

> : LUTTE INTÉGRÉE CONTRE LES INSECTES VECTEURS DE MALADIES
: HUMAINES ET ANIMALES

Développer la lutte génétique

Jérémy BOUYER

Le développement des résistances aux insecticides chez les insectes vecteurs de maladies humaines et animales, et l'invasion de nouveaux territoires par des vecteurs exotiques, dans un contexte de réglementation accrue des molécules autorisées, imposent de mettre au point de nouvelles méthodes de lutte.

Parmi ces méthodes, la lutte génétique apparaît prometteuse, comme en témoigne le projet d'éradication des glossines au Sénégal. Elle suppose toutefois de conduire des recherches complémentaires associant recherche publique et recherche privée. Et d'être combinée à d'autres méthodes de lutte – chimique, physique et biologique – dans le cadre de la lutte intégrée.

La prise de conscience de la toxicité des insecticides pour les êtres vivants et pour les écosystèmes conduit un nombre croissant de pays à réduire le nombre de molécules autorisées. Ainsi, en 2014, l'Union européenne n'autorisait-elle plus que quatre classes d'insecticides contre les vecteurs, et seules trois nouvelles classes sont en cours de développement et ne devraient être opérationnelles qu'en 2019. De plus, les résistances aux pyréthrinoides, classe la plus utilisée contre les insectes, se généralisent, ce qui pourrait en signifier l'abandon à court terme.

Cette réglementation accrue intervient alors qu'augmente la pression des insectes vecteurs de maladies humaines et animales. Cette pression s'explique par les résistances croissantes aux insecticides

d'une part et par des facteurs globaux, comme les changements climatiques ou l'augmentation des échanges commerciaux, d'autre part. Ces facteurs globaux favorisent l'invasion de nouveaux territoires par des vecteurs exotiques. Ainsi, le moucheron piqueur *Culicoides imicola*, vecteur de la fièvre catarrhale ovine, originaire d'Afrique tropicale, est-il en train d'envahir l'Europe par le Sud. Cette maladie a entraîné une crise sanitaire sans précédent dans la filière française des ruminants entre 2006 et 2008. Et le moustique tigre, *Aedes albopictus*, originaire d'Asie, vecteur majeur d'arboviroses chez l'homme, a provoqué en 2014 des cas autochtones de dengue et de chikungunya en France métropolitaine. Il est donc urgent d'innover dans le domaine de la lutte anti-vectorielle.

perspective

Avec Perspective, le Cirad propose un espace d'expression de nouvelles pistes de réflexion et d'action, fondées sur des travaux de recherche et sur l'expertise, sans pour autant présenter une position institutionnelle.

Neutraliser les femelles

> La lutte intégrée au centre : associer méthodes chimiques, biologiques et mécaniques, avec l'appui de la modélisation.

La lutte génétique est l'une des méthodes pouvant se substituer à l'utilisation des insecticides. Elle consiste en l'élevage de masse d'insectes – modifiés génétiquement ou non –, dont les mâles sont ensuite relâchés afin, soit qu'ils stérilisent les femelles, soit qu'ils leur transfèrent des mutations létales ou qui altéreront leur capacité à transmettre une maladie. Une variante consiste à contaminer les femelles avec des symbiotes (organismes vivant en symbiose avec les insectes) – modifiés ou non – qui stérilisent les femelles ou bloquent la transmission de la maladie.

La technique de l'insecte stérile (TIS) est la première méthode s'appuyant sur cette stratégie : les mâles sont irradiés et transmettent aux femelles avec lesquelles ils s'accouplent des spermatozoïdes portant des mutations létales. Cette technique a fait ses preuves dans la lutte contre de nombreux insectes ravageurs ou vecteurs comme les mouches des fruits, les lucilies bouchères ou les glossines.

