

Lutte génétique contre les moustiques: de la transgénèse conventionnelle au forçage génétique



Eric Marois

Chargé de Recherches Inserm

Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire du CNRS, Strasbourg



~ 3500 espèces de moustiques



Aedes japonicus, sticticus, vexans

Culiseta annulata

Aedes aegypti Anopheles gambiae Sabethes sp.

Culex

Virus du Nil Occidental
Encephalites
Paludisme aviaire



Anopheles

Paludisme humain
Filaires
O'Nyong Nyong



70
Ma !

Aedes

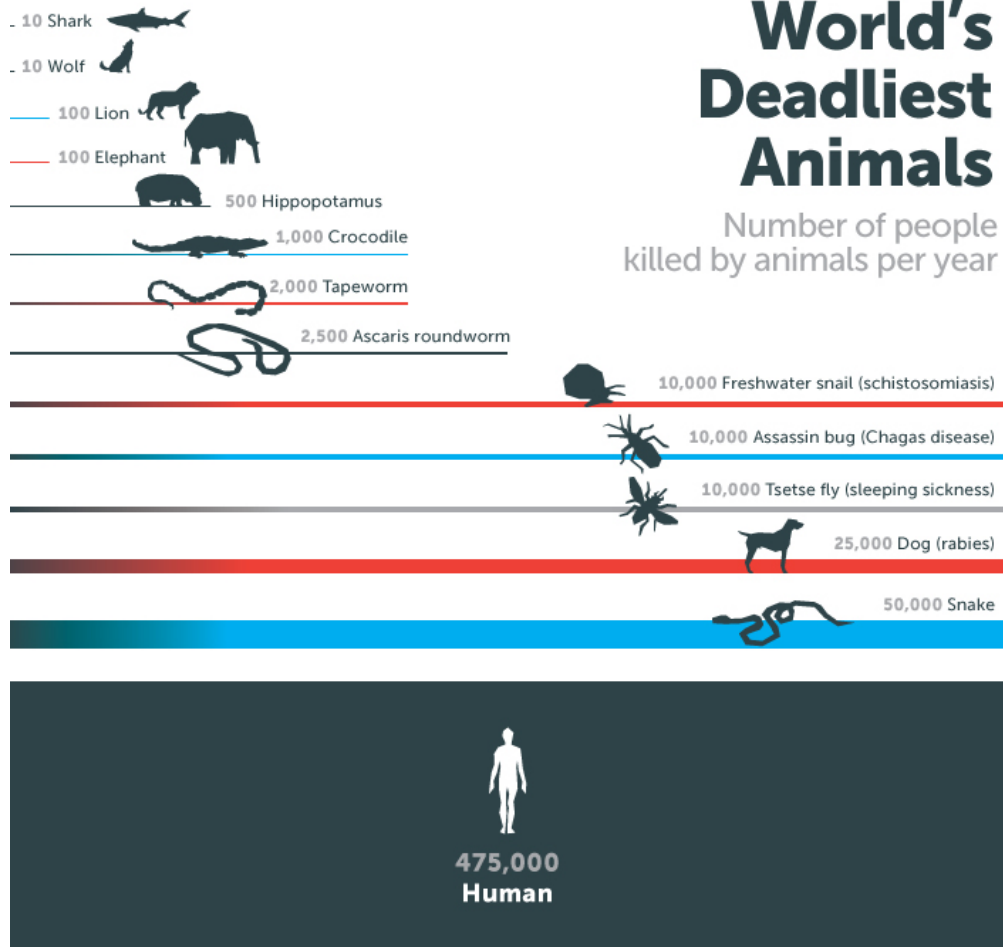
Fièvre jaune
Dengue
Zika
Chikungunya

Virus de la fièvre
de la vallée du Rift

Paludisme aviaire

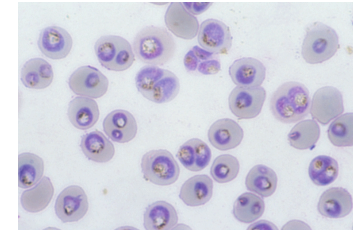


Number of deaths | Killer

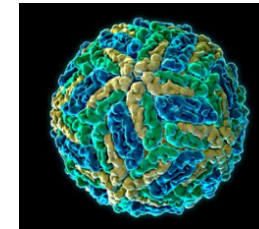


725 000 morts / an

Paludisme



Dengue 1, dengue 2, dengue 3, dengue 4

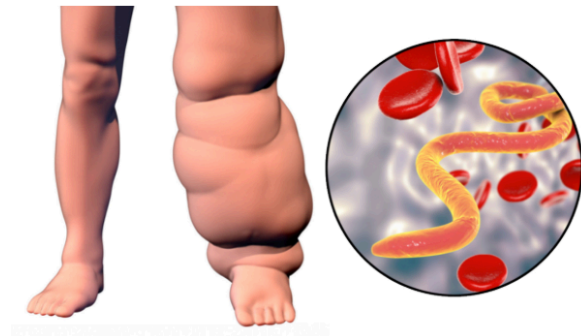


fièvre jaune

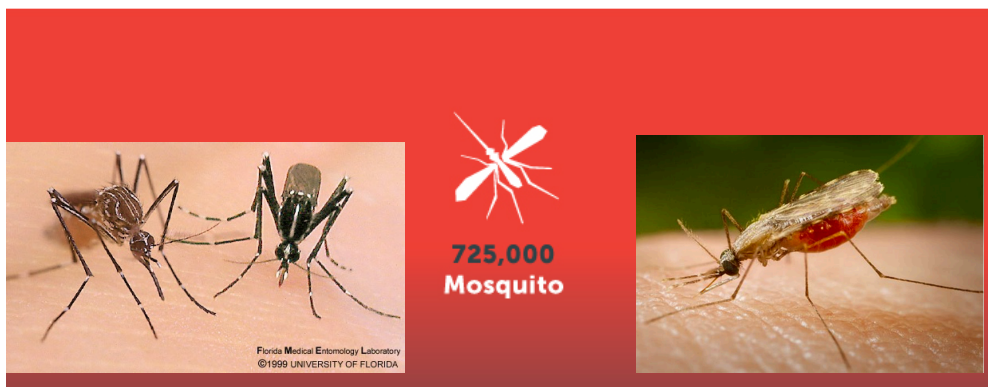
chikungunya

Zika

filarioses



...



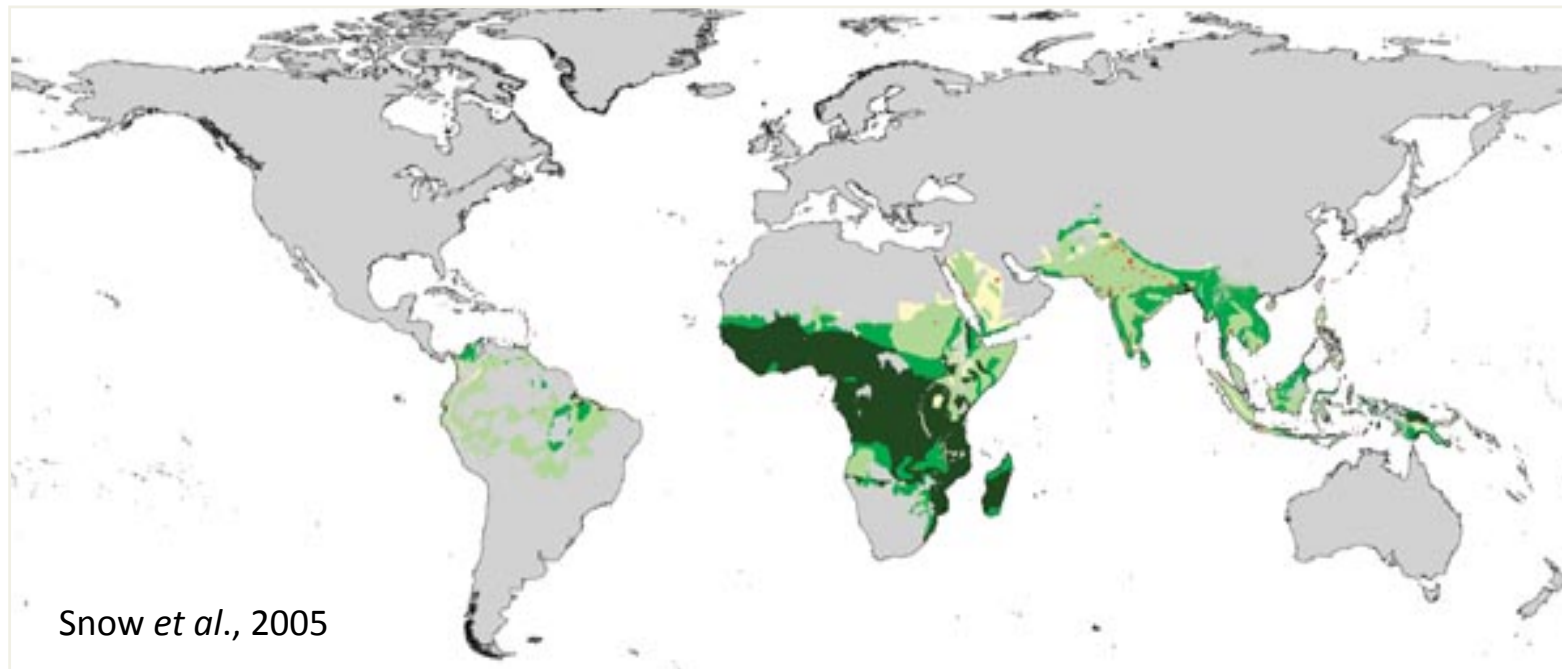
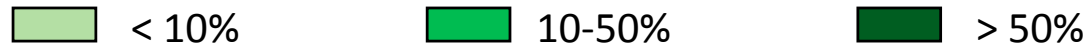
SOURCES: WHO; crocodile-attack.info; Kasturiratne et al. (doi.org/10.1371/journal.pmed.0050218); FAO (webcitation.org/6OGpS8SVO); Linnell et al. (webcitation.org/6ORL7DBUO); Packer et al. (doi.org/10.1038/2f436927a); Alessandro De Maddalena. All calculations have wide error margins.

Paludisme

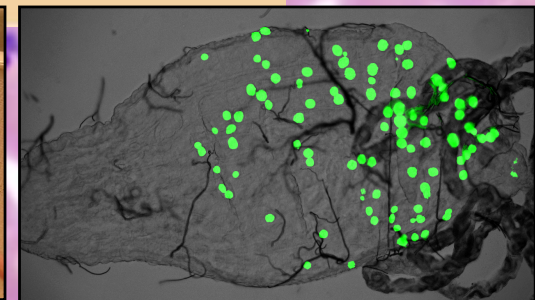
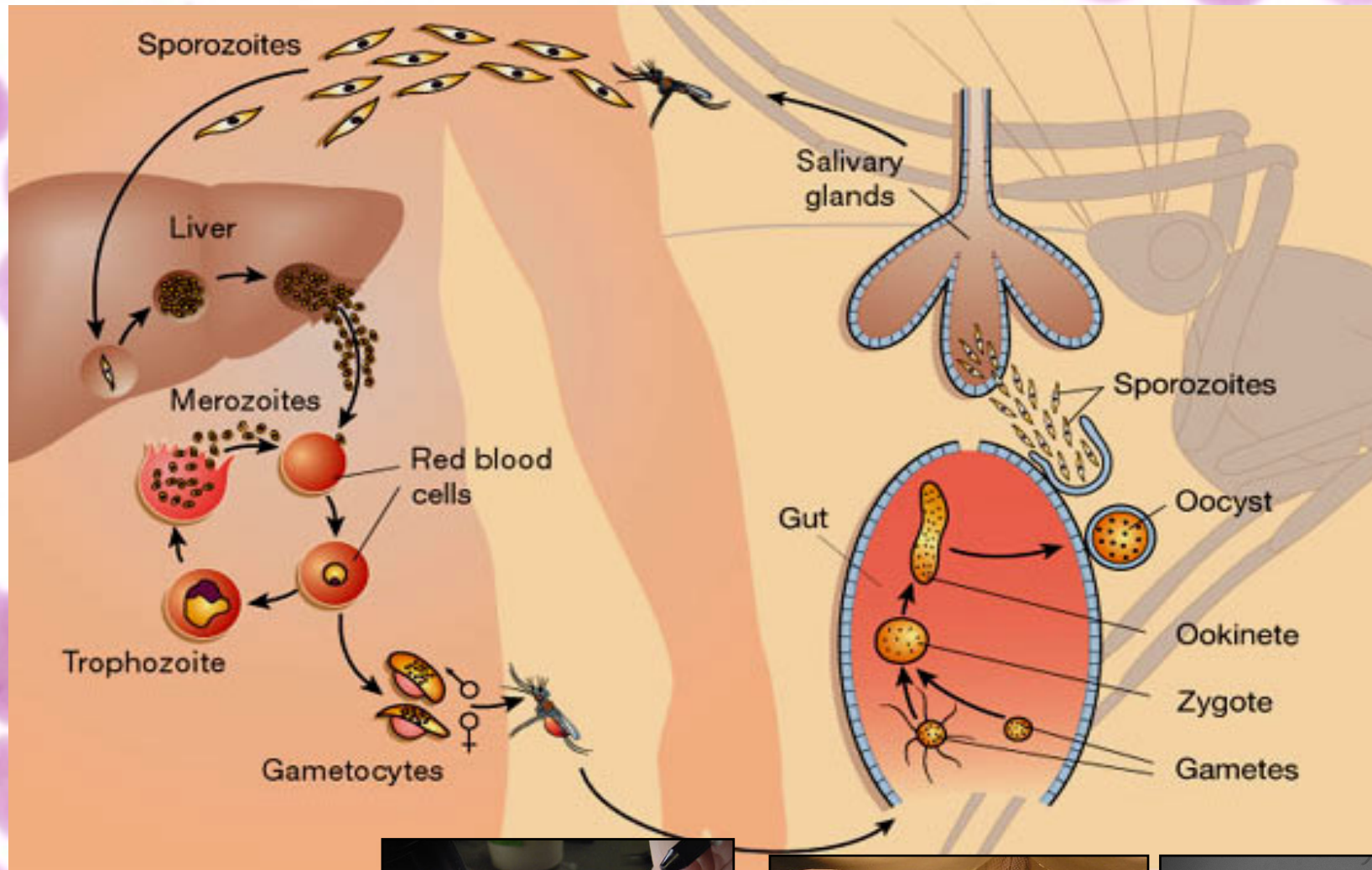
- 200 à 500 million de malades chaque année
- 558 000 à 1.5 million de morts par an (93% Afrique)
- *Plasmodium falciparum*, *vivax*, *malariae*, *ovale*, *knowlesi*

