

Entomologie Face à certaines maladies, l'idée d'utiliser des insectes transgéniques, stériles ou résistants, fait son chemin dans certains pays

# Le moustique OGM prend son envol

Stéphane Foucart

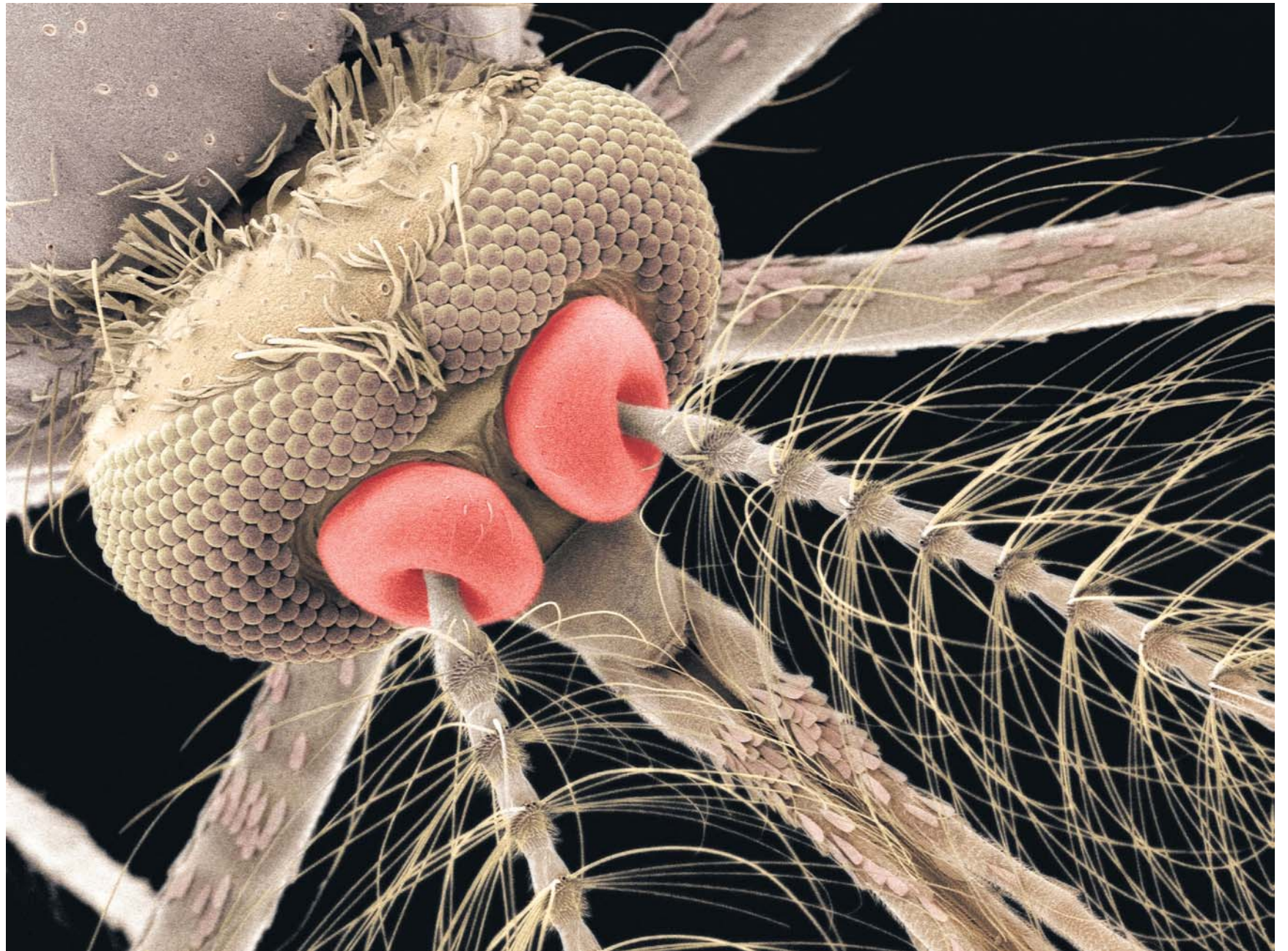
**A**u milieu des années 2000, il est tranquillement arrivé d'Italie. En 2007, il a pris racine dans le sud-est de la France ; rien ne semble plus pouvoir l'en déloger. Au contraire : les entomologistes anticipent une lente migration vers le nord, par la vallée du Rhône. Il sera bientôt à Lyon. Pour, ensuite, poursuivre inexorablement sa conquête de l'Europe. Le problème est qu'*Aedes albopictus* – mieux connu sous le nom de moustique tigre – n'est pas seulement un insecte piqueur de plus. C'est aussi un vecteur de la dengue et du chikungunya, dont les premiers cas autochtones ont été signalés en France métropolitaine en 2010... Faudra-t-il en passer par des manipulations génétiques pour se débarrasser de cet envahisseur qui pousse ses pions un peu partout sur la planète ?