L'utilisation d'insectes modifiés génétiquement – ou mâles transgéniques – pour transmettre une mutation aux femelles présente l'avantage d'éviter l'étape d'irradiation, souvent basée sur l'utilisation de sources radioactives. Les mutations peuvent bloquer l'aptitude à transmettre une maladie, changer les femelles en mâles inoffensifs, ou encore détruire l'insecte ciblé. Toutefois, cette technique est moins bien acceptée par la société en raison des risques biologiques qu'elle pourrait présenter, notamment le transfert de gènes aux insectes non visés. Ce risque dépend des mécanismes génétiques utilisés, en particulier de leur potentiel de diffusion. Il est ainsi moins élevé pour le transfert de mutations dominantes létales (du même ordre que celui de la technique de l'insecte stérile) que pour l'utilisation de symbiotes.

> L'utilisation des insectes transgéniques nécessite une analyse de risques au cas par cas.

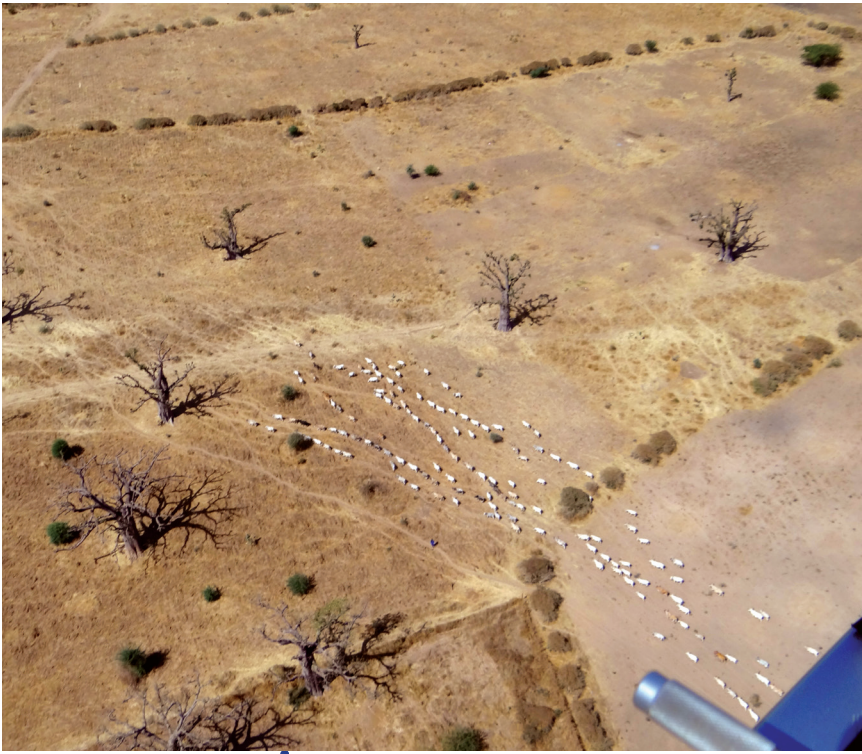
Soutenir la lutte génétique par des recherches de terrain

Au Sénégal, la zone des Niayes fait l'objet d'un projet d'éradication des glossines basé sur une stratégie intégrée, approche à la base du projet de recherche Ivema, Integrated vector management: innovating to improve control and reduce environmental impacts (lire encadré p. 4). Grâce à son climat, cette zone périurbaine de Dakar est favorable à l'intensification de l'élevage bovin, pour lequel existe une demande élevée, notamment en lait (la zone regroupe près de 80 % de

la population sénégalaise). Toutefois, une population isolée de glossines y maintient la transmission de trypanosomoses, ce qui réduit la production de lait et de viande et du travail animal d'environ 30 % et entrave l'intensification. En maîtrisant la maladie, le projet vise à permettre aux communautés d'éleveurs qui le souhaitent d'adopter des races plus productives et de réduire la taille des troupeaux dans un contexte où les contraintes foncières limitent cette taille et posent des problèmes d'alimentation.