2020: 627 000
(+69 000)
dont 47 000 <= covid

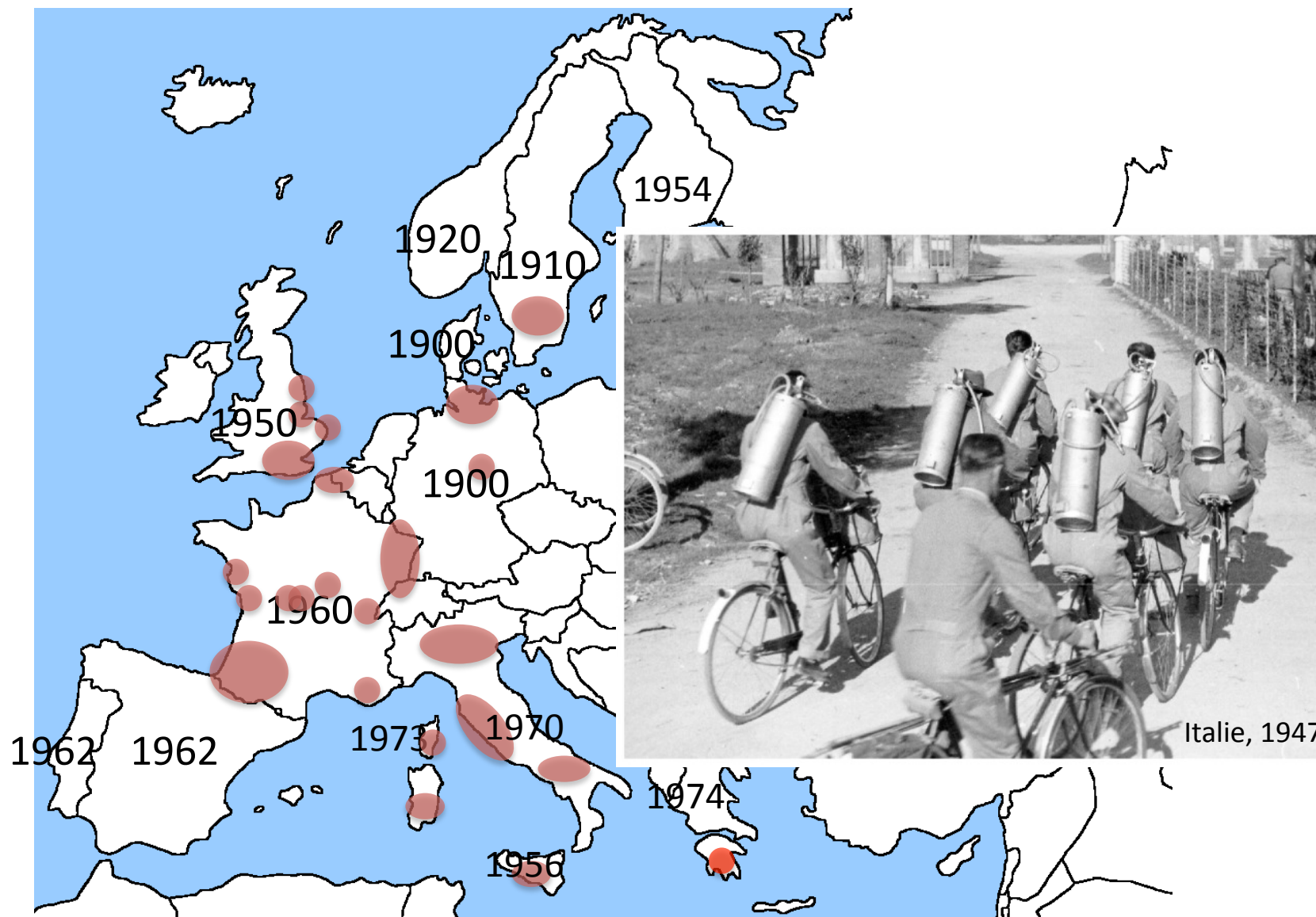
prévalence du paludisme (% population) :



Cycle de vie du *Plasmodium*

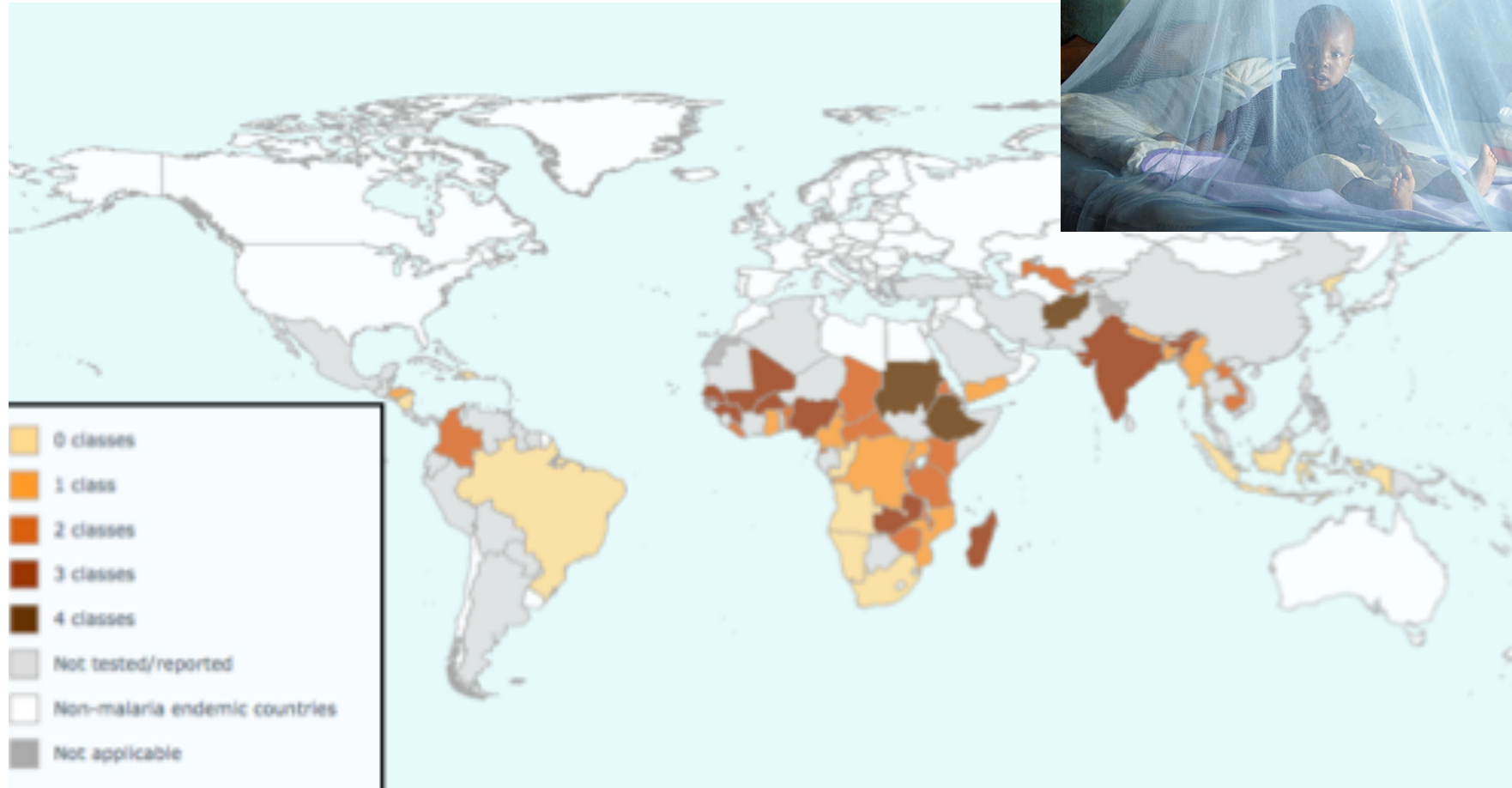


L'éradication du palu en Europe de l'Ouest



Les moustiques évoluent sous la pression des insecticides

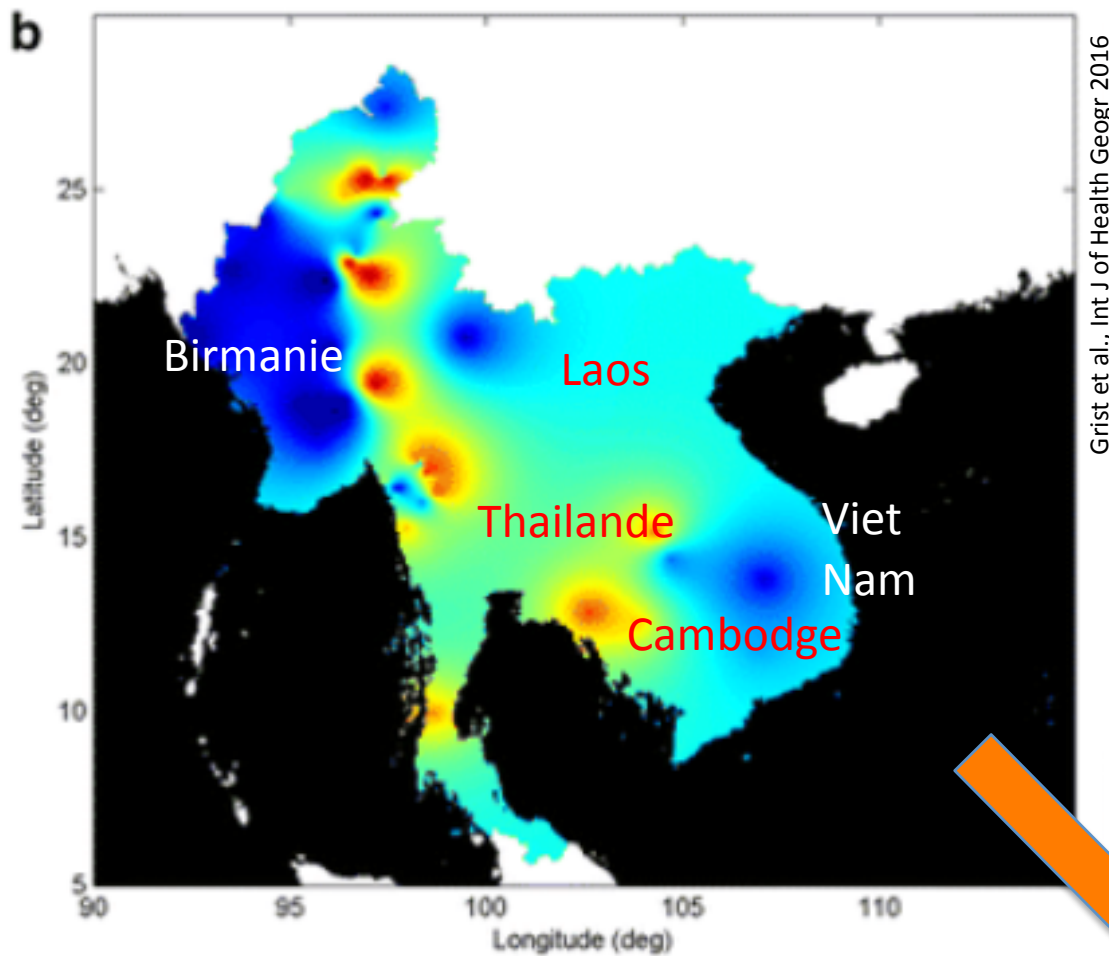
Résistance des anophèles aux insecticides



(OMS)

Les parasites évoluent sous la pression des antipaludiques

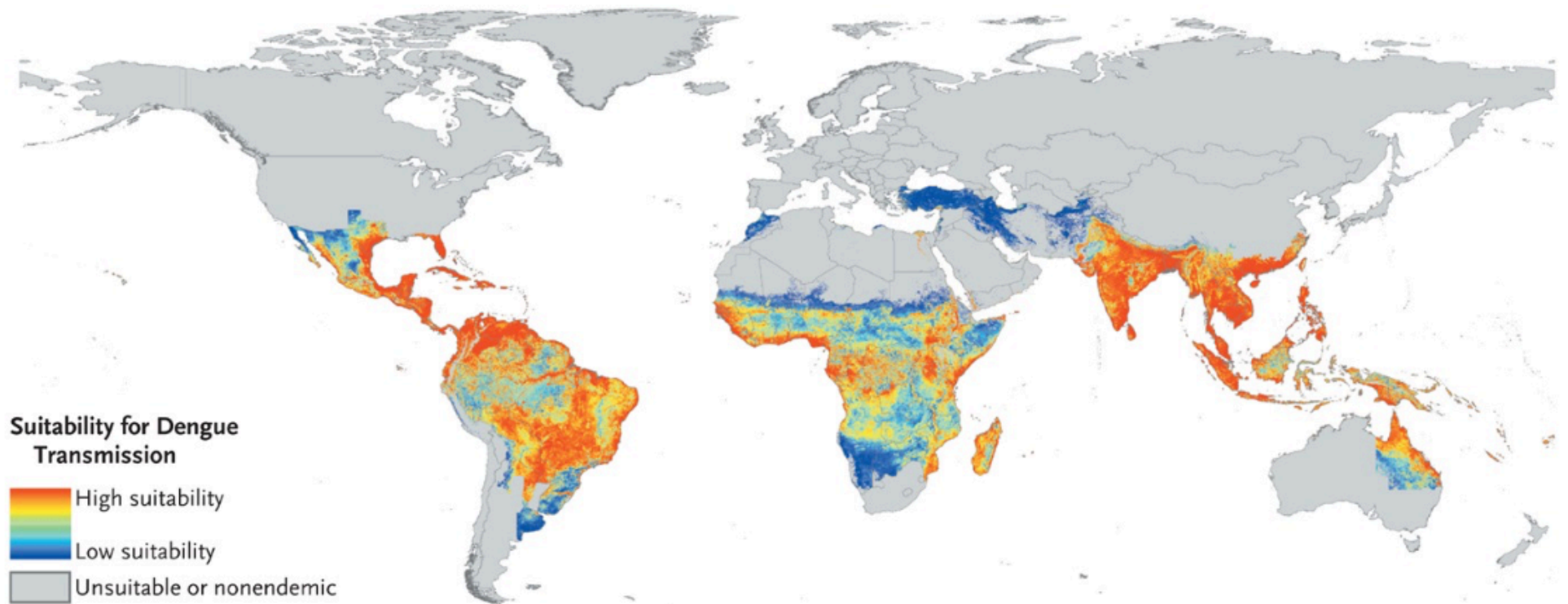
émergence de la résistance à l'artémisinine



Lubell et al., Malaria J. 2014

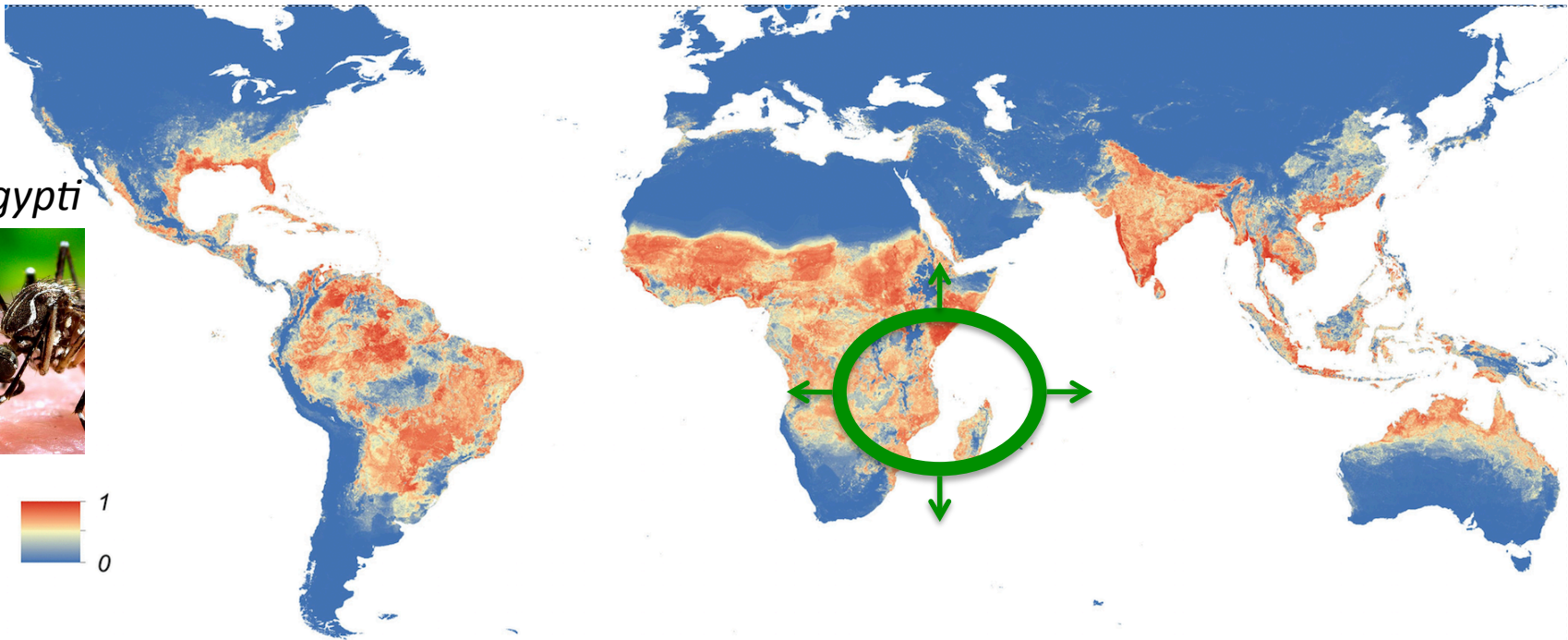
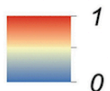
Dengue

