



Évaluation des moustiques génétiquement modifiés dans la lutte contre les maladies à transmission vectorielle

OCTOBRE 2020

DÉCLARATION DE PRINCIPE

RÉSUMÉ D'ORIENTATION

Conformément à sa mission de donner aux États Membres des orientations sur les politiques sanitaires, l'OMS publie la présente déclaration de principe pour préciser sa position sur l'évaluation et l'utilisation des moustiques génétiquement modifiés (MGM) dans la lutte contre les maladies à transmission vectorielle, dont voici en bref les principaux éléments :

1. Les maladies à transmission vectorielle provoquent plus de 700 000 décès par an et sont à l'origine de 17 % de la charge mondiale des maladies transmissibles. Des progrès importants ont été faits dans la lutte contre le paludisme jusqu'en 2015, mais ils ont marqué le pas au cours des dernières années. L'OMS reconnaît le besoin urgent d'élaborer et de tester de nouveaux outils pour combattre ces maladies et elle soutient les recherches sur de nouvelles technologies potentielles de lutte, dont les MGM.
2. Afin de préserver les acquis obtenus jusqu'à présent et de progresser encore vers l'élimination, puis l'éradication des maladies à transmission vectorielle, il faut élaborer et tester d'urgence de nouveaux outils pour lutter à la fois contre les agents pathogènes et les vecteurs. L'OMS soutient activement l'innovation dans ce domaine.
3. De nouvelles technologies, dont les MGM, peuvent compléter les interventions existantes, apporter de nouvelles possibilités et réduire davantage, voire prévenir, la transmission des maladies. Des modélisations par simulation informatique indiquent que les MGM pourraient être un nouvel outil précieux de l'action visant à éliminer le paludisme et à endiguer les maladies transmises par les moustiques du genre *Aedes*. Leur utilisation soulève cependant des problèmes d'éthique, de sécurité, de gouvernance et pose des questions quant à l'accessibilité économique, au coût et à l'efficacité, auxquelles il faut répondre.

4. Dans l'esprit de favoriser l'innovation, l'OMS est d'avis qu'il faut faire des recherches sur toutes les nouvelles technologies potentiellement bénéfiques, dont les MGM, pour déterminer si elles peuvent être utiles dans la lutte continue contre les maladies préoccupantes pour la santé publique. Ces travaux doivent être menés par étape et soutenus par des mécanismes clairs de gouvernance pour évaluer les retombées sanitaires, environnementales et écologiques.
5. Les mécanismes actuels de gouvernance et de supervision, au niveau mondial comme national ou institutionnel, doivent être adaptés à l'objectif plutôt que remplacés. Ils doivent bénéficier d'un soutien financier pour en assurer l'efficacité.
6. Il faut utiliser les outils et procédures d'évaluation du risque reconnus sur le plan international pour juger de la sécurité. Les décisions sur l'évaluation des MGM doivent prendre en compte les bénéfices potentiels pour la santé en termes de lutte contre la maladie et ne pas se limiter au risque potentiel pour l'environnement.
7. L'engagement local est crucial pour élaborer des approches efficaces de lutte contre les maladies à transmission vectorielle. Les communautés doivent participer à la planification et à la réalisation des essais sur le terrain avant d'introduire toute nouvelle intervention de la santé publique. L'OMS considère que les outils pour engager les populations affectées par les maladies à transmission vectorielle sont une priorité de la recherche sur le terrain dans le domaine des MGM.

INTRODUCTION

La présente déclaration de l'OMS a été préparée dans le but de répondre aux demandes des États Membres et de leurs partenaires d'exécution sur la position de l'Organisation quant à la recherche et au déploiement des MGM pour réduire ou prévenir la propagation des maladies à transmission vectorielle. Des progrès importants ont été accomplis dans le domaine de la modification génétique des moustiques visant à introduire des changements physiologiques conçus soit pour supprimer les populations locales de ces insectes, soit pour réduire leur sensibilité aux infections et leur capacité à transmettre des agents pathogènes. Les scientifiques commencent maintenant à étudier la faisabilité du déploiement des approches faisant appel aux MGM. Ces progrès ont conduit à un débat souvent polarisé sur les avantages et les risques, au cours duquel on semble parfois oublier la finalité de l'évaluation de cette nouvelle technologie. Conformément à sa mission de donner des orientations aux États Membres sur les questions de santé publique, l'OMS a défini sa position dans ce contexte et précise ses opinions sur l'évaluation des MGM en tant qu'outil potentiel de la lutte contre les maladies à transmission vectorielle. La présente déclaration de principe est conçue pour aider les États Membres dans leur prise de décision, bien qu'un appui supplémentaire de l'OMS et d'autres partenaires puisse s'avérer nécessaire en fonction des développements dans le domaine des MGM. Les États Membres et leurs partenaires d'exécution sont invités à contacter l'OMS à l'adresse geneticallymodifiedmosquitoes@who.int pour toute question complémentaire. Sur la base de ce retour d'information, l'OMS publiera un document pour répondre aux questions et modifiera éventuellement la présente déclaration, afin d'y apporter des éclaircissements si nécessaire.