La question est sérieusement posée depuis quelques mois, avec le largage récent, aux îles Caïmans et en Malaisie, de millions de mâles *Aedes aegypti* rendus génétiquement stériles. Et elle se pose désormais de manière inédite avec la mise au point, publiée jeudi 21 avril dans la revue *Nature*, d'une technique révolutionnaire capable de propager rapidement des caractères génétiques artificiels dans des populations sauvages d'anophèles (*Anopheles gambiae*), vecteurs du paludisme.

Andrea Crisanti (Imperial College of London) et ses coauteurs sont en effet parvenus à introduire un élément génétique dit « mobile » dans le génome de ce petit moustique. « Cette construction génétique se réplique sur les deux chromosomes de l'individu modifié, explique le généticien Christophe Antoniewski, chercheur (CNRS) à l'Institut Pasteur. Cela signifie qu'elle va être transmise à l'ensemble de sa descendance et pas seulement à la moitié de celle-ci. » Les lois de la statistique sont formelles : en introduisant des individus ainsi modifiés dans la nature et en les laissant se reproduire avec les sauvages, le caractère qui leur a été artificiellement ajouté doit se propager dans l'ensemble de la population en quelques générations.

Les auteurs ont d'abord élevé des moustiques, tous porteurs d'un gène de fluorescence verte. Puis ils ont introduit dans cette population un petit nombre de moustiques, également transgéniques, mais porteurs de la fameuse construction génétique mobile, capable d'éteindre la fluorescence en question. Résultat : en laissant les moustiques captifs s'accoupler librement, il suffit de 12 générations pour que la fluorescence ait quasiment disparu... La construction génétique mobile est ainsi bel et bien parvenue à se propager dans l'ensemble de la population observée en laboratoire.

Mise en pratique à grande échelle, une telle technique serait une révolution dans la manière d'envisager la transgénèse : au lieu de chercher à éviter la diffusion dans la nature d'un gène artificiel, le but est précisément qu'il s'y répande. Et le plus vite possible. Dans le cas de l'anophèle, l'intérêt est clair. Il deviendrait possible de propager, dans l'ensemble des populations de ces moustiques, un arsenal génétique



Vue au microscope électronique de la tête d'un « *Culex pipiens* », moustique qui peut transmettre l'encéphalite japonaise ou la fièvre jaune. TONY BRAIN/SPL/COSMOS

capable de les rendre résistants au plasmodium, le parasite responsable du paludisme.

« Dans la nature, la grande majorité des anophèles résistent au plasmodium et sont capables de s'en débarrasser lorsqu'elles le contractent, dit Eric Marois, chercheur (Inserm) à l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire (IBMC) de Strasbourg. Seul un faible pourcentage des moustiques conservent le parasite et peuvent ensuite le transmettre à l'homme. » Des travaux sont en cours, à l'IBMC notamment, pour caractériser les protéines du système immunitaire moins efficaces chez les insectes sensibles au plasmodium. Avec, peut-être, comme perspective de « réparer » à grande échelle les individus sensibles... « Ce qui revient à mener une sorte de thérapie génique sur l'ensemble de la population », illustre M. Antoniewski.

Une telle perspective est-elle envisageable ? « Il nous reste encore des connaissances de terrain à acquérir sur la biologie des moustiques vecteurs, ne serait-ce que pour être sûrs que les moustiques modifiés qui seraient introduits puissent se reproduire

avec les populations sauvages, déclare la parasitologue Isabelle Morlais, chercheuse à l'Institut de recherche pour le développement (IRD). Par exemple, des populations d'*Anopheles gambiae*, qui étaient jusqu'ici considérées comme deux sous-espèces, sont dorénavant prises en compte com-

## Au lieu de chercher à éviter la diffusion dans la nature d'un gène artificiel, le but est précisément qu'il s'y répande

me deux espèces distinctes, ne s'hybrident presque jamais dans la nature. » En outre, ajoute la chercheuse, à vouloir agir sur le système immunitaire de grandes populations, « on risque d'être confronté à une mutation rapide du plasmodium, qui pourrait ainsi s'adapter à ses hôtes modifiés ».

Pour M. Antoniewski, le problème est plus fondamental. « Une fois qu'on a lâché ce genre de choses dans la nature, on en perd le contrôle, estime le chercheur. Si le transgène change ou provoque des effets imprévus sur certaines sous-espèces, on ne peut pas aller récupérer les moustiques un par un. »

L'autre grande voie d'utilisation de la transgénèse sur le moustique est plus rudimentaire. Il s'agit, simplement, de faire du contrôle de naissances. « Les mâles peuvent être rendus stériles par l'introduction d'une construction génétique, explique Eric Marois. Or les femelles ne s'accouplent qu'une seule et unique fois : si elles le font avec un mâle stérile, elles vont pondre des œufs qui ne donneront pas de descendance viable. » Cette technique a été mise en œuvre aux îles Caïmans et, fin décembre, en Malaisie, par une entreprise de biotechnologie britannique, Oxitec, associée aux autorités locales. L'espèce ciblée n'était pas l'anophèle mais *Aedes aegypti*, vecteur de la fièvre jaune et de la dengue, une maladie en progression.