- 390 million d'infections chaque année (100 million sympt.)
- 10-20 000 morts par an
- Plusieurs sérotypes de virus (Dengue-1, 2, 3, 4...)
- Pas de traitement

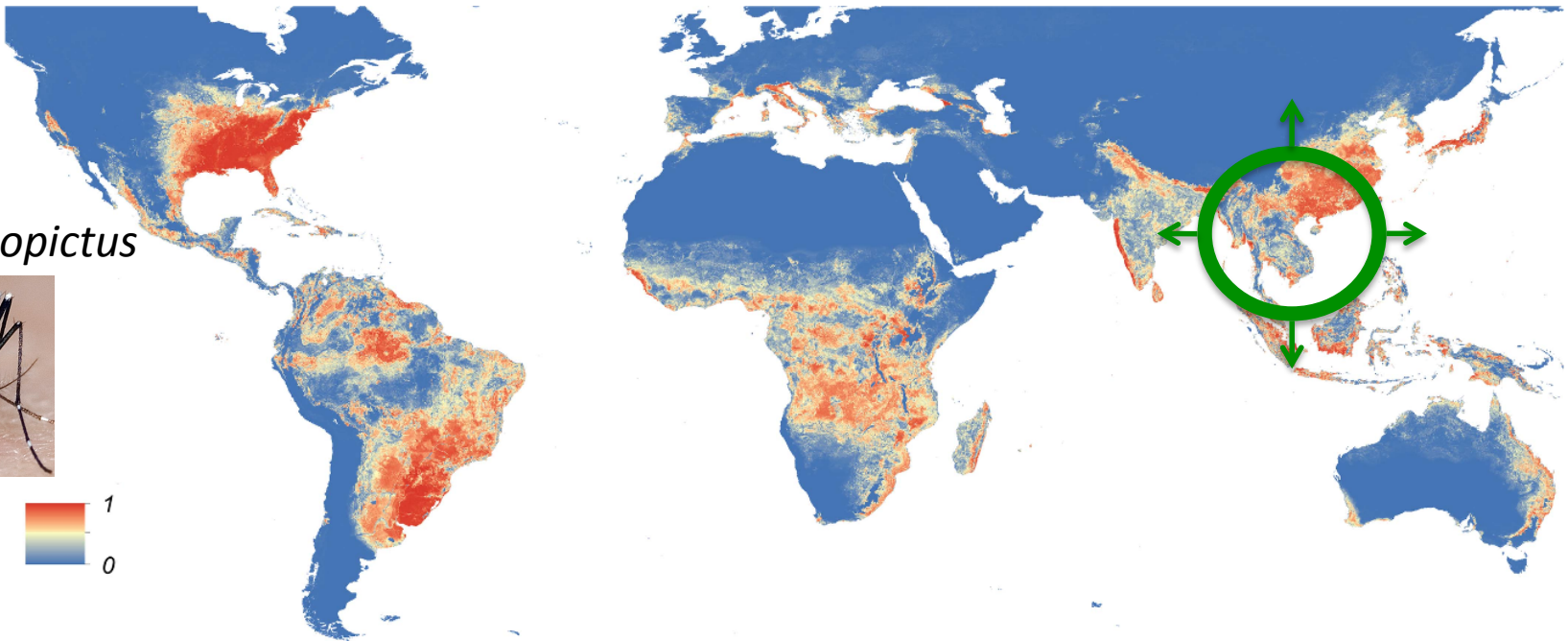
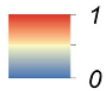


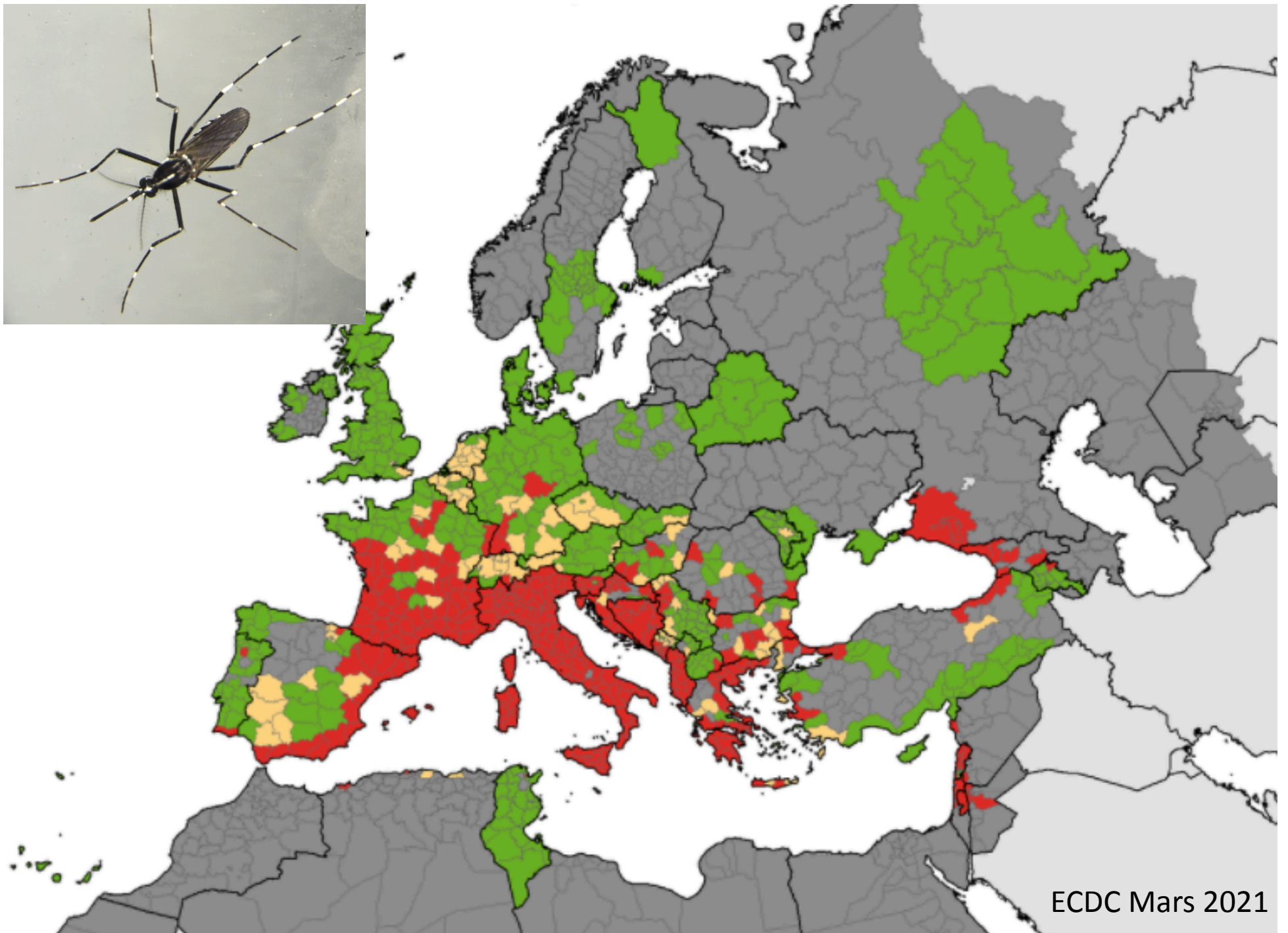
Distribution des *Aedes*

Ae. aegypti



Ae. albopictus





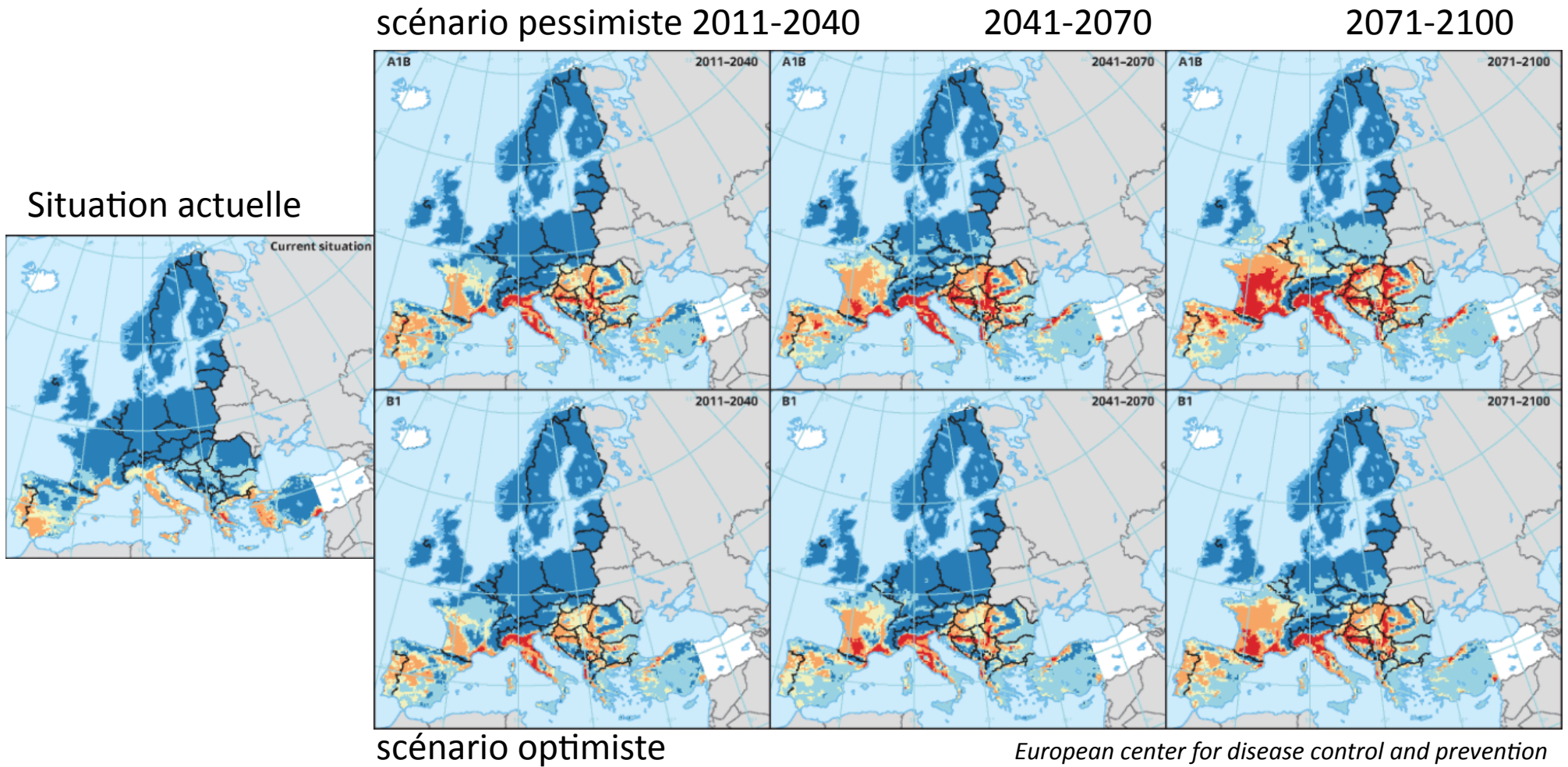
ECDC Mars 2021

Expansion du moustique-tigre et commerce international des pneus usagés





Changement climatique et accroissement du risque: Chikungunya



Recherches sur les moustiques

- compétence vectorielle
- système immunitaire du moustique
- interactions moléculaires vecteur / pathogènes
- résistance aux insecticides
- olfaction
- reproduction
- médicaments, bloquant aussi la transmission
- microbiote et son influence sur les pathogènes
- transgénèse, manipulations génétiques
- ...

Lutte génétique

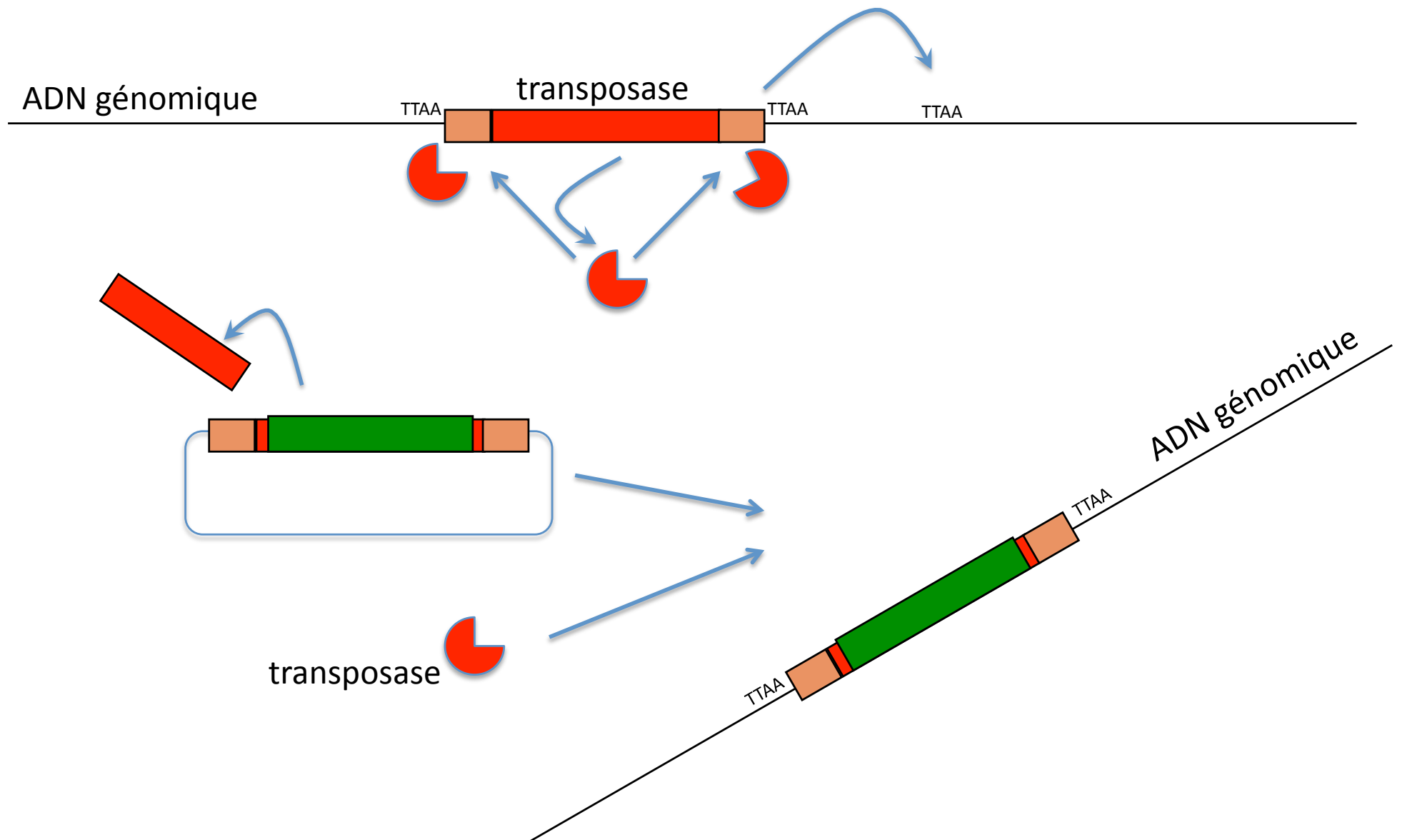
Définition: interventions utilisant des individus génétiquement modifiés pour réduire l'abondance, ou le caractère nuisible, d'une espèce

Nécessaire pour anticiper:

