

Comité d'experts spécialisé CES « BIOTECHNOLOGIES » (CES BIOTECHS)

Procès-verbal de la réunion du 18 juin 2025

Considérant le décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, ce procès-verbal retranscrit de manière synthétique les débats d'un collectif d'experts qui conduisent à l'adoption de conclusions. Ces conclusions fondent un avis de l'Anses sur une question de santé publique et de sécurité sanitaire, préalablement à une décision administrative.

Les avis de l'Anses sont publiés sur son site internet (www.anses.fr).

Étaient présents le 18 juin 2025 - Matin :

Madame Elisabeth BAEZA, Monsieur Luc BELZUNCES, Monsieur Christophe BOËTE, Monsieur Rémy CACHON, Madame Marie-Christine CHAGNON, Monsieur Nicolas DESNEUX, Monsieur Olivier FIRMESSE, Monsieur Michel GAUTIER, Monsieur Philippe GUERCHE, Monsieur Florian GUILLOU, Madame Claire HELLIO, Madame Nolwenn HYMERY, Monsieur Bernard KLONJKOWSKI, Madame Valérie LE CORRE, Monsieur Matteo LENER, Monsieur David MAKOWSKI, Madame Julie MALLET, Madame Marianne MAZIER, Monsieur François MEURENS, Monsieur Sergio OCHATT, Monsieur Pierre ROUGE, Madame Patricia TAILLANDIER, Madame Corinne TEYSSIER, Madame Laurence VERNIS.

Coordination scientifique de l'Anses

Madame Sylvie MANGUIN, Présidente du Groupe de travail « TIS-TII »

Était excusée :

Madame Marie-Bérengère TROADEC

Étaient présents le 18 juin 2025 - Après-midi :

Madame Elisabeth BAEZA, Monsieur Luc BELZUNCES, Monsieur Rémy CACHON, Madame Marie-Christine CHAGNON, Monsieur Nicolas DESNEUX, Monsieur Olivier FIRMESSE, Monsieur Philippe GUERCHE, Monsieur Florian GUILLOU, Madame Claire HELLIO, Madame Nolwenn HYMERY, Monsieur Bernard KLONJKOWSKI, Madame Valérie LE CORRE, Monsieur Matteo LENER, Monsieur David MAKOWSKI, Madame Julie MALLET, Madame Marianne MAZIER, Monsieur François MEURENS, Monsieur Sergio OCHATT, Monsieur Pierre ROUGE, Madame Patricia TAILLANDIER, Madame Corinne TEYSSIER, Madame Laurence VERNIS.

Étaient absents ou excusés :

Monsieur Christophe BOËTE, Monsieur Michel GAUTIER, Madame Marie-Bérengère TROADEC

Présidence

Madame Laurence VERNIS assure la présidence de la séance pour la journée.

1. ORDRE DU JOUR

L'expertise ayant fait l'objet d'une finalisation et d'une adoption des conclusions est la suivante :

- Évaluation de l'efficacité des techniques de lutte antivectorielle utilisant des lâchers de moustiques (TIS, TII et technique de remplacement)

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLIT D'INTERETS

Le résultat de l'analyse des liens d'intérêts déclarés dans les DPI¹ et de l'ensemble des points à l'ordre du jour n'a pas mis en évidence de risque de conflit d'intérêts. En complément de cette analyse, la présidente demande aux membres du CES s'ils ont des liens voire des conflits d'intérêts qui n'auraient pas été déclarés ou détectés. Les experts n'ont rien à ajouter concernant les points à l'ordre du jour de cette réunion.

3. SYNTHÈSE DES DÉBATS, DÉTAIL ET EXPLICATION DES VOTES, Y COMPRIS LES POSITIONS DIVERGENTES

3.1. Évaluation de l'efficacité des techniques de lutte antivectorielle utilisant des lâchers de moustiques (TIS, TII et technique de remplacement)

Numéro de saisine : 2023-SA-0126

La présidente vérifie que le quorum est atteint le matin du 18 juin avec 24 experts présents sur 25, et ne présentant pas de risque de conflit d'intérêts.

L'Anses a été saisie le 16 juin 2023 par la Direction générale de la santé (DGS) et la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) pour la réalisation de l'expertise suivante : « évaluation de l'efficacité des techniques de lutte antivectorielle utilisant des lâchers de moustiques (TIS, TII et technique de remplacement) ».