MALADIES À TRANSMISSION VECTORIELLE : CHARGE ACTUELLE

Ces maladies représentent une menace majeure pour la santé des populations dans le monde entier. Elles sont dues à des parasites, des virus et des bactéries transmis à l'être humain par les moustiques, les phlébotomes, les triatomes, les simulies, les tiques, les glossines (mouches tsé-tsé), les acariens, les mollusques et les poux. On estime qu'ensemble, les principales maladies à transmission vectorielle sont à l'origine d'environ 17 % de la charge mondiale des maladies transmissibles et de plus de 700 000 décès par an. Elles sévissent avant tout dans les zones tropicales et subtropicales. Plus de 80 % de la population mondiale vit dans des zones exposées au risque d'au moins une grande maladie à transmission vectorielle et plus de la moitié au risque d'au moins deux de ces maladies. Elles font payer un tribut écrasant aux économies et restreignent le développement en milieu rural comme en milieu urbain.

Les moustiques transmettent de nombreuses grandes maladies à transmission vectorielle, comme le paludisme, la dengue, la filariose lymphatique, le chikungunya, la maladie à virus Zika, la fièvre à virus West Nile, la fièvre jaune et l'encéphalite japonaise. On estime qu'en 2018, il y a eu 228 millions de cas de paludisme dans le monde avec 405 000 décès. L'OMS a averti que la lutte antipaludique a cessé de progresser, notamment dans les régions à forte incidence, et qu'on ne parviendra pas à éradiquer le paludisme avec les seuls outils actuels (1, 2). Des appels renouvelés ont été faits pour investir dans la recherche et le développement de nouveaux outils ciblant les anophèles. Les moustiques du genre *Aedes* sont des espèces invasives et leur extension géographique s'est élargie ces dernières décennies à plus de 128 pays, augmentant le risque de transmission d'agents pathogènes pouvant provoquer des viroses et des filarioses. Les moustiques du genre *Culex* transmettent également divers agents pathogènes touchant l'homme et le cheptel. Le risque d'infection par des virus pathogènes est particulièrement élevé dans les villes et les métropoles où les moustiques des genres *Aedes* et *Culex* exploitent les habitats artificiels pour se reproduire dans le voisinage immédiat des êtres humains. Les taux de morbidité et de mortalité dus aux agents pathogènes transmis par les moustiques sont disproportionnellement élevés dans les populations les plus pauvres et ceux qui survivent à ces maladies peuvent rester définitivement handicapés ou défigurés, ce qui aggrave leur situation défavorable. Il est très probable que la charge des maladies à transmission vectorielle augmente encore à la suite de la pandémie de COVID-19 et des perturbations qui en découlent dans les services de santé et les programmes de lutte antivectorielle.

La nature dynamique et complexe des agents pathogènes à transmission vectorielle complique la prévision de l'impact qu'auront les maladies existantes, réémergentes ou nouvelles sur la santé humaine. Néanmoins, il semble raisonnable de s'attendre à l'émergence de nouvelles maladies à transmission vectorielle et à une nouvelle intensification de certaines autres, notamment celles transmises par les moustiques du genre *Aedes*, qui sont étroitement liés aux zones urbaines. Cette complexité et cette imprévisibilité indiquent le besoin crucial de recourir à des approches adaptatives et durables pour prévenir et réduire la transmission des agents pathogènes, la charge de morbidité et d'explorer de nouvelles interventions.

MOUSTIQUES GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS

Les MGM — qu'on peut aussi appeler moustiques « produits par génie génétique », « transgéniques » ou « vivants modifiés » — sont définis comme des moustiques porteurs de traits héréditaires qui sont introduits par la technique de l'ADN recombinant et modifient la souche, la lignée ou la colonie d'une manière cherchant en général à obtenir la baisse de la transmission des maladies humaines propagées par ces insectes. Il est probable qu'on caractérise aussi les MGM en introduisant des marqueurs de traits héréditaires pour faciliter leur suivi après les avoir relâchés dans l'environnement. Les essais sur le terrain de certains MGM disparaissant d'eux-mêmes ont déjà obtenu une autorisation réglementaire (3–5) ; toutefois, on ne s'attend pas à ce que des MGM expérimentaux soient prêts à être testés sur le terrain avant un certain nombre d'années (6).