- la perte d'efficacité des insecticides
(résistance / changement de comportements)
- le bannissement de nombreux insecticides (santé humaine / environnement)
- la perte d'efficacité des médicaments antipaludiques (Anophèle) ex. chloroquine, artémisinine
- l'absence de traitement contre certaines maladies existantes: dengue, Zika...
- l'émergence de nouveaux virus transmis par des vecteurs déjà résistants aux insecticides

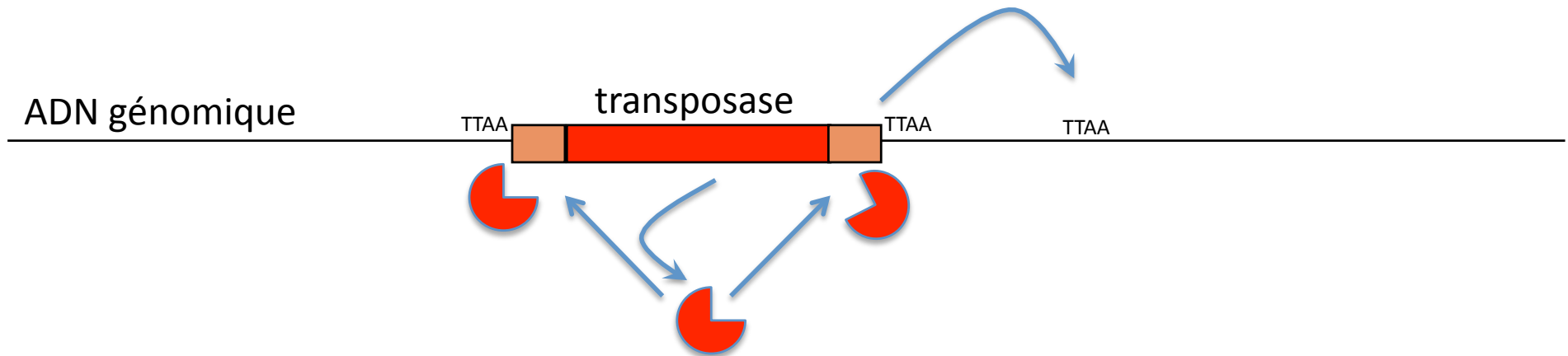
La transgénèse : du transposon à l'insertion dirigée

1. Transposon (gène mobile naturel)

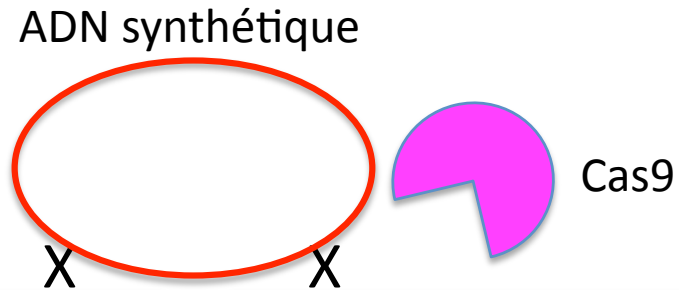


La transgénèse : du transposon à l'insertion dirigée

1. Transposon (gène mobile naturel)

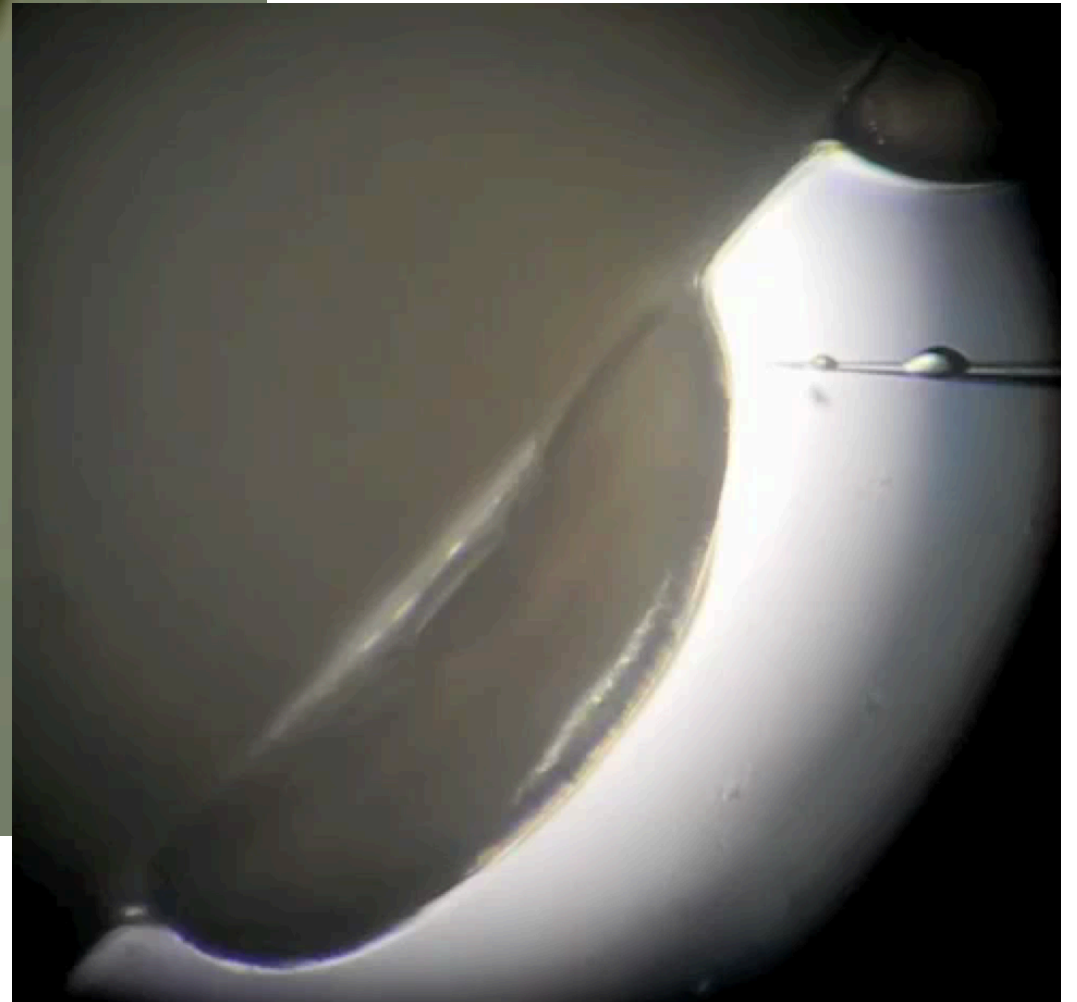
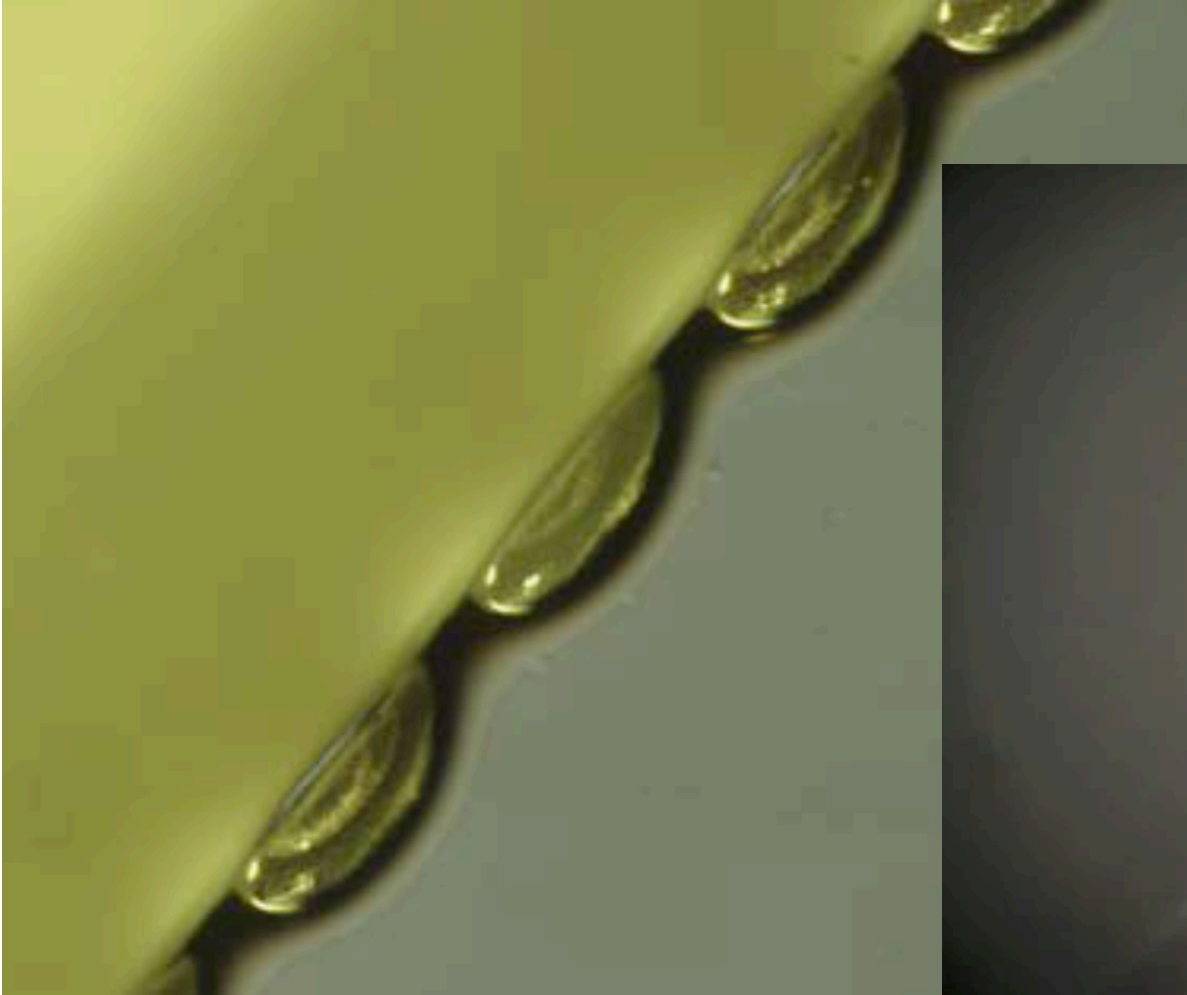


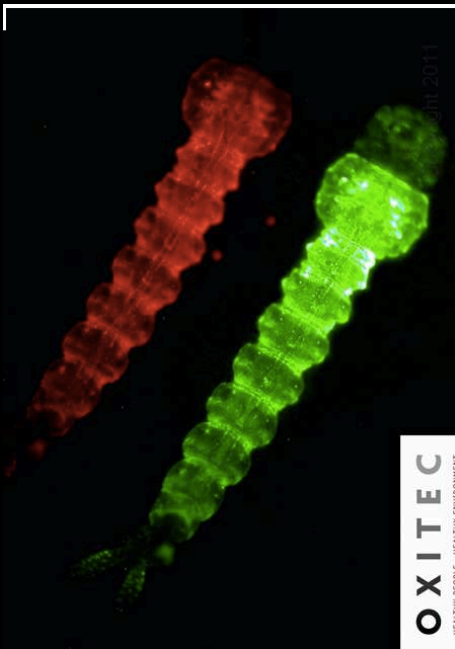
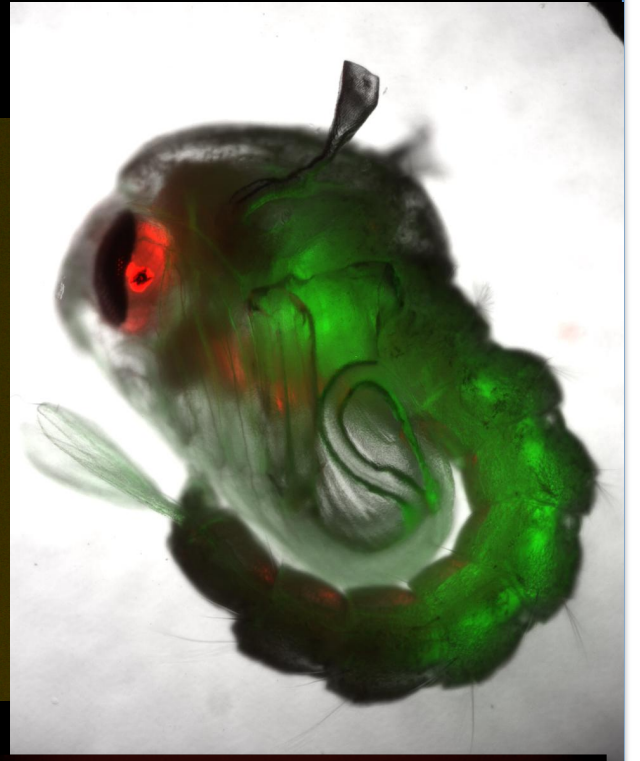
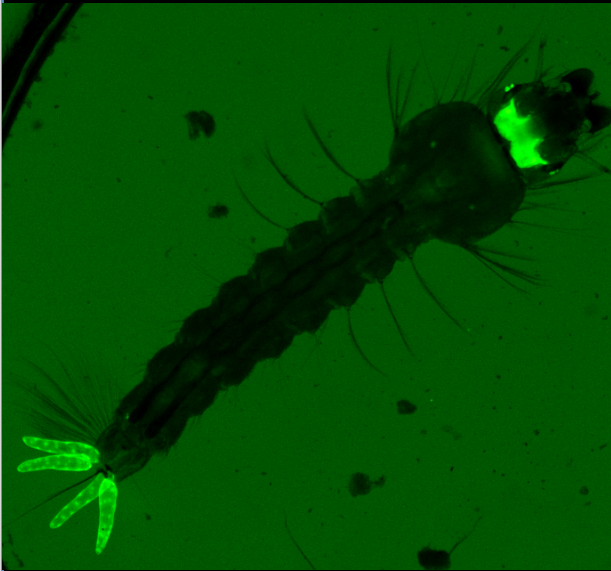
2. knock-in de gènes



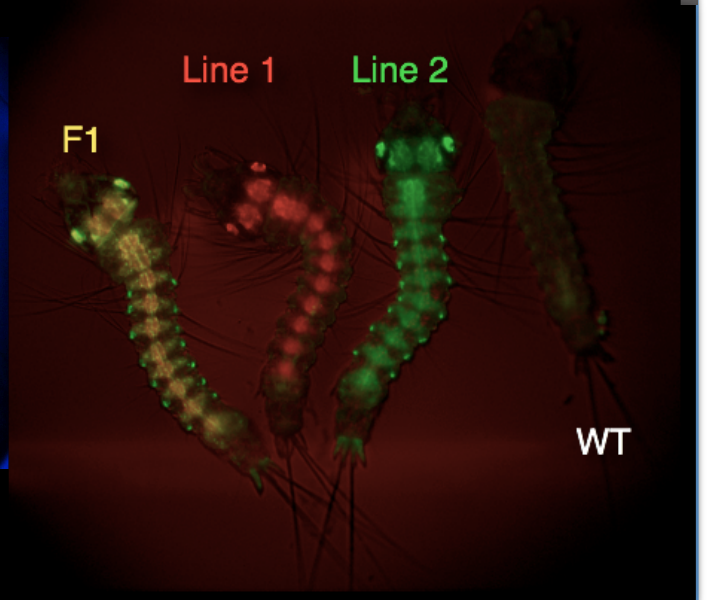
→ Introduction du changement désiré (FG, GFP, mutation ponctuelle...)