Chaque étape a fait l'objet de développements méthodologiques et technologiques. Les habitats favorables aux glossines ont été identifiés par télédétection à partir d'un modèle de distribution des populations. Grâce à ce modèle, le nombre de pièges au km² pour diminuer de plus de 95 % la densité des glossines a été réduit de 30 %. Ce même modèle a été utilisé pour paramétrer les densités de mâles stériles à lâcher (10 mâles stériles par km² si l'habitat est défavorable ; 100 s'il est favorable). Ces mâles stériles ont été produits et irradiés au Burkina Faso, par le Cirades (Centre international de recherche-développement sur l'élevage en zone subhumide), et en Slovaquie, par la Slovan Academy of Science. Ils ont été transportés au Sénégal par courriers rapides dans les conditions réglementaires et optimales pour garantir leur survie (température de 10° C notamment). Ils ont ensuite été élevés pendant six jours dans un insectarium à l'Isra (Institut sénégalais de recherches agricoles), puis relâchés par une machine automatique embarquée dans un gyrocoptère (voir photo page suivante). Cette machine, mise au point par une entreprise mexicaine, est pilotée par un système d'information géographique (SIG) qui permet d'ajuster la densité des mâles stériles qu'il est nécessaire de lâcher pour atteindre l'objectif visé. Installé dans une tablette androïde, ce SIG permet au pilote de se concentrer sur le suivi des lignes de lâcher, l'appareil débutant automatiquement le lâcher à l'entrée d'une zone cible et l'arrêtant à la sortie.

Ce projet d'éradication ouvre des perspectives économiques et environnementales. Une étude coûts-bénéfices *ex ante* en a démontré la rentabilité. Pour un coût total de 6 400 euros par km², à la charge du gouvernement sénégalais et des bailleurs internationaux, pour une éradication définitive, le projet rapporterait à la communauté d'éleveurs bénéficiaires, après dix à vingt ans en fonction des scénarios d'innovation, 2 800 euros par km² et par an en ventes supplémentaires de produits animaux (lait et viande).



• **Au Sénégal, l'éradication des glossines permet d'améliorer la productivité des bovins** (pédale du gyrocoptère lâchant des mâles stériles de glossines sur des zébus en petite transhumance entre les baobabs dans la zone des Niayes au Sénégal) © J. Bouyer.

• Ivema place la lutte intégrée au centre de sa stratégie, en associant méthodes chimiques, biologiques et mécaniques selon les conditions d'intervention, et en optimisant leur association grâce à une forte composante de modélisation. En appuyant la lutte génétique sur des recherches de terrain, ce projet a réussi à réduire l'utilisation des traitements insecticides (en termes de fréquence ou de dose utilisée) et à développer la méthode de l'insecte stérile.

• Les innovations de ce projet sont en cours de transfert à d'autres projets d'éradication des glossines en Afrique, dans le cadre de la Pattec (Campagne panafricaine d'éradication des glossines et des trypanosomoses de l'Union africaine). Une grande partie d'entre elles pourront également servir à améliorer le contrôle des moustiques dans d'autres régions du monde.

• Toutefois, la mise en place de la TIS suppose que la quantité de mâles stériles soit suffisante pour inonder la population cible d'une part, et que le nombre de mâles stériles dépasse celui des mâles sauvages d'autre part. Pour dépasser ces limites, une variante de la TIS, baptisée « boosted SIT » (Sterile Insect Technique), a été mise au point. Elle vise à réduire de 90 à 99 % la quantité de mâles stériles nécessaire pour contrôler ou éra-

diquer une population cible. Dans cette variante, le mâle stérile est considéré comme un moyen de contamination spécifique des femelles avec un agent de contrôle. Ce dernier peut être un principe actif, une bactérie, un champignon ou un virus, ou encore des versions recombinantes de ces pathogènes. À une double condition : ne pas contaminer d'autres espèces que l'espèce ciblée ; et ne pas diffuser après la mort de l'insecte. Développer de tels biocides suppose une évaluation des risques, garantie par une collaboration étroite de la recherche publique avec les industriels.