Les systèmes de forçage génétique favorisent l'hérédité préférentielle (dite super-mendélienne) du ou des traits génétiques dans les croisements de populations de moustiques. Ils peuvent être conçus pour veiller à ce que les effets soient limités dans l'espace et/ou dans le temps, ou à ce que les traits introduits s'établissent et se propagent dans la population locale, avec persistance du phénotype recherché dans celle-ci (7). Les caractéristiques prometteuses des systèmes auto-entretenus de forçage génétique ont suscité des espoirs de protection durable et financièrement abordable contre la transmission des maladies (3).

ÉVALUATION

Un parcours de tests en plusieurs phases est recommandé pour évaluer les MGM en tant qu'outils potentiels pour la santé publique (7, 8). Il part de tests limités (confinés physiquement) dans un laboratoire, insectarium ou une enceinte, passe par des essais physiquement ou écologiquement confinés sur le terrain avant d'aboutir finalement à l'étape de disséminations sur le terrain. Il tient compte de la nature critique de la décision de passer de tests en milieu confiné à des essais confinés sur le terrain dans les régions d'endémie, compte tenu de la possibilité que de petits nombres de moustiques porteurs du forçage génétique ne s'échappent et puissent aboutir à l'établissement de la modification dans la population locale ciblée (9). Il inclut également la recommandation d'évaluer minutieusement les MGM candidats envisagés avant de progresser à chaque niveau des essais sur le terrain, afin d'étudier tous les dangers possibles et de démontrer en laboratoire une efficacité et une aptitude correspondant au but recherché de réduction de la maladie.

Au cours du développement par phase et du parcours d'évaluation, le MGM candidat obtenant les autorisations nécessaires pour les essais sur le terrain ne sera relâché au départ qu'à petite échelle dans une zone où les barrières écologiques réduisent au maximum le risque de propagation. Le succès des premières disséminations sera évalué principalement sur la base de mesures entomologiques (7, 9) ; toutefois, le but ultime étant le bénéfice pour la santé, on envisagera la possibilité de mesurer l'impact sur la maladie tout au long du développement et de l'évaluation du produit. Il sera donc important de fixer, pour les premiers lâchers, des cibles d'impact entomologique susceptibles d'entraîner la baisse souhaitée de l'incidence clinique lors des essais ultérieurs à plus grande échelle.

Sécurité

Le développement par phase et le parcours d'évaluation comporteront la prise en compte continue de la sécurité, de la qualité du produit, ainsi que de son efficacité. Les MGM expérimentaux répondant aux critères d'efficacité doivent également passer par une évaluation approfondie du risque et des tests de sécurité. La santé de l'homme et de l'animal ainsi que la biodiversité sont les objectifs pertinents identifiés pour une large protection (10, 11). Il a été proposé que le critère de sécurité pour décider ou non de faire passer les MGM expérimentaux aux essais sur le terrain soit : « ils ne feront pas plus de mal à la santé humaine que les moustiques sauvages du même patrimoine génétique et pas plus de mal à l'écosystème que d'autres interventions classiques de lutte antivectorielle » (9). Donc le comparateur adapté pour les effets indésirables sur la santé ou l'environnement pourrait être soit les moustiques non modifiés de l'espèce *Anopheles gambiae* soit les insecticides (adulticides ou larvicides) utilisés localement dans la lutte contre ces insectes.

Concernant le confinement, de nombreuses questions relatives au risque perçu peuvent être examinées. Elles englobent des aspects portant sur la construction génétique introduite, comme son locus d'intégration, pouvant affecter la stabilité inter- ou intragénérationnelle de la modification génétique, la transmission génétique potentielle à des organismes non ciblés, la possibilité d'une transmission accrue d'autres maladies, l'allergénicité ou la toxicité et l'activité de piqûre (6). Il est important de se rappeler que la suppression ou le remplacement de la population a pour but non pas d'éliminer les vecteurs, mais de réduire leur nombre à un niveau qui ne suffise plus au maintien de la transmission de l'agent pathogène du paludisme. Des modélisations récentes donnent à penser que les stratégies de suppression des populations n'élimineront probablement pas complètement les espèces de moustiques dans les conditions du monde réel (12). La sécurité pour l'environnement doit être examinée pendant toute la durée des essais sur le terrain. La possibilité qu'un autre organisme indésirable vienne envahir la niche écologique laissée vacante du fait des stratégies de suppression ou de remplacement des populations est un problème à traiter par l'évaluation du risque et à surveiller après la dissémination initiale.