La transgénèse chez le moustique



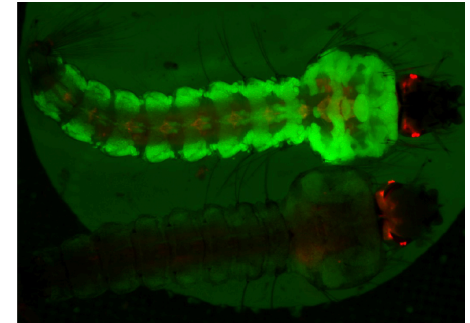


OXITEC



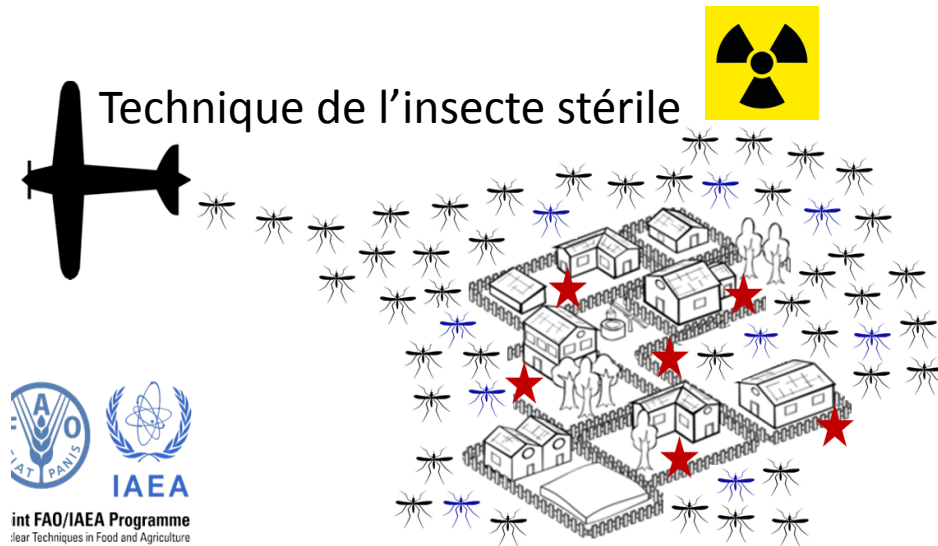
Des moustiques transgéniques, pour quoi faire?

- Etudier la biologie de l'insecte et de son interaction avec le pathogène
 - Caractérisation fonctionnelle de gènes d'intérêt
 - Connaissance du cycle du pathogène dans le moustique
 - Mise au point de manipulations génétiques plus précises



- Mise au point de nouvelles méthodes de lutte

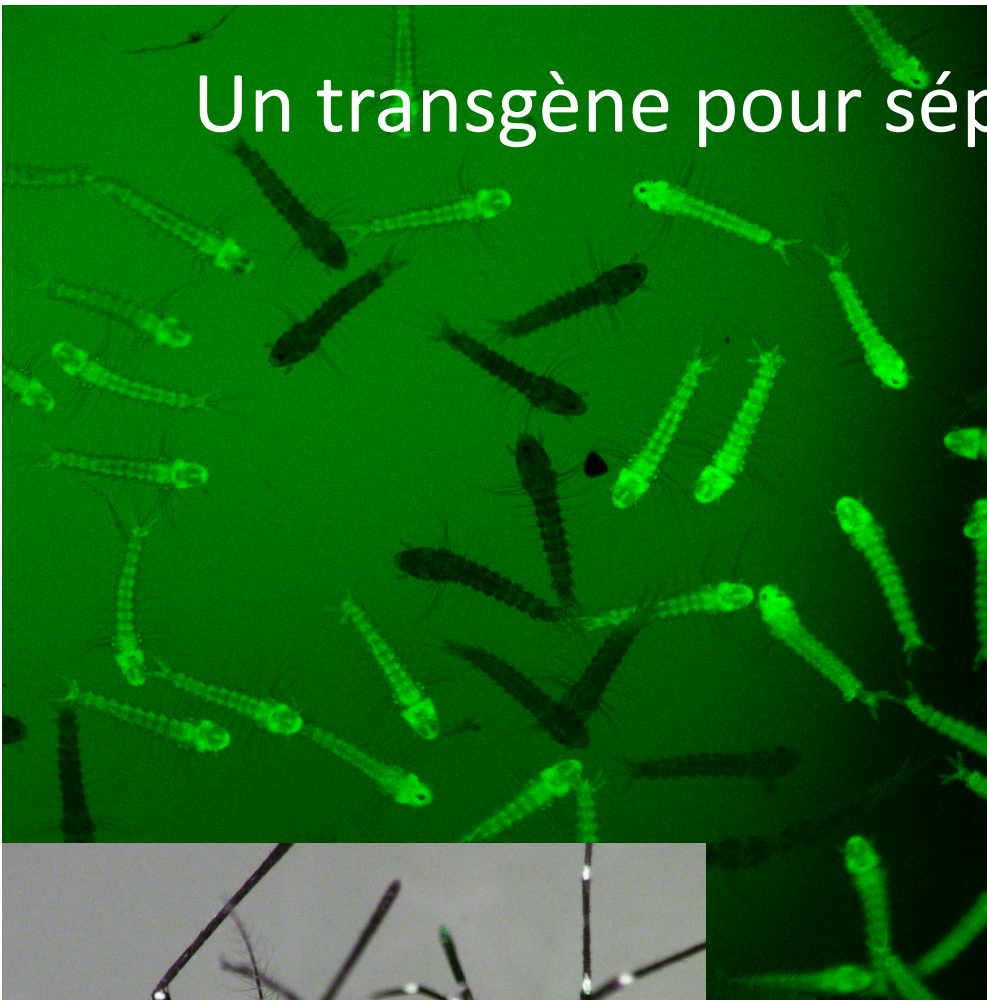
Lutte génétique: différentes formes



Aedes : séparation des nymphes mâles / femelles par différence de taille
rendement ~75%, pureté 99%

Anophèles: pas de différence de taille

Un transgène pour séparer mâles et femelles

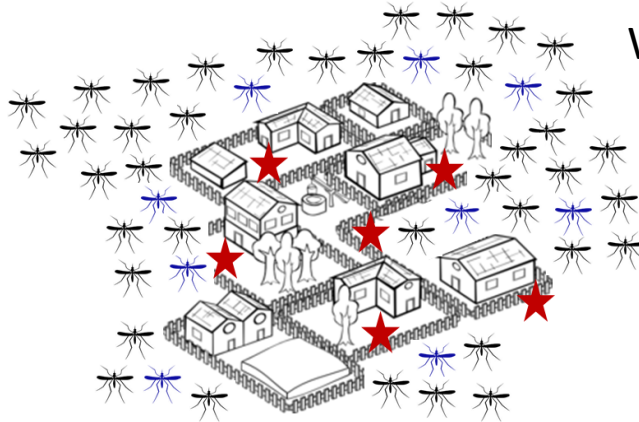
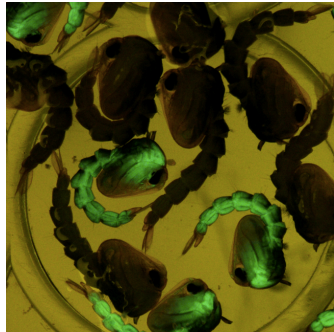


- tri automatique des jeunes larves par cytomètre de flux
- irradiation
- technique de l'insecte stérile

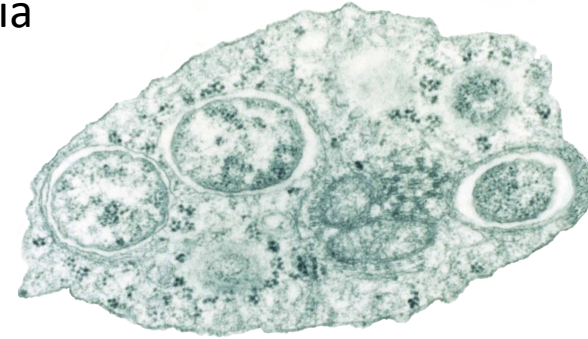
Lutte génétique: différentes formes



Technique de l'insecte stérile

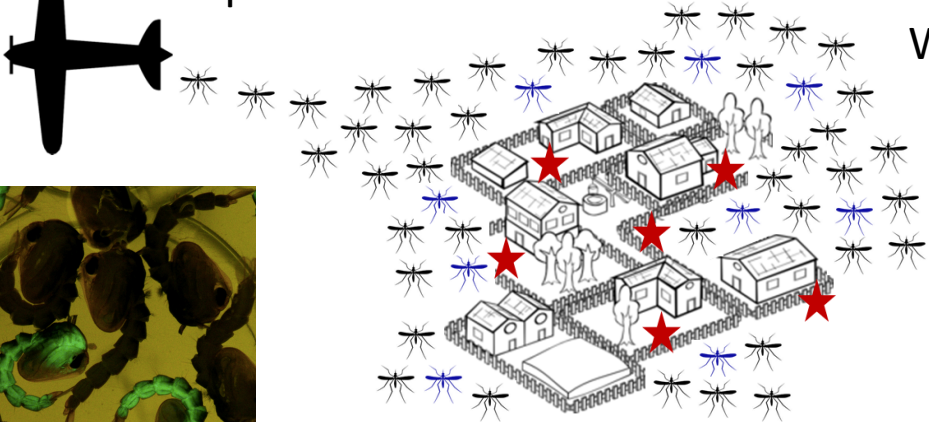
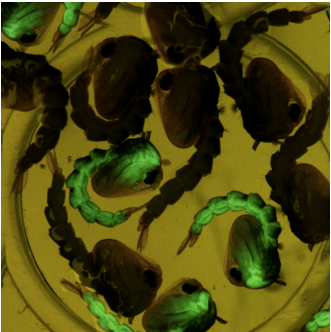


Moustiques *Aedes* trans-infectés par la bactérie Wolbachia

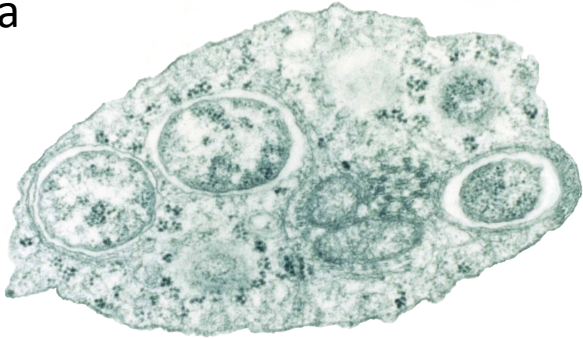


Lutte génétique: différentes formes

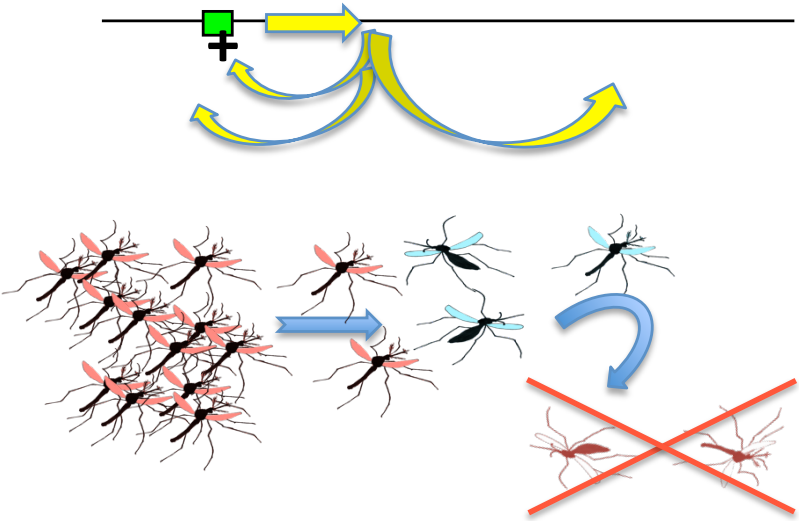
Technique de l'insecte stérile 



Moustiques *Aedes* trans-infectés par la bactérie Wolbachia

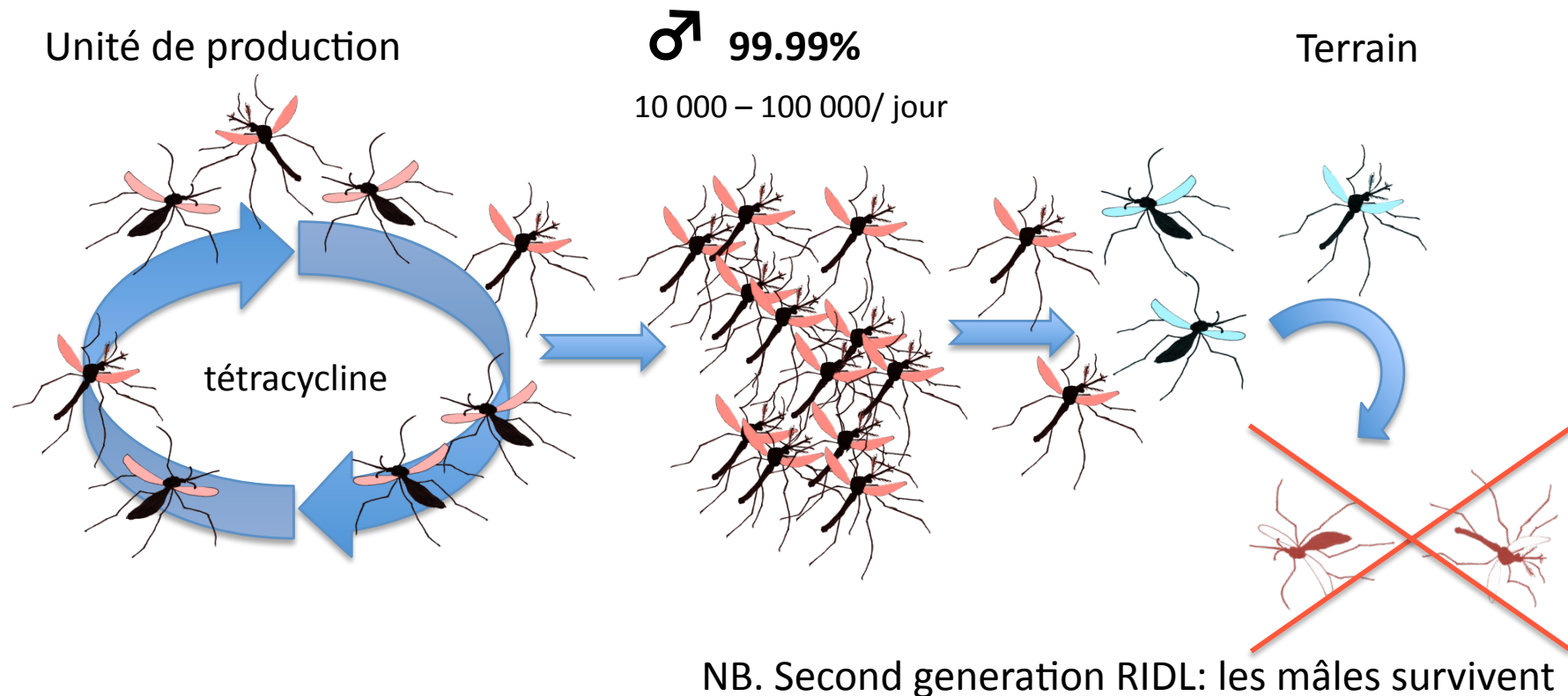
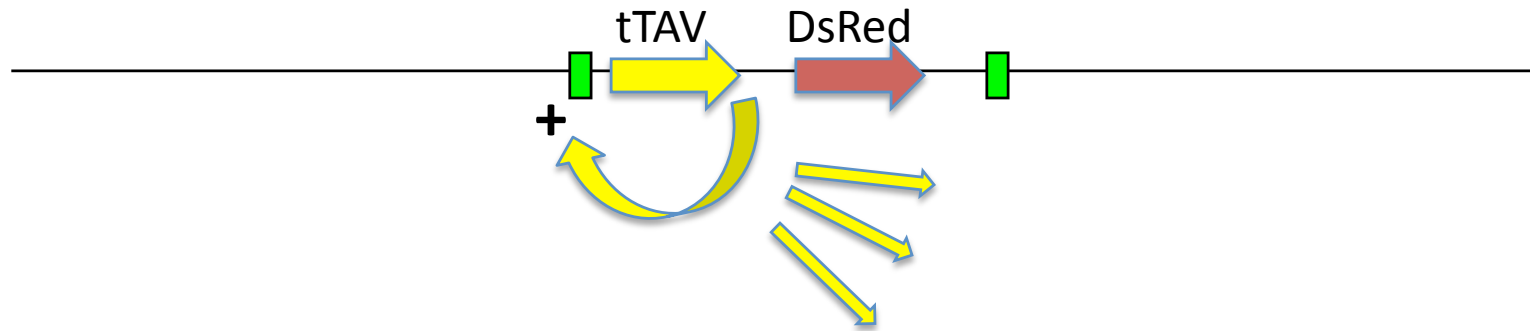