Les responsables de la société sont par ailleurs en discussion avec les autorités

brésiliennes et l'Etat de Floride pour mener de semblables interventions. D'autres pays auraient manifesté un intérêt pour cette technologie.

L'essai le plus abouti a été mené aux îles Caïmans, entre mai et octobre 2010. Selon Luke Alphey, directeur de la recherche d'Oxitec, l'expérience a été largement concluante. Les premiers essais en pleine nature, limités, étaient uniquement destinés à savoir « si les femelles sauvages allaient s'accoupler avec des mâles transgéniques stériles, élevés en laboratoire depuis plusieurs générations », dit M. Alphey. Si les femelles sauvages s'accouplent préférentiellement avec leurs pairs sauvages, cette préférence semble assez limitée. « Il n'y a que deux fois moins d'accouplements avec les mâles stériles, ce qui est extrêmement positif », estime M. Alphey, citant des observations qui n'ont pas encore été formellement publiées.

Ensuite, sur une période d'environ six mois, un espace de 16 hectares a été « traité » plus massivement, avec le largage de 3,3 millions de mâles transgéniques, selon M. Alphey. Résultat avancé par la société : « Nous avons observé une réduction de la population-cible de 80 %. » « La zone d'intervention était relativement petite et ne représentait que le quart d'un espace par ailleurs non traité, dont les moustiques ont pu migrer à l'intérieur de la zone de largage des moustiques transgéniques, explique Luke Alphey. Cela signifie que, dans le cadre d'une intervention plus importante, nous aurions pu quasiment éradiquer les moustiques ciblés. Le tout est de s'assurer qu'on dispose de plus de mâles stériles qu'il y a de mâles sauvages. »

Pour autant, si cette méthode ne pose pas le problème de la diffusion d'un transgène dans la nature – les moustiques transgéniques mâles n'ayant pas de descendance –, elle n'en soulève pas moins d'autres questions. « En admettant qu'on parvienne à éradiquer une espèce de moustique, dit M. Marois, il faut aussi se demander par quelle autre espèce la niche écologique libérée va être occupée et si cette espèce n'est pas, elle aussi, un vecteur de maladie. » ■

## Les essais en pleine nature suscitent des protestations

ENTRE MAI et octobre 2010, 3,3 millions de moustiques mâles *Aedes aegypti*, rendus stériles génétiquement et produits par la société britannique Oxitec, sont dispersés sur une zone de 16 hectares, aux îles Caïmans. L'intervention est décrite comme un succès par ses maîtres d'œuvre, qui évoquent une réduction de 80 % du moustique cible sur la zone traitée. En décembre, un essai préliminaire est mené en Malaisie, avec quelques milliers d'individus relâchés dans un coin de forêt.

Dans les deux cas, les essais ont soulevé d'importantes protestations dans le monde associatif. Le reproche généralement formulé étant l'absence ou le peu d'informations des communautés locales

sur les essais en cours et sur leur nature.

En février, la revue *Nature* a consacré son éditorial à cette question, appelant à ce que ce type d'expérience se fasse en accord et en concertation avec les communautés concernées. « Le fait de procéder à de tels essais sans communication préalable est susceptible de provoquer ensuite un fort rejet dans la population », dit la parasitologue Isabelle Morlais, chercheur à l'Institut de recherche pour le développement (IRD) et spécialiste du paludisme. Luke Alphey, l'un des responsables d'Oxitec, rappelle que « les actions de communication menées en direction de la population dépendent largement des agences gouvernementales » qui font appel à la société.

Parmi les chercheurs du monde académique, certains critiquent aussi ce qu'ils considèrent comme un manque de transparence d'Oxitec. « La communauté scientifique n'a pas été associée à ces essais, dit Eric Marois, chercheur à l'Institut de biologie moléculaire et cellulaire (IBMC) de Strasbourg. Cela est regrettable, même si je considère que le moustique transgénique est un moyen bien plus « propre » que les insecticides... Ce n'est pas cancérigène, par exemple ! »

Chez Oxitec, on dit se garder de toute opacité. « Nous publions nos résultats, mais comme le savent tous les chercheurs, le processus de publication [dans les revues scientifiques] prend beaucoup de temps », dit ainsi M. Alphey, qui précise

que certaines méthodes ont été publiées en 2007 ou ont fait l'objet de communications dans des colloques scientifiques.

L'acceptabilité de cette technologie par le public demeure toutefois sujette à caution. « Le génie génétique souffre beaucoup de l'image que lui ont donnée les multinationales de l'agro-industrie, qui ont confisqué la technologie dans un unique but de profit, avec des conséquences socio-économiques négatives parfois importantes, dit un chercheur. Avec le moustique transgénique, il est possible d'avoir une action positive pour l'humanité, mais il faudrait alors que la communauté scientifique s'implique de manière désintéressée pour lever la suspicion. » ■ S. Fo.