Impliquer recherche publique et industriels

La collaboration de la recherche publique et de la recherche privée s'impose non seulement pour utiliser les insectes transgéniques à grande échelle, mais aussi pour mettre au point de nouvelles méthodes de lutte et garantir leur innocuité et leur durabilité. Chacun des partenaires y a intérêt.

L'utilisation à grande échelle d'insectes stériles suppose de mobiliser des programmes de recherche et de développement de grande ampleur, comme ceux qui ont conduit à l'éradication de la lucilie bouchère, un insecte d'enjeu vétérinaire, en Amérique du Nord, en Amérique centrale et en Lybie, et de la mouche méditerranéenne, d'enjeu agricole, au Mexique – cette mouche fait l'objet d'un programme de lutte par TIS en Espagne. Or, la recherche publique ne peut pas conduire seule de tels programmes, mais peut y contribuer, en conduisant les recherches opérationnelles indispensables à leur optimisation et à leur succès.

Quant aux industriels, ils sont confrontés à la réglementation accrue qui limite le nombre de molécules autorisées et à la durée de vie écourtée des molécules autorisées en raison des résistances. Ils ont donc tout intérêt à investir dans la mise au point de nouvelles méthodes de lutte non toxiques, et à les déployer dans le cadre de la lutte intégrée, en tenant compte des leçons du passé. Dans ces deux axes, la recherche publique a des atouts à proposer.

Un autre domaine de collaboration est l'évaluation et la maîtrise de l'impact des molécules chimiques utilisées et des risques liés à l'utilisation des insectes transgéniques. Pour que les molécules chimiques puissent être utilisées dans la durée, leurs effets sur les populations de vecteurs, ainsi que les évolutions provoquées, doivent

> De nouvelles stratégies de collaboration s'imposent, qui supposent un changement d'attitude des partenaires.

Quelques mots sur...

Jérémy BOUYER

est vétérinaire entomologiste au Cirad. Il est responsable de l'équipe Vecteurs de l'UMR Cmaee (Contrôle des maladies animales, exotiques et émergentes) depuis 2009 (<http://umr-cmaee.cirad.fr/>) et associé à l'UMR Intertryp (Interactions hôtes-vecteurs-parasites dans les maladies dues aux Trypanosomatidae). Après le Cirad (Burkina Faso) de 2001 à 2008, il a travaillé à l'Isra (Sénégal) de 2009 à 2015, en appui au projet d'éradication des glossines dans les Niayes, avant d'être affecté en Éthiopie. Il est lauréat du Prix de la Francophonie pour jeunes chercheurs 2015 dans le champ disciplinaire « Sciences et médecine ».

jeremy.bouyer@cirad.fr

être évalués. Quant aux insectes transgéniques, leur utilisation est en plein développement. Des lâchers de moustiques *Aedes aegypti* (vecteurs majeurs d'arbovirus) génétiquement modifiés pour atrophier les ailes des descendants femelles et les empêcher de voler, ont permis de supprimer plus de 90 % des populations ciblées dans des sites des îles Caïman, du Panama et du Brésil. Des essais en milieu naturel ont été autorisés en Malaisie, au Mexique et aux États-Unis, alors que des essais en conditions contrôlées ont été autorisés dans quatre pays européens dont la France, et qu'une demande est en cours pour des essais en milieu naturel en Espagne. Par ailleurs, en France, le plan Santé Environnement (PNSE 3) 2015-2019 encourage le développement de recherches sur la technique de l'insecte stérile contre les moustiques. L'utilisation des insectes transgéniques nécessite donc de conduire une analyse de risques au cas par cas, car le risque dépend des mécanismes génétiques utilisés, en particulier de leur potentiel de diffusion. En

Europe, cette analyse peut s'appuyer sur les préconisations de l'Efsa (Autorité européenne de sécurité des aliments).

De nouvelles stratégies de collaboration s'imposent donc, qui supposent un changement d'attitude des partenaires. Les industriels sont invités à prendre des risques et à accepter d'abandonner le tout-chimique pour des stratégies diversifiées. Et les chercheurs doivent faire preuve d'ouverture envers les industriels pour transformer leurs inventions en innovations.