Moustiques *Aedes* OGM "RIDL" d'Oxitec

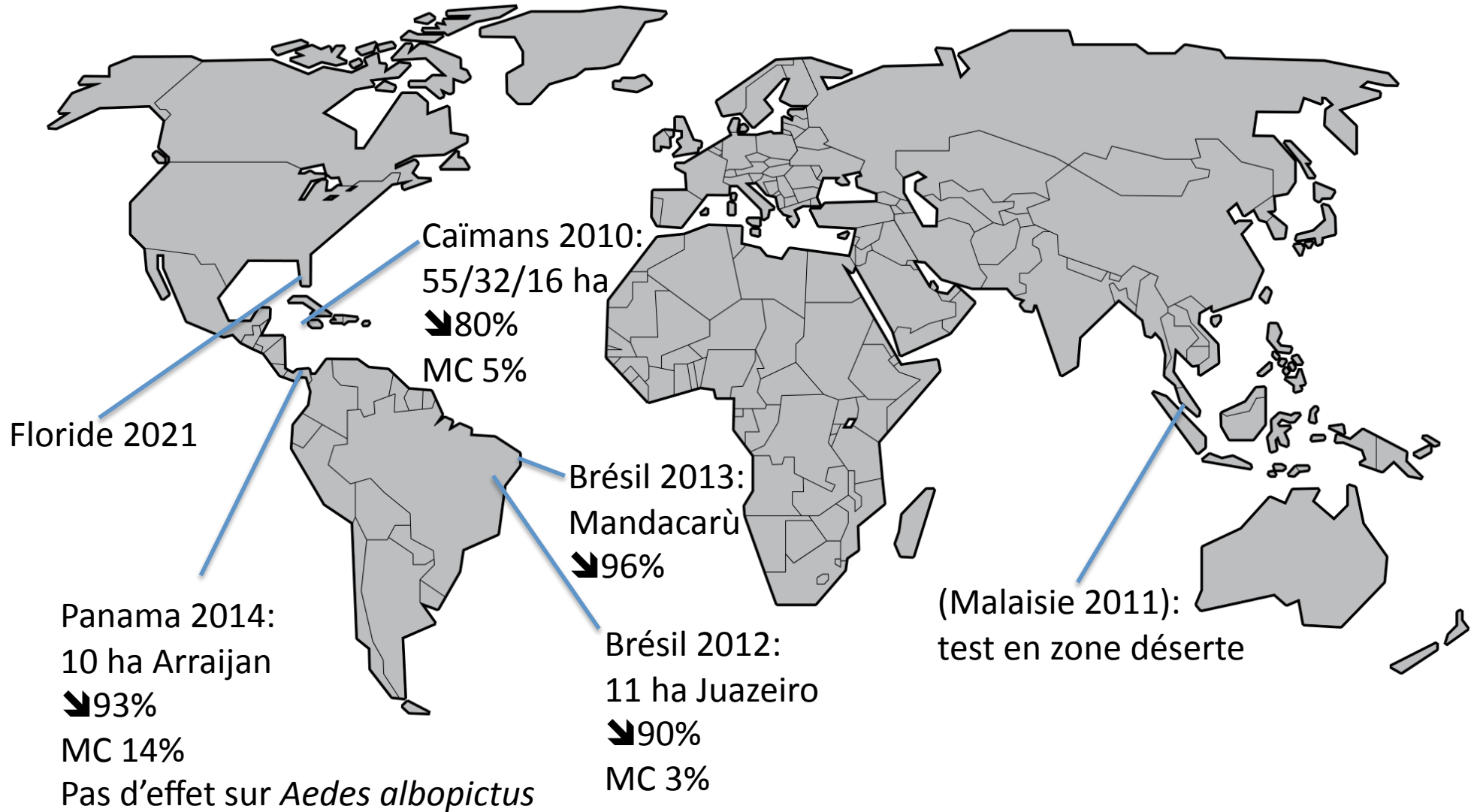


La technologie "RIDL" d'Oxitec

Release of Insects carrying a Dominant Lethal gene

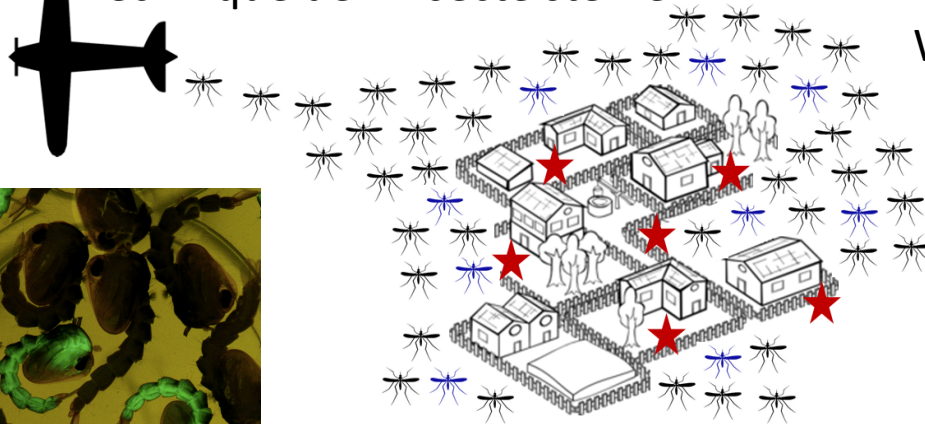
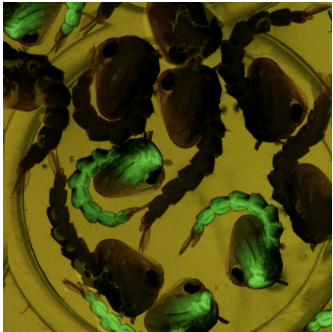


Interventions d'Oxitec dans le monde

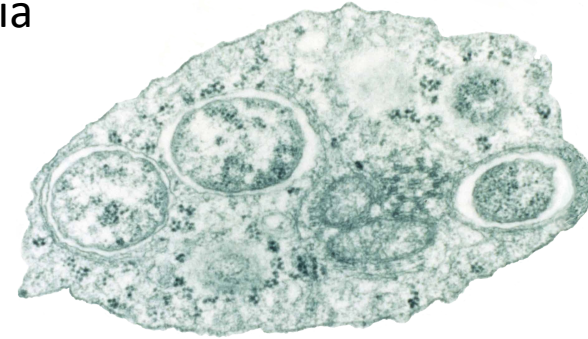


Lutte génétique: différentes formes

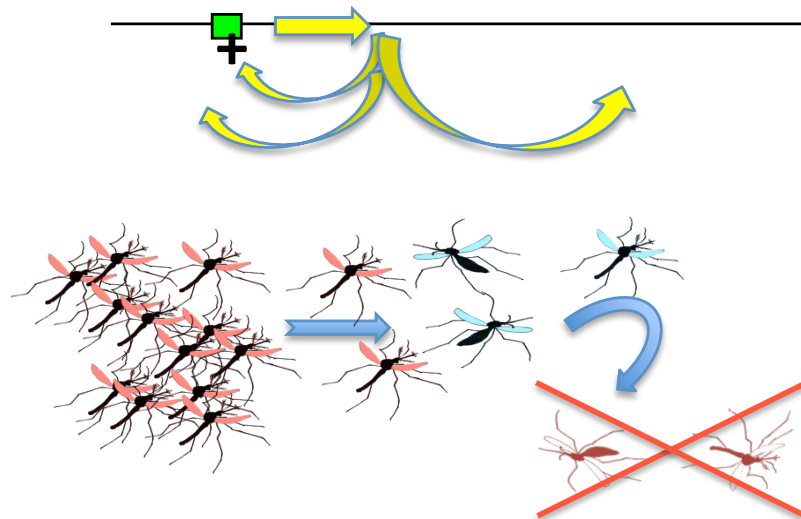
Technique de l'insecte stérile



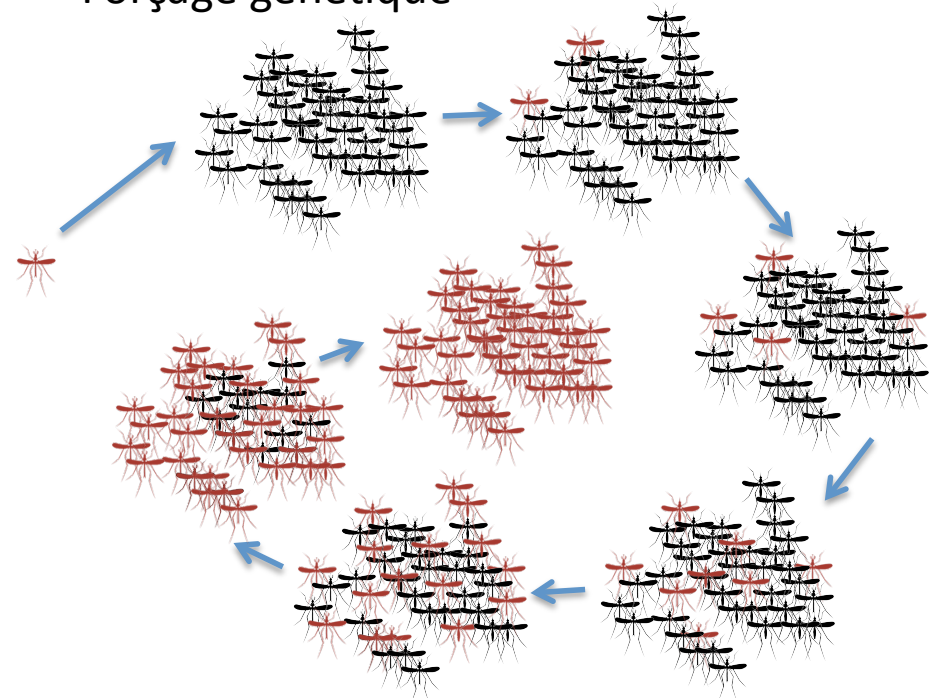
Moustiques *Aedes* trans-infectés par la bactérie Wolbachia



Moustiques *Aedes* OGM "RIDL" d'Oxitec



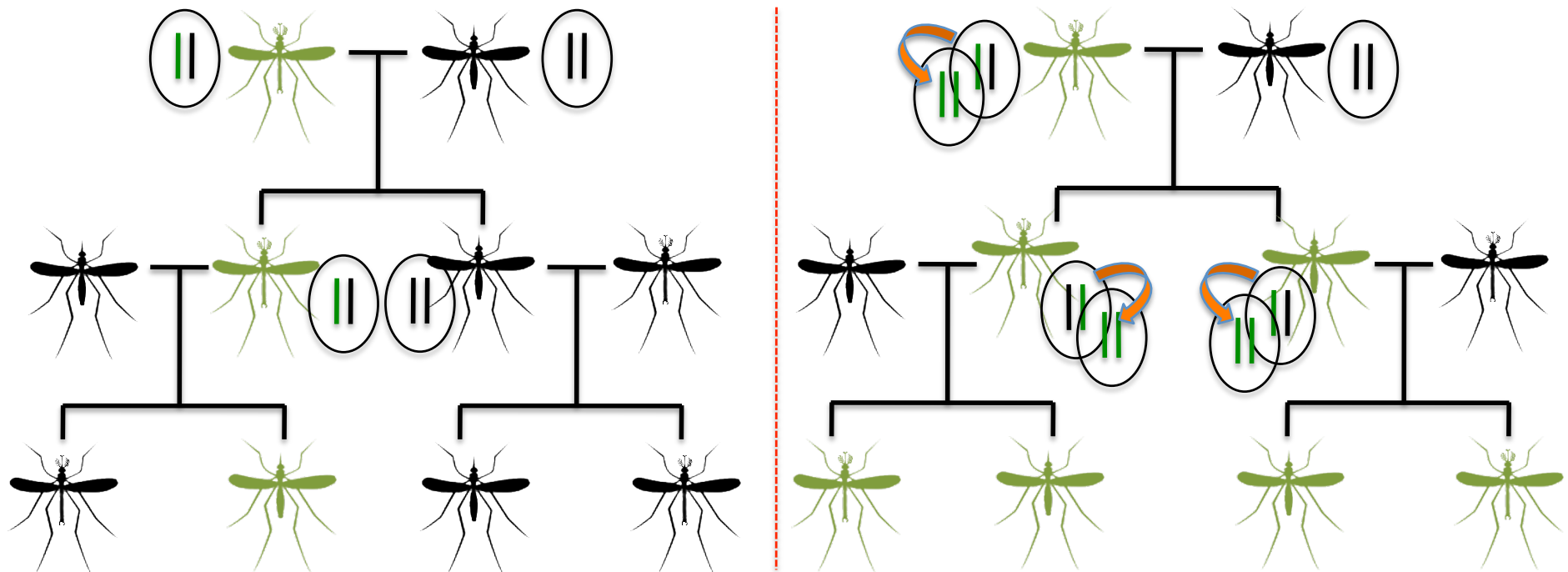
Forçage génétique



Qu'est ce que le gene drive / forçage génétique ?

Propriété d'une séquence d'ADN d'être héritée > 50%

= "gène égoïste" qui triche avec les lois de Mendel

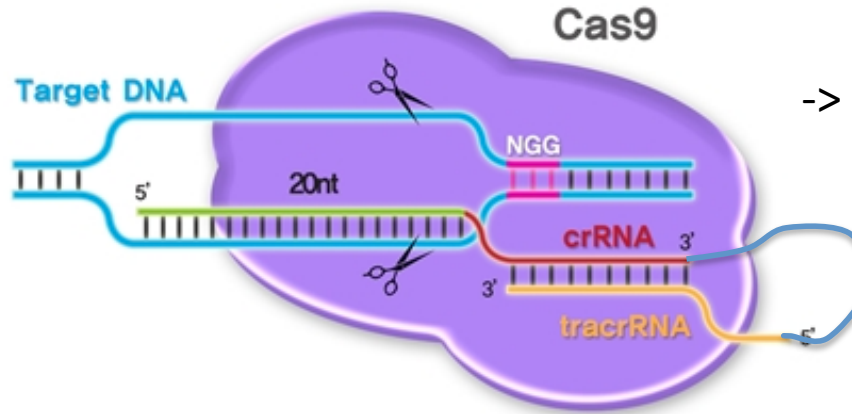
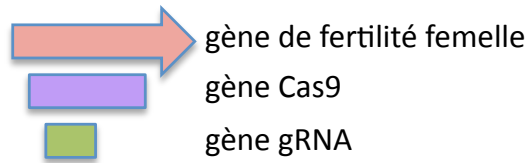