La saisine avait initialement été présentée au CES BIOTECHS (mandat 2024-2028) le 11 mars 2024, puis l'avancement des travaux a été régulièrement présenté et discuté, les 19 juin 2024, 14 novembre 2024, 19 février 2025 et 16 avril 2025. Le rapport d'expertise collective a été discuté et présenté le 22 mai 2025, puis le 18 juin 2025, pour validation.

Les travaux relatifs à l'efficacité des techniques ont également été présentés et discutés par le CES « Biocides » les 30 mai 2024, 6 mars, 3 avril, 22 mai 2025. Ces travaux ont été adoptés par le CES « Biocides » le 12 juin 2025.

¹ DPI : Déclaration Publique d'Intérêts

Au cours de l'expertise, les principales discussions du CES BIOCIDES ont porté sur :

- L'expression **France hexagonale** utilisée pour désigner la France continentale et la Corse ne fait pas consensus, mais il s'agit d'un choix fait par la coordination ;
- **La bioécologie des moustiques** : la nécessité de préciser les caractéristiques des différents moustiques mentionnés dans le rapport (durée de vie moyenne d'un *Aedes*, comportements d'accouplement, etc.). Les précisions ont été apportées ;
- **L'arbre de décision** et les termes employés pour évaluer le niveau de preuve de l'efficacité des techniques ont été présentés et discutés ;
- Le bon usage des termes « **incidence, prévalence et fréquence** » dans le rapport. La définition de « prévalence » a été ajoutée dans le glossaire (au même titre que l'incidence). L'utilisation de « prévalence » est à privilégier plutôt que « fréquence » pour désigner le taux de moustiques porteurs d'une souche de *Wolbachia* ;
- **La notion de seuils** : la possibilité de proposer des seuils à atteindre pour observer des effets avec les différentes techniques a été discutée (ex : une stérilité induite de 80 % minimum serait nécessaire pour observer une réduction significative de la densité des œufs), mais paraît difficile à mettre en œuvre.
- **Le risque de franchissement de la barrière inter-espèces** par la bactérie *Wolbachia* vers d'autres espèces d'insectes non cibles a été discuté. Il pourrait y avoir une modification des cycles de vie qui ne serait pas observée chez des populations actuellement peu étudiées. Les transferts inter-espèces de *Wolbachia* ont déjà largement été démontrés à l'échelle évolutive. Cela survient par accident et cela a pu être démontré, car il n'y a pas de congruence entre la phylogénie des hôtes et la phylogénie des bactéries. Bien que le risque existe, c'est quelque chose qui a peu de chance d'être observé localement.
- **Les effets non intentionnels (ENI)** des différentes techniques : ces aspects mériteraient d'être davantage explorés. Cela est mentionné dans les recommandations du rapport.

La partie sur l'efficacité des techniques (Chapitre 5 du rapport d'expertise collective) a été adoptée à l'unanimité par le CES « Biocides » le 12 juin 2025.

Au cours de l'expertise, les principales discussions du CES BIOTECHS ont porté sur :

- **L'écologie de la bactérie *Wolbachia* et le risque de résistance** : La proportion d'espèces d'arthropodes et certaines espèces de nématodes porteuses de *Wolbachia* est estimée entre 40 à 60% et il existe de nombreuses différences entre les souches des différents groupes et espèces de *Wolbachia*, notamment en ce qui concerne les propriétés qu'elles peuvent conférer aux insectes concernés. Ainsi, un moustique porteur d'une souche de *Wolbachia* peut présenter une résistance à certains arbovirus, ainsi qu'une résistance à des virus entomopathogènes. Les transferts de *Wolbachia* via le phloème des plantes ou via des insectes parasitoïdes ainsi que l'hypothèse de la transmission d'un virus, initialement bloquée par *Wolbachia*, ont été également explicités dans le rapport.
- **les critères d'efficacité des lâchers de moustiques** : Ces critères doivent inclure i) les lâchers d'individus mâles et femelles ; ii) le choix d'une souche de *Wolbachia* capable d'induire une incompatibilité cytoplasmique dans la population cible.