Si la lutte génétique offre des potentialités à approfondir, il ne faut exclure aucune technique d'emblée, mais être capables d'analyser les avantages, les inconvénients et les risques associés à chacune d'entre elles. Cela suppose une connaissance approfondie de l'écologie des populations cibles de vecteurs, mais également des socio-écosystèmes dans lesquels s'inscrit la lutte antivectorielle. Il sera alors possible de combiner plusieurs méthodes de manière optimale, avec l'appui de la modélisation. ◀

Ce Perspective est issu du projet Ivema, financé dans le cadre d'un ressourcement ANR du réseau d'excellence Institut Carnot Santé animale (Icsa), et du projet d'éradication des glossines au Sénégal, coordonné par la Direction des services vétérinaires du Sénégal, en partenariat avec l'Institut sénégalais de recherches agricoles, la division conjointe FAO-IAEA de contrôle des insectes ravageurs et vecteurs, et le Cirad. En outre, Ivema a noué des collaborations avec des entreprises privées : Mubarqui, une entreprise mexicaine qui a construit la machine automatique de lâchers aériens de mâles stériles ; les groupes pharmaceutiques Ceva Santé animale et Virbac, ou encore la start-up française Long Lasting Innovation (L2I) et la société Savana.

À l'Expo Milano 2015, le projet d'éradication des glossines a reçu le deuxième prix dans la catégorie « Meilleures pratiques de développement durable des petites communautés rurales », comme exemple d'intensification écologique.

Ces recherches ont donné lieu aux publications suivantes :

Bouyer F., M. T. Seck, A. Dicko, B. Sall, M. Lo, M. Vreysen, E. Chia, J. Bouyer & A. Wane, 2014. Ex-ante cost-benefit analysis of tsetse eradication in the Niayes area of Senegal. *PloS Negl. Trop. Dis.* 8: e3112.

Bouyer J. & T. Lefrançois, 2014. Boosting the sterile insect technique to control mosquitoes. *Trends Parasitol.* 30: 271-273.

Dicko A. H., R. Lancelot, M. T. Seck, L. Guerini, B. Sall, M. Lo, M. J. B. Vreysen, T. Lefrançois, F. Williams, S. L. Peck & J. Bouyer, 2014. Using species distribution models to optimize vector control: the tsetse eradication campaign in Senegal. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111: 10149-10154.

Elles ont aussi donné lieu à une présentation (www.isntd.org/#/isntd-bites-15-bouyer/4589861215), ainsi qu'à une interview (www.isntd.org/#/isntd-bites-15-interv-bouyer/4589652779) qui reflète l'opinion de l'auteur et non celle du Cirad, en ligne sur le site de l'International Society for Neglected Tropical Diseases.



42, rue Scheffer
75116 Paris . France

perspective

Directeur de la publication :
Patrick Caron, directeur général délégué à la recherche et à la stratégie

Coordination : Corinne Cohen, délégation à l'information scientifique et technique

Conception graphique/réalisation :
Patricia Doucet, délégation à la communication

Diffusion : Christiane Jacquet, délégation à la communication
Courriel : perspective@cirad.fr

www.cirad.fr/publications-ressources/edition/perspective-policy-brief

EN SAVOIR PLUS

Alpheg L., 2014. Genetic Control of Mosquitoes. *Annu. Rev. Entomol.* 59: 205 (*pour une revue sur le potentiel de diffusion des différents montages génétiques*).

McGraw E. A. & S. L. O'Neill, 2013. Beyond insecticides: new thinking on an ancient problem. *Nat Rev Microbiol* 11: 181-193 (*pour une revue sur les alternatives crédibles aux insecticides*).

Suckling D. M., P. C. Tobin, D. G. McCullough & D. A. Herms. 2012. Combining tactics to exploit Allee effects for eradication of alien insect populations. *J. Econ. Entomol.* 105: 1-13 (*pour une revue sur l'intégration des différentes méthodes de lutte contre les insectes*).