sans gene drive

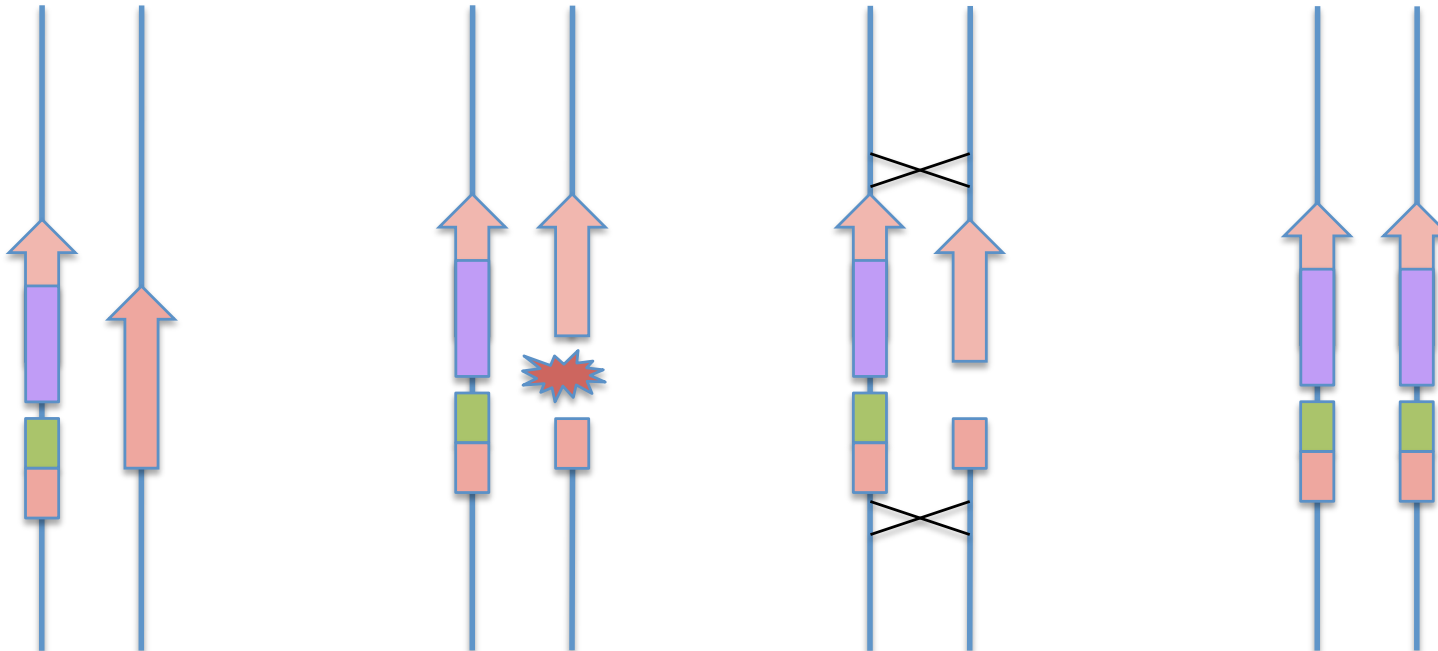
avec GD 100% efficace

Forçage génétique via CRISPR/Cas9

Système CRISPR-Cas9
de *Streptococcus pyogenes*

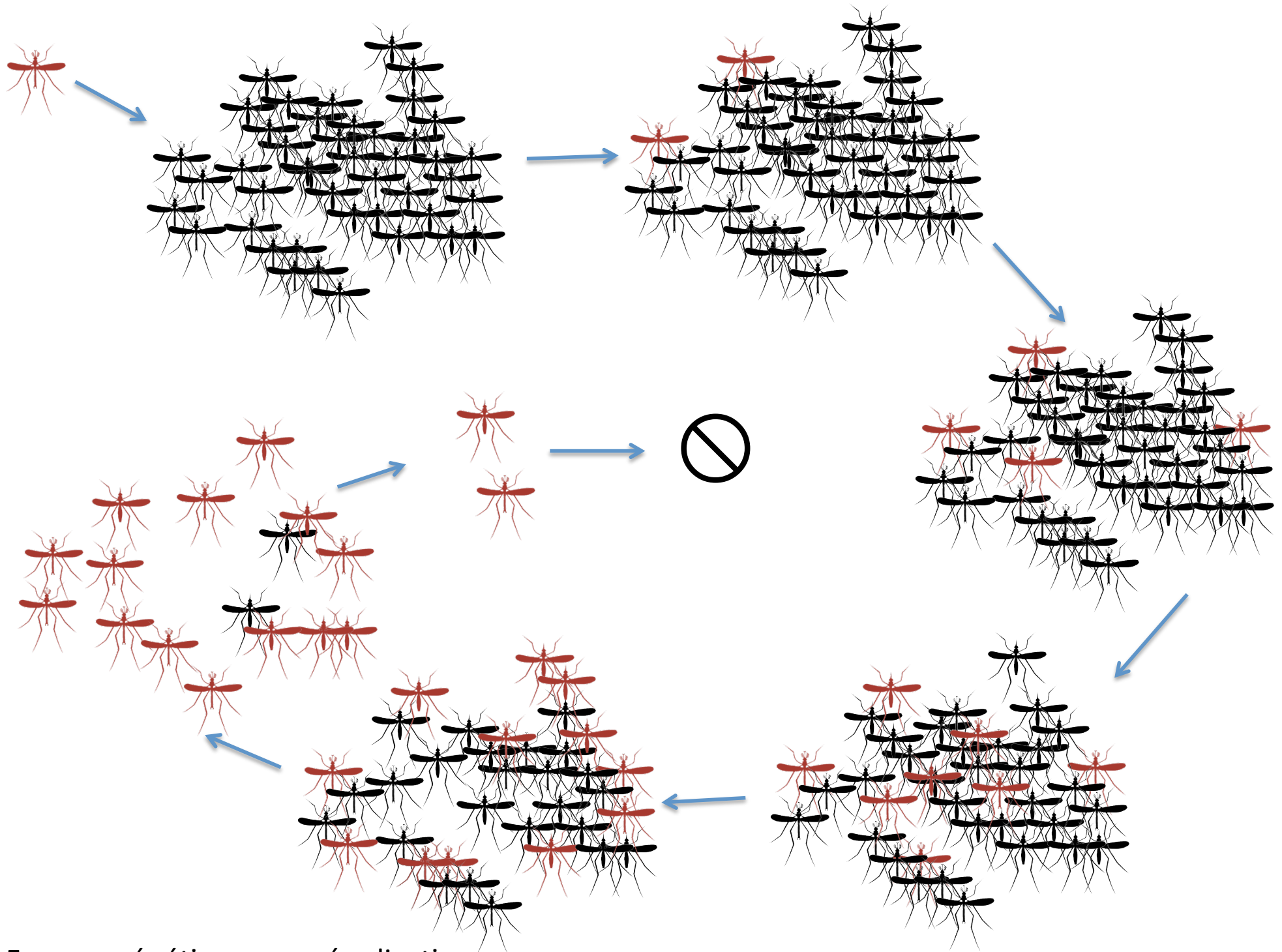


Paire de chromosomes

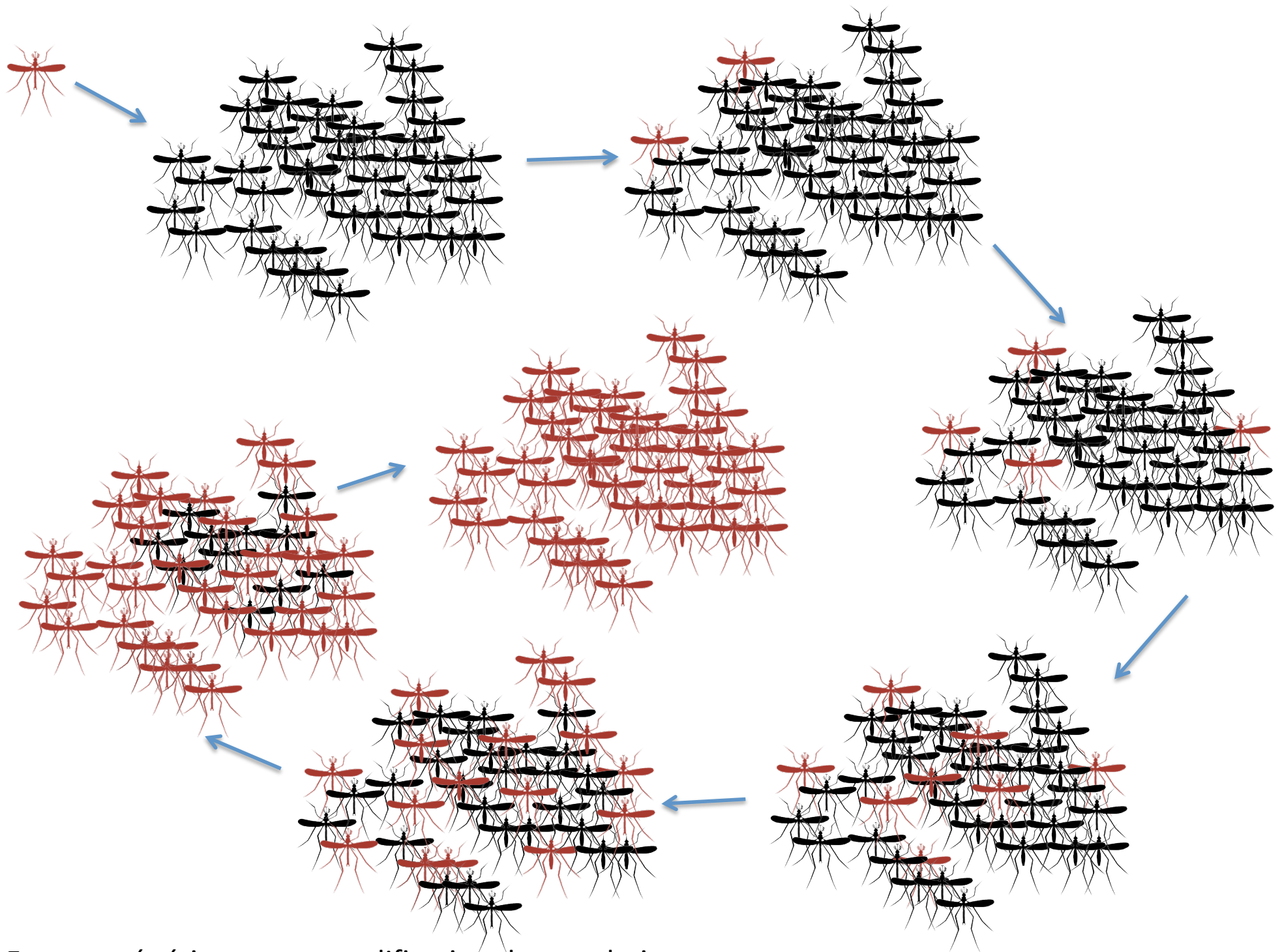


femelle stérile

héritabilité
80 à 99 %
au lieu de
50% !



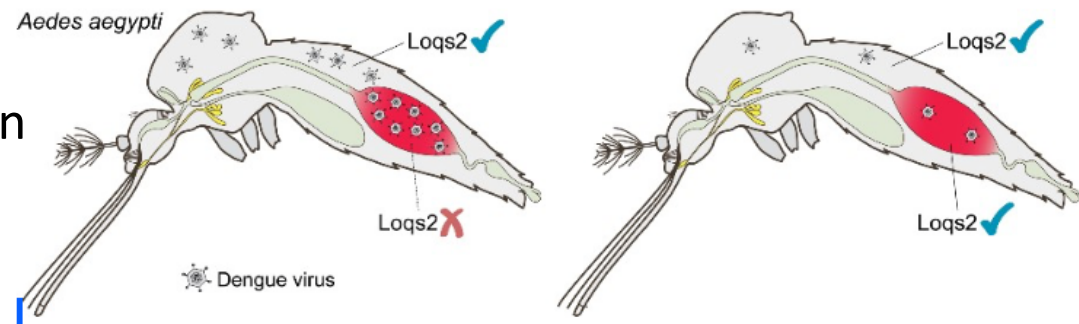
Forçage génétique pour éradication



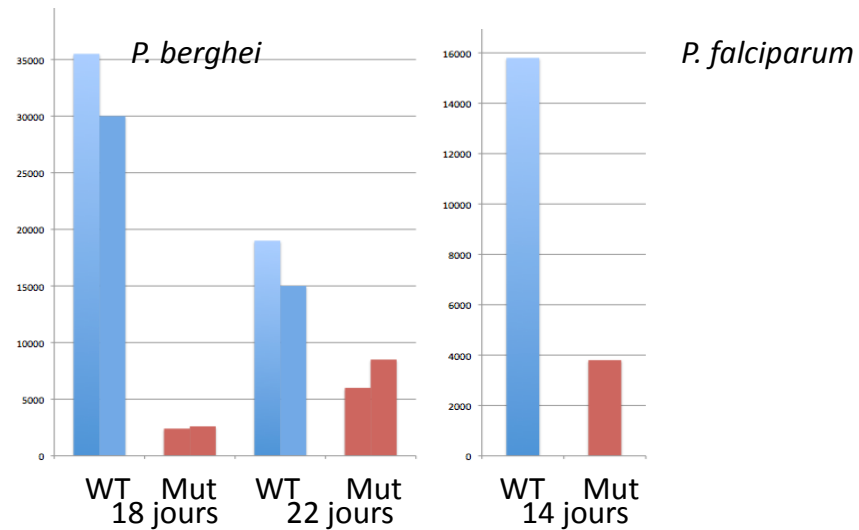
Forçage génétique pour modification de population

Des transgènes qui rendent le moustique résistant aux pathogènes

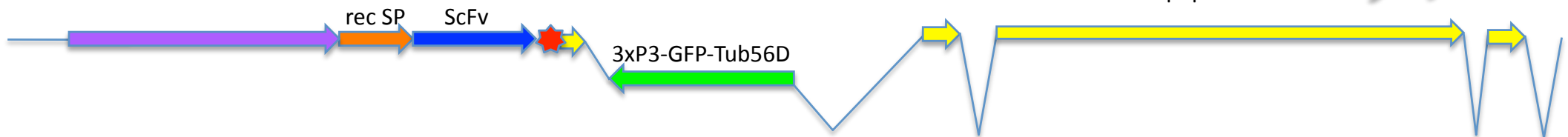
- Loqs2 exprimé dans l'intestin



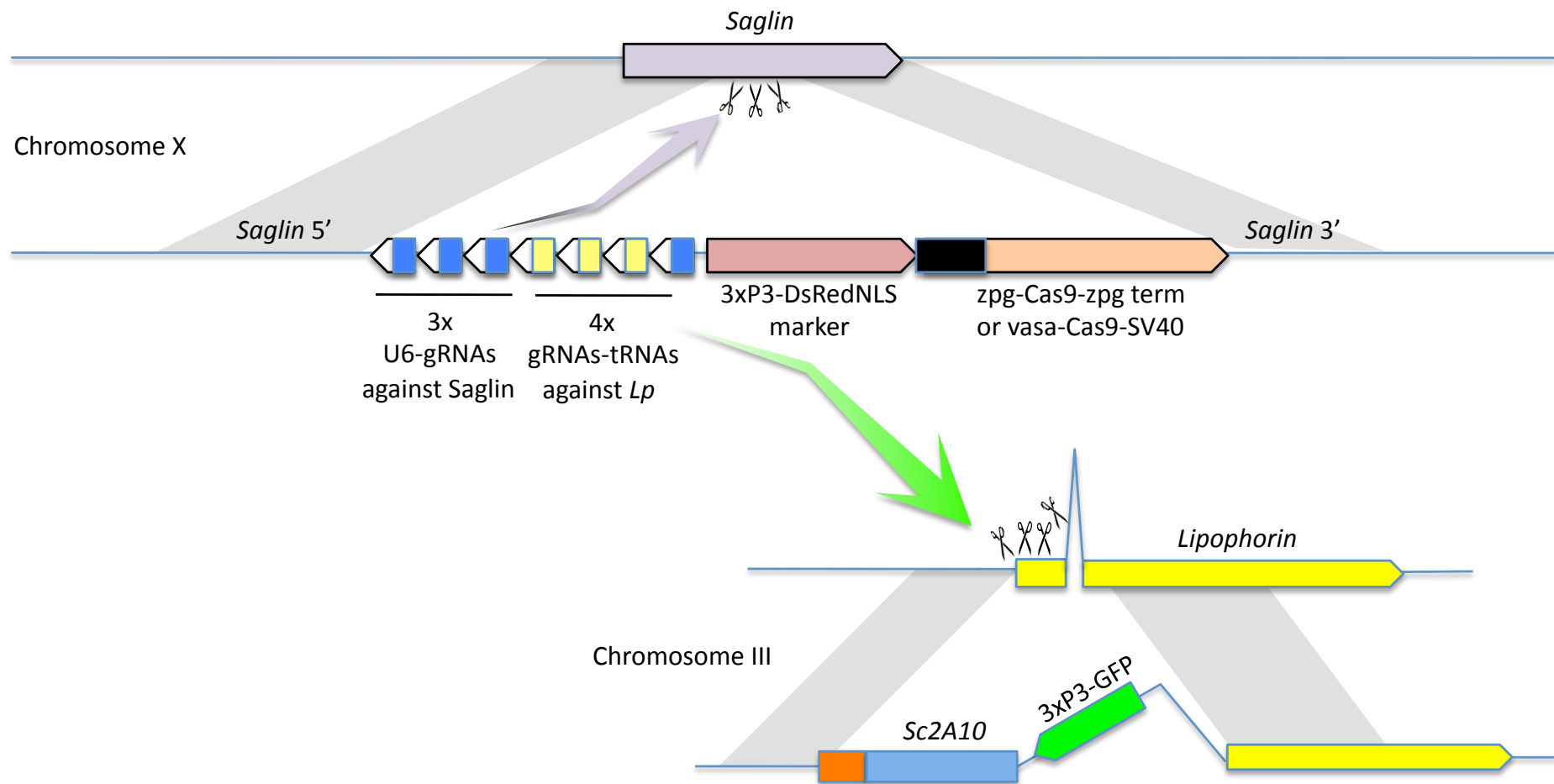
- Mutant sagline



- Anticorps artificiel



Un moustique à double-FG contre *Plasmodium*



Risques du forçage génétique

- si éradication d'espèce → dommages à l'écosystème



- transfert horizontal de gènes ?

