

Convention sur la diversité biologique

Distr. : générale
13 mars 2024

Français
Original : anglais

Organe subsidiaire chargé de fournir des avis scientifiques, techniques et technologiques

Vingt-sixième réunion

Nairobi, 13-18 mai 2024

Point 6 de l'ordre du jour provisoire*

Gestion et évaluation des risques

Documents d'orientations facultatives complémentaires en appui à la réalisation d'évaluations des risques au cas par cas d'organismes vivants modifiés issus du forçage génétique

Note du Secrétariat

1. Le présent addendum comprend le projet de documents d'orientation facultatives complémentaires en appui à la réalisation d'évaluations des risques au cas par cas d'organismes vivants modifiés issus du forçage génétique, élaboré par le Groupe spécial d'experts techniques sur l'évaluation des risques à sa deuxième réunion, qui s'est tenue du 27 février au 1er mars 2024, conformément à la décision CP-10/10 de la Conférence des Parties siégeant en tant que réunion des Parties au Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques.

2. Le présent projet est publié sans avoir été revu par les services d'édition, en raison du laps de temps limité entre la deuxième réunion du Groupe d'experts et la date limite de soumission des documents pour la vingt-sixième réunion de l'Organe subsidiaire chargé de fournir des avis scientifiques, techniques et technologiques. Il sera revu par les services d'édition après la présente réunion et réédité dans toutes les langues officielles en tant que document à examiner par la Conférence des Parties siégeant en tant que réunion des Parties au Protocole de Cartagena à sa onzième réunion.

* CBD/SBSTTA/26/1.

**Documents d'orientations facultatives complémentaires en appui à la
réalisation d'évaluations des risques au cas par cas d'organismes vivants
modifiés issus du forçage génétique**

Table des matières

Table des matières.....	3
Liste des figures et tableaux.....	5
Liste des encadrés.....	6
Remerciements.....	7
1. Objectif et champ d'application.....	8
1.1. Structure.....	8
2. Introduction.....	10
2.1. Principe de précaution.....	11
2.2. Définition du contexte.....	12
3.1. Stratégies de forçage génétique.....	18
3.2. Possibilités et risques.....	21
3.2.1. Possibilités.....	21
3.2.2 Risques.....	22
4. Considérations générales relatives à l'évaluation des risques pour les organismes vivants modifiés issus du forçage génétique.....	24
4.1. Formulation des problèmes.....	24
4.1.1. Identification et opérationnalisation des objectifs de protection.....	25
4.1.2. Identification des effets néfastes potentiels sur les critères d'évaluation.....	28
4.1.3. Conception de trajectoires néfastes possibles.....	31
4.1.4. Formulation d'hypothèses sur les risques.....	33
4.1.5. Participation et engagement des parties prenantes.....	37
4.2. Vérification des hypothèses de risques aux fins de caractérisation du ou des risques globaux.....	38
4.2.1. Sources et qualité de l'information.....	39
4.2.2. Modélisation.....	40
4.2.3. Comparateurs.....	42
4.2.4. Essais à plusieurs niveaux.....	44
4.2.5. Limites de préoccupation.....	45
4.2.6. Force probante.....	45
4.2.7. Incertitudes.....	45
5. Recommandation sur l'acceptabilité du risque et détermination des stratégies de gestion du risque.....	47
6. Surveillance.....	47
6.1. Éléments à prendre en compte pour la surveillance.....	49
6.1.1. Éléments à surveiller.....	49
6.1.2. Modalités de surveillance.....	50

6.1.3. Localisation de la surveillance	51
6.1.4. Durée de la surveillance	51
6.1.5. Communication des données et des résultats	52
7. Questions connexes	53
7.1. Évaluation des risques et des avantages en tant qu'éléments du processus décisionnel	53
7.2. Prise en compte des avantages pour la santé humaine	53
7.3. Considérations socio-économiques, culturelles et éthiques	54
7.4. Consentement libre, préalable et éclairé des peuples autochtones et des communautés locales	55
7.5. Prise en compte de la sensibilisation, de l'éducation et de la participation du public (par exemple, participation pleine et effective des peuples autochtones et des communautés locales), ainsi que de l'accès à l'information et de la communication sur les risques	56
7.6. Comparaison de stratégies nouvelles et autres	56
7.7. Mouvements transfrontières	57
7.8. Prise en compte des éléments de responsabilité et de réparation	57
8. Bibliographie	58
Annexe I	77
Annexe II	80
Annexe III	84
Annexe IV	85
Annexe V	86
Annexe VI	89
Annexe VII	92
Liste des termes	95

Liste des figures et tableaux

Figure 1. Étapes de l'évaluation des risques présentées dans ces orientations et leur lien avec les paragraphes 8 a) à 8 f) de l'annexe III au Protocole	15
Figure 2. Exemple de trajectoire néfaste et des moyens de vérifier les hypothèses de risques sous-jacentes.....	34
Tableau 1. Éléments possibles de catégorisation des stratégies de forçage génétique	19
Tableau 2. Exemples sélectionnés d'approches de forçage génétique chez les moustiques	21
Tableau 3. Matrice proposant une définition opérationnelle du dommage environnemental et quelques exemples choisis de son application.....	27
Tableau 4. Exemple de matrice des risques utilisée pour estimer le niveau de risque	38