- **les mécanismes d'interférence** : Ces interférences avec l'agent pathogène associé à la bactérie *Wolbachia* ont été présentées comme étant issues d'une compétition pour les ressources entre les bactéries *Wolbachia* et les agents pathogènes. Ces mécanismes moléculaires sont encore mal connus. Une réduction de l'incidence des arboviroses de 75 % a déjà été observée. Les bactéries *Wolbachia* utilisées sont exclusivement transmises par le moustique femelle et ne sont pas génétiquement modifiées.
- **L'impossibilité d'extrapoler l'utilisation des techniques à différentes espèces de moustique** : Une grande variabilité des protocoles d'irradiations a été constatée pour la TIS, pour la TII avec le choix de la souche de *Wolbachia* qui dépend de l'espèce de moustique et des profils symbiotiques de la population cible et pour la technique de remplacement, les mécanismes de l'interférence avec l'agent pathogène étant encore mal connus, il n'est pas possible d'étendre les conclusions d'une espèce de moustique à une autre ou à d'autres agents pathogènes que ceux ayant été étudiés dans les publications retenues par le GT.
- **Efficacité épidémiologique** : L'efficacité épidémiologique de la technique de remplacement semble dépendre de la fréquence de *Wolbachia* dans la population cible et donc du succès de l'établissement d'une souche de *Wolbachia* d'intérêt. Toutefois, les facteurs de succès et d'échec de cet établissement sont encore mal connus. Ceux-ci pourraient être en lien avec les conditions climatiques, les coûts métaboliques de *Wolbachia*, les conditions de lâchers et les habitudes d'utilisation des insecticides.
- **Recommandations** : Des recommandations indiquant la nécessité de réaliser de nouveaux travaux de recherche permettant notamment de mieux mesurer l'efficacité des techniques évaluées ont été faites dans le rapport. Le CES a indiqué qu'il serait également intéressant de documenter comment certains paramètres (ex : la superficie, l'isolement de la zone, la mobilisation sociale des populations locales, le contexte socio-économique...) affectent l'efficacité des techniques.
- **Effets non intentionnels (ENI)** : Parmi ces effets, les potentielles conséquences de la mutagenèse aléatoire pour les populations de moustiques, en l'absence de pression de sélection ont été précisées. Il a été également discuté de la possibilité d'apparition de mutations aléatoires favorables à la survie et la multiplication des moustiques traités par cette technique. Il est probable que de telles mutations seraient déjà apparues naturellement et auraient été sélectionnées, compte tenu de la présence des moustiques depuis des dizaines de millions d'années. Il a été toutefois discuté qu'elles pourraient être sélectionnées dans le contexte environnemental actuel. Les mécanismes et les risques ont été brièvement présentés dans le rapport, avec notamment les risques pour les écosystèmes et pour la santé humaine, ainsi que les risques socio-économiques. Toutefois il a été précisé que le GT n'a pas le temps d'approfondir la question des ENI mais insiste pour recommander une saisine dédiée au sujet, car la question mérite d'être traitée. En effet, il importe d'être en mesure de proposer des indicateurs pour surveiller les ENI lors du déploiement des techniques qui font l'objet de la saisine. Les ENI des techniques visant la réduction des densités des populations de moustiques, le potentiel transfert des *Wolbachia* à d'autres espèces d'insectes ainsi que le transfert de bactéries et levures entre partenaires sexuels, comme potentiel moteur de changement du microbiome chez les moustiques ont été abordés dans le rapport. Il a été également précisé que ce transfert pourrait être problématique du fait des conditions d'élevages de masse modifiant le microbiome des moustiques relâchés ; les moustiques lâchés peuvent transmettre une partie de leur microbiote (bactéries, levures) aux moustiques sauvages,

ce qui pourrait avoir des conséquences sur le risque vectoriel en modifiant l'aptitude phénotypique (ou *fitness*) des moustiques sauvages.