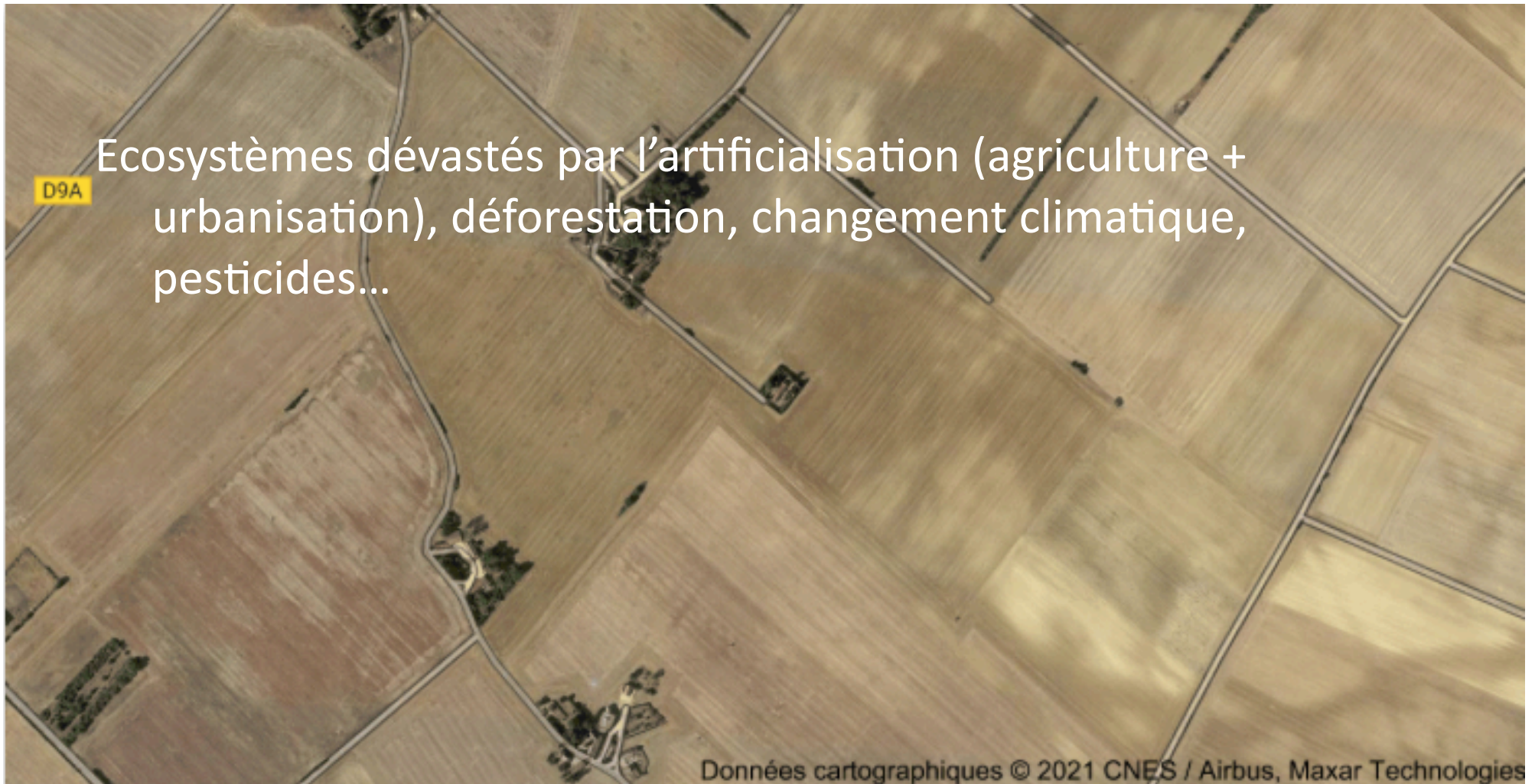
- mutations hors-cible: modifications non souhaitées, attention à ne pas augmenter la compétence vectorielle

- persistance indéfinie des transgènes -> quelle évolution ?

- pression de sélection sur les pathogènes → ?

Risques du forçage génétique

- éradication d'espèce → dommages à l'écosystème



Problèmes soulevés par le forçage génétique

- Technologie “ à double-usage ” : classée « arme biologique » par la DARPA
- Ne respecte pas les frontières : invasion de zones adjacentes
- Modification d'espèces sauvages = transformation de l'environnement, peu de contrôle
- Cadeau (?) aux générations futures
- Pour d'autres espèces : où placer les limites ? Moustique = cheval de troie ?
- Relations Nord-Sud : l'Afrique, cobaye des pays du Nord ?

Organisation Mondiale de la Santé

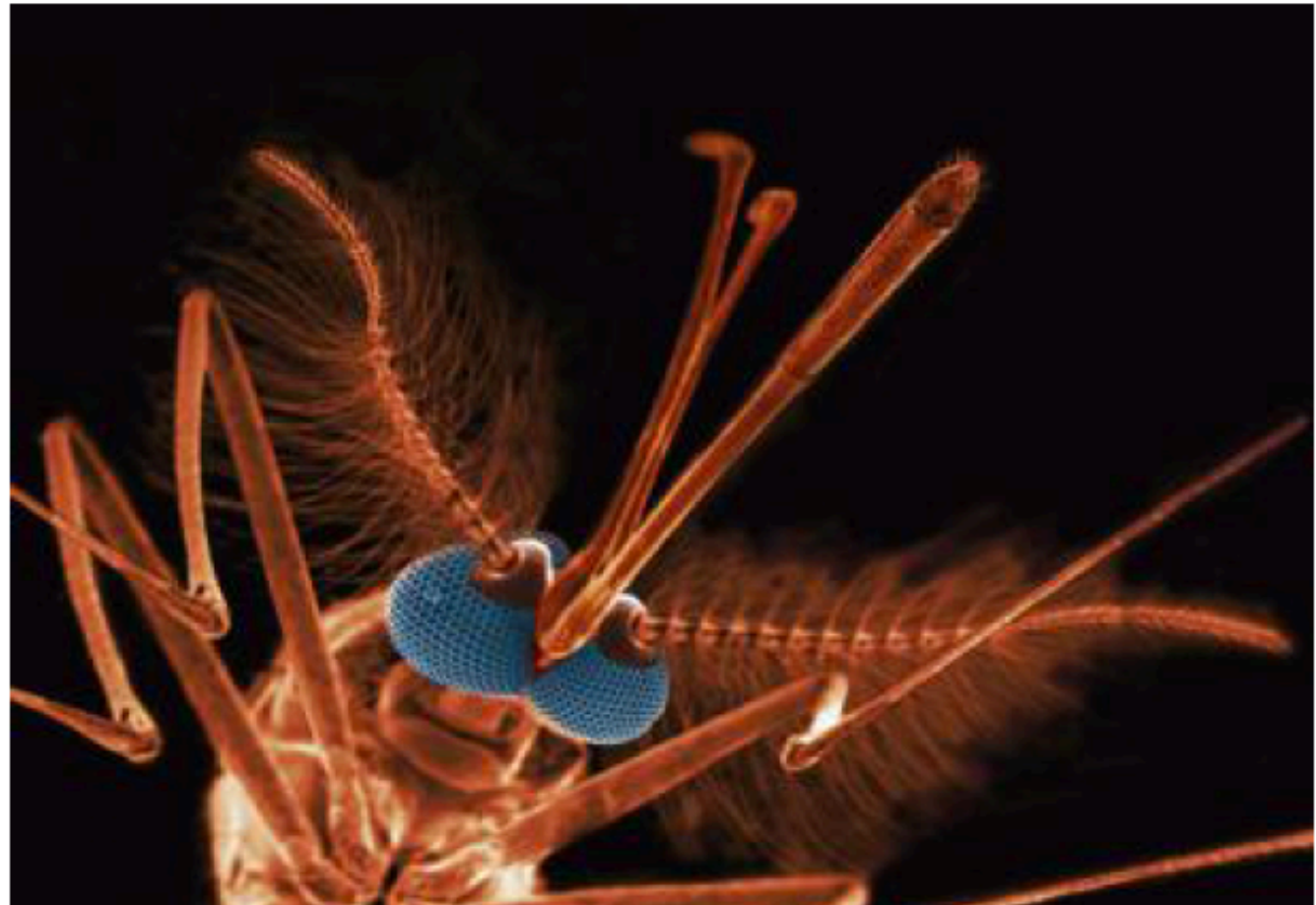


Un appel contre le forçage génétique

BIO-INGÉNIERIE - Plus de 150 ONG réclament un moratoire sur les applications et les recherches visant à modifier le génome d'espèces afin de les éradiquer ou, au contraire, de les conserver

Les nouvelles techniques d'ingénierie du génome alimentent les espoirs dans le domaine de la recherche biomédicale, mais aussi les craintes des environmentalistes. Plus de 150 organisations non gouvernementales (ONG) ont appelé, lundi 5 décembre à Cancun (Mexique), à l'occasion de la treizième conférence des parties à la Convention sur la diversité biologique, à un moratoire sur les techniques de «forçage génétique». Ces dernières consistent à imprimer à l'ensemble d'une espèce des traits nouveaux, grâce à l'introduction de constructions génétiques capables de se diffuser rapidement à toute une population.

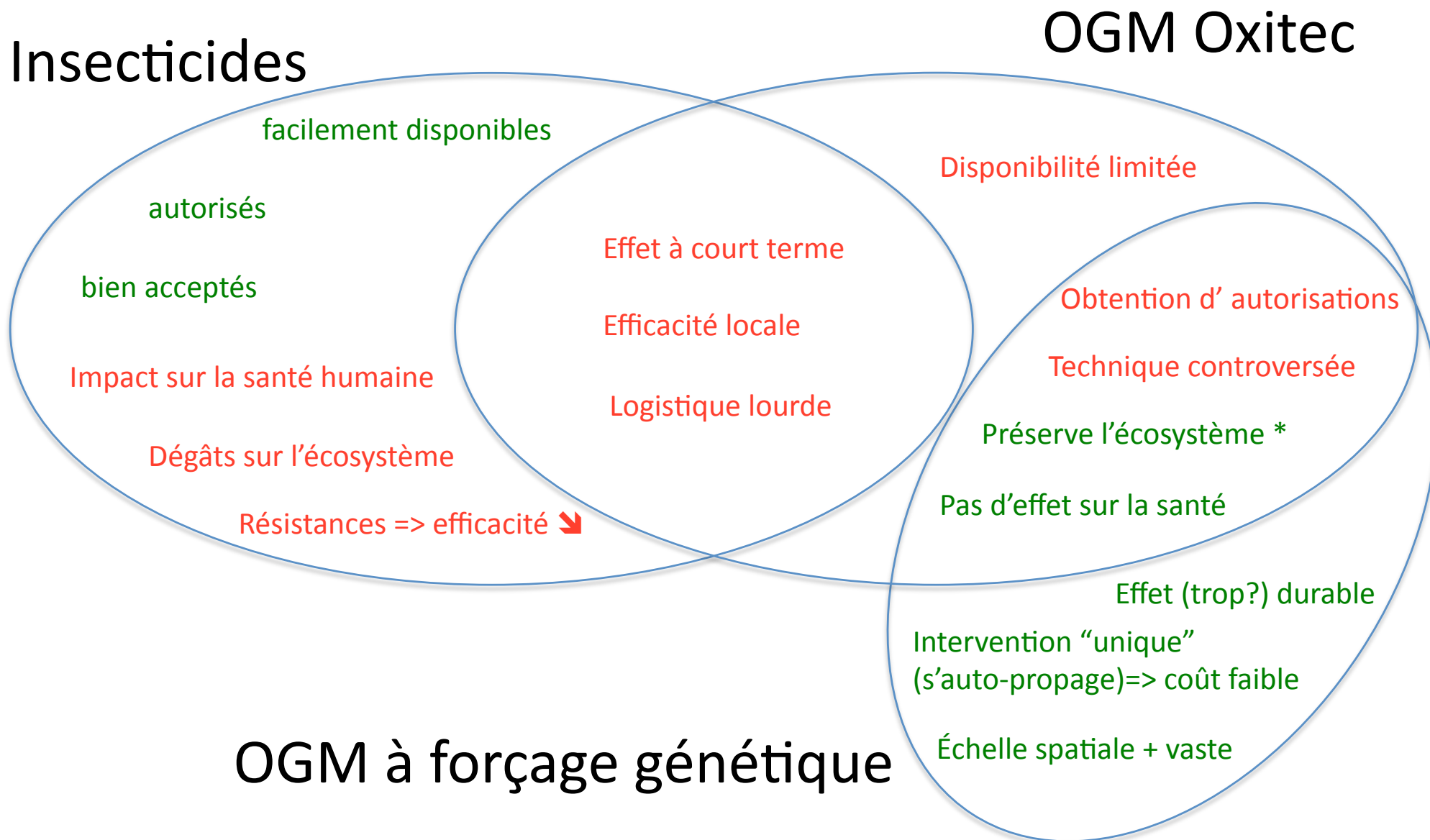
Les nouvelles méthodes d'édition du génome – comme Crispr-CAS9 – rendent en effet possible des manipulations génétiques à grande échelle. Relâchés dans la nature, quelques moustiques génétiquement modifiés pour être résistants au parasite du palu-



Avantages du forçage génétique

- “Système insecticide” hautement spécifique
 - une seule espèce d’insecte ciblée
 - pas de dommages collatéraux pour la santé ni directement sur l’environnement
- Guérir le moustique: plus facile que guérir l’homme ?
- Coût réduit et efficacité potentielle sans précédent
 - mise en oeuvre sans construction d’infrastructures
 - auto-amplification
 - les insectes se chargent de cibler leurs noyaux de populations invisibles
 - maintien dans la durée

Avantages et inconvénients



Réflexions sur l'éradication...

- Espèce autochtone comme *Anopheles gambiae*



- >3500 espèces de moustiques, mais combien d'espèces locales disponibles pour combler la niche écologique vacante?
- *A. gambiae* = Quelle proportion de la biomasse totale des moustiques en fonction des saisons?
 - » Nécessité d'études écologiques préalables
 - » Choix du remplacement plutôt que de l'éradication

- Espèce invasive comme *Aedes aegypti* ou *albopictus*

Éradication = retour à l'état initial de l'écosystème



! distinction espèce autochtone / espèce invasive !



Pré-requis pour une application

- Systèmes biologiques bien aboutis, avec stratégie “antidote”
- Cadre législatif (régulation, gouvernance): tâche gigantesque...
- Procédures d'évaluation des bénéfices/risques
- Adhésion des populations (transparence, objectivité, nature du mode opératoire: qui? comment?)

Merci de votre attention

