures et notre état de préparation. Le premier lâcher de moustiques mâles stériles a eu lieu au Burkina Faso en juillet 2019.

Mâle biaisé sans impulsion génétique

Dans une autre étape de notre processus de développement par étapes, nous avons développé un moustique qui était capable de s'accoupler et d'avoir une progéniture, mais chez lequel la modification génétique ne survivait que quelques générations avant de disparaître s'il venait à être lâché

dans la nature. La modification génétique a pour effet de créer un biais de genre dans la progéniture, où le nombre de mâles sera supérieur au nombre de femelles (les moustiques mâles ne piquent pas et ne transmettent donc pas le paludisme).

Moustiques à impulsion génétique

Notre objectif ultime est d'obtenir un nouvel outil de lutte anti-paludique qui vienne compléter les outils existants. Pour y parvenir, nous développons des souches de moustiques à impulsion génétique, qui renferment une modification capable de réduire la capacité de reproduction dans la population de moustiques ciblée. Ceci permettrait de faire diminuer la population de moustiques anophèles, qui sont les vecteurs du paludisme, et donc d'obtenir une réduction du nombre d'infections par le paludisme en Afrique.

Notre recherche en est encore au stade de travaux en laboratoire, et bien que les résultats à ce jour soient prometteurs, il nous reste encore un long chemin à parcourir avant d'être en mesure d'importer des moustiques à impulsion génétique en Afrique et de les lâcher dans la nature. Nos modèles indiquent le potentiel d'une réduction significative du nombre de moustiques *Anopheles gambiae*, et donc d'une réduction de la transmission du paludisme et ce, en l'espace de quelques années.

Notre consortium

9 institutions, plus de 200 experts

- **CDC Foundation**, États-Unis
- **Imperial College London - ICL**, Royaume-Uni
- **Institut de Recherche en Sciences de la Santé - IRSS**, Burkina Faso
- **Université de Keele**, Royaume-Uni
- **Polo d'Innovazione di Genomica, Genetica e Biologia** (Pôle d'innovation en génomique, génétique et biologie), PoloGGB, Italie
- **Uganda Virus Research Institute** (*Institut de recherche en virologie de l'Ouganda*), Ouganda
- **Université du Ghana**, Ghana
- **Université de Notre Dame**, États-Unis
- **Université d'Oxford**, Royaume-Uni

Target Malaria reçoit ses principaux financements de la Bill & Melinda Gates Foundation et de l'Open Philanthropy. Certains laboratoires reçoivent des financements supplémentaires provenant de sources diverses à l'appui de leurs travaux, notamment le Département pour l'alimentation, l'environnement et les affaires rurales-DEFRA (R.-U.), la Commission européenne, le MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis (R.-U.), les National Institutes of Health-NIH (États-Unis), l'Uganda National Council for Science and Technology-UNCST en Ouganda, le Ministère ougandais de la santé, le Wellcome Trust (R.-U.) et la Banque mondiale.



Pour en savoir plus sur nos travaux de recherche, consultez notre site web :

www.targetmalaria.org/fr



¹ Rapport de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur le paludisme dans le monde 2022: <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2022>

² Déclaration de principe de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) - Évaluation des moustiques génétiquement modifiés dans la lutte contre les maladies à transmission vectorielle - 2020 <https://www.who.int/fr/publications/i/item/9789240013155>

Rapport de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) Éradication du paludisme: avantages, scénarios futurs et faisabilité - 2020 <https://www.who.int/fr/publications/i/item/9789240003675>

Feachem, R., Chen, I, Akbari, O. et al. Malaria eradication within a generation: ambitious, achievable, and necessary. The Lancet Commissions Volume 394, ISSUE 10203, P1056-1112 (2019) DOI link: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)31139-0](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)31139-0)

Organisation mondiale de la santé (OMS) Vector Control Advisory Group, Fifth Meeting - 2017 <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255824/WHO-HTM-NTD-VEM-2017.02-eng.pdf;jsessionid=2E6C156B21FBFC7C1C42ACB251E6DCD8?sequence=1>

Organisation mondiale de la santé (OMS) - Stratégie technique mondiale de lutte contre le paludisme 2016-2030 (Juin 2015) http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/176712/9789241564991_eng.pdf?sequence=1

Rapport de l'Union Africaine intitulé : « La technologie 'gene drive' pour la lutte contre le paludisme et son élimination en Afrique » <http://www.nepad.org/resource/gene-drives-malaria-control-and-elimination-africa-1>

³ 2014 World Health Organisation (WHO) Guidance framework for testing of genetically modified mosquitoes, the 2016 National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report Gene Drives on the Horizon and most recently, the 2018 Pathway to Implementation of Gene Drive Mosquitoes as a Potential Biocontrol Tool for Elimination of Malaria in Sub-Saharan Africa: Recommendations of a Scientific Working Group

⁴ Kyrou, K., Hammond, A., Galizi, R. et al. A CRISPR-Cas9 gene drive targeting *doublesex* causes complete population suppression in caged *Anopheles gambiae* mosquitoes. *Nat Biotechnol* 36, 1062–1066 (2018). <https://doi.org/10.1038/nbt.4245>

Simoni, A., Hammond, A.M., Beaghton, A.K. et al. A male-biased sex-distorter gene drive for the human malaria vector *Anopheles gambiae*. *Nat Biotechnol* 38, 1054–1060 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0508-1>