Rôle de l'OMS dans l'appui aux décisions des États Membres

Un certain nombre de mécanismes seront utilisés pour aider l'OMS à remplir sa mission de donner aux États Membres des orientations sur les questions de santé publique, parmi lesquelles l'évaluation et le déploiement potentiel des MGM. Pour améliorer l'évaluation de tous les types d'interventions de lutte antivectorielle, l'OMS a révisé son processus d'évaluation en 2017. Celui-ci comporte désormais deux voies distinctes mais complémentaires.

Les interventions entrant dans une catégorie déjà couverte par une recommandation politique suivront la « voie pour la préqualification », supervisée par l'équipe OMS de préqualification pour les produits de lutte antivectorielle (PQT-VCP). Sur cette voie sont évaluées l'innocuité, la qualité et l'efficacité entomologique des interventions. Aucun essai épidémiologique n'est requis, vu que l'impact de l'intervention sur l'infection ou la maladie — également appelée « utilité pour la santé publique » — a déjà été démontré dans une intervention de « première catégorie » ayant fait l'objet d'une recommandation politique de l'OMS. Une fois que l'innocuité, la qualité et l'efficacité entomologique d'une intervention suivant la voie pour la préqualification ont été démontrées, l'intervention sera préqualifiée et l'équipe PQT-VCP l'ajoutera à la liste des produits préqualifiés.¹

1 Disponible sur : <https://extranet.who.int/pqweb/>

Les interventions appartenant à une catégorie non couverte par une recommandation politique de l'OMS, parmi lesquelles les MGM, suivent la « voie pour les nouvelles interventions », afin de déterminer si elles sont utiles pour la santé publique. Ce processus est soutenu par le Groupe consultatif pour la lutte antivectorielle (VCAG <https://www.who.int/groups/vector-control-advisory-group>), qui a comme rôle d'orienter les concepteurs de produits, les innovateurs et les chercheurs pour générer des données épidémiologiques et choisir des conceptions d'études permettant d'évaluer l'utilité pour la santé publique. Une fois que les données d'au moins deux études ayant des critères de jugement épidémiologiques ont été présentées à l'OMS, le VCAG étudie l'utilité de l'intervention pour la santé publique et communique son évaluation à l'OMS ; elle entre alors dans le processus d'élaboration des politiques, supervisé par le Comité d'examen des directives (13). Dans son évaluation de l'utilité des MGM pour la santé publique, le VCAG s'appuiera sur le cadre d'orientation du Programme spécial OMS de recherche et de formation concernant les maladies tropicales et de la *Foundation for the National Institutes of Health* (Fondation pour les instituts nationaux de la santé), publié en 2014 (7). Ce cadre est en cours de révision et une version actualisée sera disponible fin 2020. L'évaluation du VCAG est complétée par celle de l'équipe PQT-VCP sur la qualité, l'innocuité et l'efficacité entomologique.

Une fois que l'utilité pour la santé publique, l'innocuité, la qualité et l'efficacité entomologique d'une nouvelle intervention ont été démontrées, les résultats sont examinés par un groupe de l'OMS chargé de l'élaboration des lignes directrices, qui formule ensuite les recommandations politiques de l'Organisation sur l'utilisation de l'intervention par les États Membres, accompagnées d'un tableau sur « des faits probants à la décision » (13). Avant la publication de toute nouvelle recommandation politique pour la lutte antivectorielle, elle est examinée par le Comité de pilotage de la politique de lutte antipaludique (<https://www.who.int/groups/malaria-policy-advisory-group>) et/ou le Groupe consultatif stratégique et technique sur les maladies tropicales négligées (<https://www.who.int/groups/strategic-and-technical-advisory-group-for-neglected-tropical-diseases>), en fonction des modes prévus d'utilisation de l'intervention.

Engagement des communautés et des parties prenantes

Pour être efficace, toute approche visant à combattre les maladies à transmission vectorielle suppose un engagement résolu et significatif des communautés et des parties prenantes. Cet engagement est particulièrement important pour des mesures de lutte couvrant des zones entières, comme les MGM, car les risques et les avantages peuvent toucher de vastes segments de population. L'engagement significatif peut aussi accroître l'efficacité de la recherche et de la lutte antivectorielle. L'inclusion des avis de ceux qui ont pu être sous-représentés dans le passé, comme les populations autochtones, est une priorité pour avancer. L'acceptation d'une intervention par la communauté est le facteur crucial de son succès.