- **Lâchers de Brive-la-Gaillarde** : Des lâchers de moustiques stériles ont été faits par l'entreprise montpelliéraine Terratis le 13 mai 2025 à Brive-la-Gaillarde avec des moustiques tigres (*Aedes albopictus*) mâles stérilisés par irradiation (TIS). L'entreprise a annoncé qu'elle pouvait atteindre une réduction de la population de moustiques tigres de 60 % la première année. Cependant, aucune déclaration en Préfecture ni autorisation d'essai n'a été effectuée. Le protocole (nombre de lâchers, fréquences, ratios...) n'est vraisemblablement pas connu de l'administration. La DGS a fait part de son étonnement à l'Anses. Cela a conduit les experts du CES à souligner la nécessité d'encadrer davantage les futurs lâchers d'un point de vue réglementaire. Basé sur ces discussions, le GT a formulé des recommandations en ce sens.
- **Pyriproxyfène** : Bien que la substance soit approuvée au niveau européen pour des usages phytosanitaires, et ce jusqu'en 2035, les produits de protection des plantes (PPP) à base de cette substance ne sont plus autorisés en agriculture en France depuis octobre 2024 suite à un abandon d'AMM de la part du titulaire de l'autorisation. L'utilisation du pyriproxyfène a été interdite car classé comme perturbateur endocrinien. Il a été précisé que la TIS renforcée (dite « boostée »), utilisée avec le pyriproxyfène, n'a été présentée dans le rapport qu'avec le PPF, mais qu'elle pourrait être mise en œuvre avec d'autres substances ou des champignons entomopathogènes. Le GT a précisé également que la TIS renforcée ne semble pas être une stratégie durable dans un objectif de réduction de l'usage des pesticides. La nécessité de rechercher des alternatives au PPF a été mentionnée dans les recommandations du rapport.

Le CES BIOTECHS, sur la base des travaux menés par le GT « TIS-TII » et des remarques émises par le CES « BIOCIDES » conclut :

« La technique de l'insecte stérile (la TIS, ainsi que la TIS renforcée), la technique de l'insecte incompatible (la TII, ainsi que la TIS-TII, et la TII renforcée), et la technique de remplacement sont des outils innovants de lutte antivectorielle déployés sur le terrain pour réduire les risques de transmission vectorielle et/ou les nuisances dues aux Aedes. Les résultats de la revue de la littérature scientifique concernant ces techniques montrent des niveaux de preuve de leur efficacité très contrastés.

Concernant la TIS, le seul indicateur pour lequel l'effet est considéré avéré est la réduction du taux d'éclosion des œufs chez Ae. albopictus. Cet indicateur reflète le succès de la stérilisation par irradiation des mâles lâchés et de l'accouplement entre les mâles stériles et les femelles sauvages. Cependant, il ne rend pas directement compte d'une réduction du nombre de femelles (effet qualifié de possible par les experts). En outre, l'absence d'études mesurant l'impact de la TIS sur l'incidence des arboviroses ne permet pas, au moment de la rédaction du rapport, d'évaluer l'efficacité épidémiologique de la technique.

Concernant la TII, la quasi-totalité des données disponibles porte sur des indicateurs entomologiques. Elles montrent la capacité de la TII et de la TIS-TII à réduire à la fois le taux d'éclosion des œufs et le nombre de femelles, de manière plus ou moins robuste selon les combinaisons espèce (Aedes) - souche (Wolbachia). La réduction du nombre de femelles rend directement compte de l'efficacité entomologique de la technique (niveau de preuve avéré pour Ae. aegypti et Ae. albopictus, niveau de preuve possible pour Ae. polynesiensis). La seule étude

épidémiologique réalisée rend compte, chez Ae. aegypti, de la capacité de la TIS-TII à réduire l'incidence de la dengue (effet qualifié de possible par les experts).

Enfin, concernant la technique de remplacement, toutes les études ont été réalisées sur Ae. aegypti. La capacité de cette technique à introduire wMel, wAlbB et wMelPop et à établir wMel dans une population sauvage d'Ae. Aegypti est avérée, alors que l'établissement de wAlbB est possible chez Ae. aegypti. Sa capacité à réduire l'incidence de la dengue est également avérée avec wMel et wAlbB. De plus, son efficacité sur la réduction de l'incidence du chikungunya est considérée comme possible avec wMel. Les experts soulignent que l'ampleur des effets observés dépend de la prévalence de Wolbachia dans la population cible et qu'en dessous d'une prévalence de 60 %, l'efficacité épidémiologique n'a pas été démontrée.

Des trois techniques étudiées, la technique de remplacement est la seule qui présente des preuves de son efficacité épidémiologique qualifiées d'avérées vis-à-vis de la dengue et de possibles vis-à-vis du chikungunya. Des résultats probants en termes d'efficacité ont été obtenus dans plusieurs contextes (épidémique ou pas) par différentes équipes et sur plusieurs continents (Asie, Amérique latine, Australie, etc.).