DÉCLARATIONS FINALES

1. Les maladies à transmission vectorielle sont à l'origine d'une mortalité et d'une morbidité importantes et font peser une lourde charge économique au niveau mondial. L'OMS reconnaît l'urgence d'élaborer et de tester de nouveaux outils pour les combattre et elle soutient les recherches sur toutes les nouvelles technologies potentielles de lutte, dont les MGM.
2. L'OMS recommande de procéder par étape pour tester les MGM. Les dispositifs de surveillance créés par l'Organisation pour les nouvelles interventions de lutte antivectorielle sont pertinents, en plus de ceux établis dans le cadre de la Convention sur la diversité biologique (www.cbd.int) ; les mécanismes nationaux et institutionnels s'appliquent également. Les nouvelles interventions de la lutte antivectorielle doivent être jugées au moyen de procédures d'évaluation du risque reconnues sur le plan international, en tenant compte de leurs effets bénéfiques potentiels pour la santé. L'engagement substantiel des communautés, y compris les groupes sous-représentés et les populations autochtones, est une priorité pour les essais sur le terrain de toute nouvelle stratégie de lutte contre les maladies à transmission vectorielle et, plus généralement, de toute nouvelle stratégie dans le domaine de la santé publique.

RÉFÉRENCES

1. Rapport sur le paludisme dans le monde 2018. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275867/9789241565653-eng.pdf>).
2. Malaria eradication : benefits, future scenarios and feasibility. A report of the Strategic Advisory Group on Malaria Eradication. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2020 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331795/9789240003675-eng.pdf>).
3. Carvalho DO, McKemey AR, Garziera L, Lacroix R, Donnelly CA, Alphey L, et al. Suppression of a field population of *Aedes aegypti* in Brazil by sustained release of transgenic male mosquitoes. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(7):e0003864.
4. Arrêté No. 2018-453/MESRSI/SG/ANB portant autorisation de dissémination contrôlée de moustiques mâles stériles génétiquement modifiés dans le village de Bana ou de Souroukoudingan. Ouagadougou : Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche scientifique et de l'Innovation, Agence nationale de la Biosécurité ; 2018.
5. Environmental Protection Agency. Issuance of an experimental use permit. *Fed Reg*. 2020;85(11):35307 (<https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2020-06-09/html/2020-12372.htm>).
6. James SL, Marshall JM, Christophides GK, Okumu FO, Nolan T. Toward the definition of efficacy and safety criteria for advancing gene drive-modified mosquitoes to field testing. *Vector Borne Zoonot Dis*. 2020;20(4):237-51.
7. Guidance framework for testing of genetically modified mosquitoes. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2014 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/127889/9789241507486_eng.pdf).

8. Gene drives on the horizon: advancing science, navigating uncertainty, and aligning research with public values. Washington DC : National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; 2016.
9. James S, Collins FH, Welkhoff PA, Emerson C, Godfray HCJ, Gottlieb M, et al. Pathway to deployment of gene drive mosquitoes as a potential biocontrol tool for elimination of malaria in sub-Saharan Africa: Recommendations of a scientific working group. *Am J Trop Med Hyg.* 2018;98(6 Suppl):1–49.
10. Roberts A, Andrade PP, Okumu F, et al. (2017) Results from the workshop “Problem Formulation for the Use of Gene Drive in Mosquitoes”. *Am J Trop Med Hyg* 96:530–3.
11. Teem JL, Ambali A, Glover B, et al. (2019) Problem formulation for gene drive mosquitoes designed to reduce malaria transmission in Africa: results from four regional consultations 2016–2018. *Malar J* 18:347.
12. North AR, Burt A, Godfray HCJ (2019) Modelling the potential of genetic control of malaria mosquitoes at a national scale. *BMC Biology* 17:26.
13. WHO handbook for guideline development. Deuxième édition. Genève : Organisation mondiale de la Santé ; 2014 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/145714>).

Évaluation des moustiques génétiquement modifiés dans la lutte contre les maladies à transmission vectorielle : déclaration de principe [Evaluation of genetically modified mosquitoes for the control of vector-borne diseases: position statement]

ISBN 978-92-4-002058-0 (version électronique)
ISBN 978-92-4-002059-7 (version imprimée)

© **Organisation mondiale de la Santé** 2021. Certains droits réservés. La présente publication est disponible sous la licence CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