Les conclusions relatives à l'efficacité de ces techniques ne sont valables que pour les espèces étudiées et, du fait des caractéristiques biologiques intrinsèques à chacune, elles ne peuvent être extrapolées à une autre espèce de moustique, même au sein du genre Aedes. À noter que pour la TII, le choix de la souche de Wolbachia dépendant de l'espèce et des profils symbiotiques de la population cible, il n'est pas possible d'extrapoler les conclusions d'une espèce de moustique à une autre. Pour la technique de remplacement, les mécanismes de l'interférence avec l'agent pathogène viral étant encore mal connus, il n'est pas non plus possible d'étendre les conclusions d'une espèce à une autre ou à d'autres agents pathogènes que ceux ayant été étudiés dans les publications retenues par le GT. De plus, les indicateurs d'efficacité ne sont pas standardisés d'une publication à une autre, rendant hasardeuses toutes comparaisons, notamment en termes quantitatifs. En résumé, sans connaître précisément les déterminants de l'efficacité des techniques, il est difficile d'extrapoler les résultats obtenus d'un contexte à un autre. Afin de consolider les preuves scientifiques de l'efficacité des techniques, des travaux de recherche supplémentaires à plus grande échelle et avec un réel effort d'harmonisation des indicateurs et des protocoles apparaissent donc indispensables.

À noter néanmoins que d'un point de vue méthodologique, certaines expérimentations basées sur des designs robustes avec traitements randomisés dans une matrice de répétitions spatiales sont considérées comme de très bonne qualité. De plus, la variabilité des approches réalisées, tout comme les recommandations possibles pour celles à venir, ne doivent pour autant pas ternir plusieurs facettes importantes des recherches menées sur les techniques de LAV utilisant des lâchers de moustiques, notamment (1) l'articulation entre recherche fondamentale, recherche appliquée et déploiement sur le terrain, avec des allers-retours fructueux entre théorie et expérimentation ; (2) l'interdisciplinarité, avec des dialogues réels entre microbiologie, biologie des populations d'insectes, écologie, épidémiologie, et sciences humaines et sociales ; (3) le nombre de publications dans des revues scientifiques d'excellente qualité. Certaines avancées scientifiques sont particulièrement ingénieuses et innovantes, comme l'utilisation de la bactérie endosymbiotique Wolbachia pour sa capacité à induire des croisements incompatibles ou à se propager dans les populations de moustiques tout en bloquant leur transmission de virus. Dans l'ensemble, les recherches évaluées dans ce rapport pourraient aussi servir de modèle à d'autres domaines, comme celui de la lutte contre les ravageurs en agriculture.

Pour être efficaces, ces techniques doivent être mises en œuvre sur le long terme. En effet, afin de réduire le risque vectoriel, les lâchers doivent être réalisés de manière préventive. Concrètement, ces techniques nécessitent des lâchers hebdomadaires d'un très grand nombre de moustiques sur de grandes superficies en amont et pendant toute la durée d'activité de l'insecte ciblé. Pour la

technique de remplacement, les lâchers ne sont plus nécessaires après établissement de la souche de Wolbachia dans la population de moustique ciblée.

Ces techniques devront être déployées dans le cadre d'une stratégie de LAV intégrée, en complément d'autres méthodes de prévention et de lutte (physique, chimique ou biologique), notamment celles visant la réduction des populations de moustiques en amont des lâchers, ainsi que d'une stratégie vaccinale adaptée le cas échéant.

Au-delà d'une évaluation à court ou moyen terme de l'efficacité de ces techniques, leur efficacité à long terme et leurs effets non-intentionnels devront également être évalués. À ce jour, ces effets ont rarement été évalués lors des essais et doivent faire l'objet de travaux de recherche spécifiques et de recommandations en termes de maîtrise des risques ».

La Présidente du CES BIOTECHS propose une étape formelle de validation avec délibération et vote. Elle rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente.

Les 24 experts présents au moment de la délibération adoptent les conclusions de l'expertise relative à l'évaluation de l'efficacité des techniques de lutte antivectorielle utilisant des lâchers de moustiques (TIS, TII et techniques de remplacement) à l'unanimité.

Date : 16 juillet 2025

Mme Laurence VERNIS
Présidente du CES BIOTECHS 2024-2028