Liste des encadrés

Moustiques	16
Moustiques : Maladies transmises par les moustiques	17
Moustiques : Systèmes de forçage génétique pour les moustiques vivants modifiés.....	19
Moustiques : Caractérisation des moustiques vivants modifiés issus du forçage génétique et de ses environnements récepteurs potentiels probables	29
Moustiques : Effets néfastes supposés des moustiques vivants modifiés issus du forçage génétique ...	30
Moustiques : Exemple de trajectoire néfaste et des moyens de vérifier les hypothèses de risques sous-jacentes.....	34
Moustiques : exemple d'effets néfastes potentiels de moustiques vivants modifiés issus du forçage génétique	34
Flux génétique	36
Moustiques : Choix des comparateurs pour les moustiques vivants modifiés issus du forçage génétique	42
Moustiques : Essais par étapes.....	44
Moustiques : Stratégies de gestion des risques	47
Moustiques : Éléments à prendre en compte pour la surveillance	49
Moustiques : Orientations spécifiques pour la surveillance des lâchers de moustiques vivants modifiés issus du forçage génétique	52

Remerciements

Les travaux qui sous-tendent ce document ont été aimablement subventionnés par l'Union européenne et le gouvernement finlandais.

Le Secrétariat souhaite également remercier les membres du Groupe spécial d'experts techniques sur l'évaluation des risques pour ses nombreuses contributions au plan détaillé et à l'élaboration du présent document.

1. Objectif et champ d'application

Dans sa décision [CP-10/10](#), la Conférence des Parties siégeant en tant que réunion des Parties au Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques est convenue d'élaborer des documents d'orientation facultatives complémentaires en appui à la réalisation d'évaluations des risques au cas par cas d'organismes vivants modifiés (OVM) issus du forçage génétique (FG ; OVM-FG) conformément à l'annexe III au Protocole.^{1, 2} La Conférence des Parties a décidé que ces documents devraient être particulièrement axés sur les moustiques vivants modifiés (MVM) issus du forçage génétique (MVM-FG), en tenant compte de l'expérience acquise avec l'organisme, du type de forçage génétique et des questions spécifiques liées à l'évaluation des risques recensées à l'annexe I de la décision [CP-9/13](#), y compris les rapports existants, les considérations générales sur les OVM-FG et les expériences nationales et régionales existantes en matière d'évaluation des risques. La décision [CP-10/10](#) a également créé un Groupe spécial d'experts techniques sur l'évaluation des risques, qui est chargé d'élaborer les documents d'orientations facultatives complémentaires. Elle a en outre sollicité la tenue du forum en ligne sur l'évaluation et la gestion des risques en vue de contribuer à ce processus. L'Organe subsidiaire chargé de fournir des avis scientifiques, techniques et technologiques examinera le projet de documents d'orientations élaboré par le Groupe spécial d'experts techniques à sa vingt-sixième réunion (du 13 au 18 mai 2024).

En réponse, et avec le concours financier du gouvernement finlandais et de l'Union européenne, le Secrétariat de la Convention sur la diversité biologique a mandaté le Centre international pour le génie génétique et la biotechnologie (CIGGB) pour élaborer un plan détaillé en appui à l'élaboration de documents d'orientations facultatives complémentaires sur l'évaluation des risques liés aux OVM-FG. Le Groupe spécial d'experts techniques a examiné les grandes lignes, puis élaboré le contenu détaillé des documents d'orientations. L'objectif est de faciliter la mise en place d'un processus d'évaluation des risques au cas par cas pour les OVM-FG, complétant ainsi l'annexe III et les lignes directrices existantes, tout en tenant compte de la feuille de route établie³.

1.1. Structure

Les documents d'orientations facultatives complémentaires sont élaborés conformément à l'annexe III du Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques, et notamment au paragraphe 8, qui décrit les étapes successives du processus d'évaluation des risques.

Ces documents s'articulent autour des sections suivantes :

- a) La section 1 consacrée à l'objectif et au champ d'application offre un aperçu de la décision CP-10/10 ;
- b) La section 2 présente les OVM-FG, explique le principe de précaution et définit le contexte du document ;
- c) La section 3 fournit des détails sur les stratégies de forçage génétique, ainsi que sur les possibilités et les risques ;

¹ Décision CP-10/10 : <https://www.cbd.int/doc/decisions/cp-mop-10/cp-mop-10-dec-10-fr.pdf>

² Le Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques 2003. <https://bch.cbd.int/protocol/>.

³ Voir les décisions BS-IV/11 BS-V/12, sur l'évaluation et la gestion des risques, de la Conférence des Parties siégeant en tant que réunion des Parties au Protocole de Cartagena, qui appuient l'élaboration et décrivent les objectifs des orientations sur l'évaluation des risques présentés par les organismes vivants modifiés et la surveillance dans le cadre de l'évaluation des risques.

- d) La section 4 présente les considérations générales relatives à l'évaluation des risques pour les OVM-FG et couvre les étapes de l'approche de la formulation des problèmes, en vérifiant les hypothèses de risques, y compris les sources et la qualité des informations, la modélisation, les comparateurs, les essais à plusieurs niveaux, les limites des inquiétudes, les éléments de preuve et les incertitudes ;
- e) La section 5 porte sur la recommandation de l'acceptabilité du risque et l'identification des stratégies de gestion du risque ;
- f) La section 6 concerne la surveillance des OVM-FG en tenant compte de la surveillance générale et de la surveillance au cas par cas ;
- g) La section 7 décrit les questions relatives à l'évaluation des risques ;
- h) Les références bibliographiques sont énumérées à la section 8 ;
- i) Des annexes présentant un aperçu de la modélisation, les incertitudes, le cadre d'orientation de l'OMS pour les essais sur les moustiques génétiquement modifiés, la classification taxonomique des Culicidés, les moustiques vecteurs de maladies, le contexte actuel du développement des OVM-FG pour la lutte antivectorielle et les systèmes de forçage génétique ; et
- j) Une liste de termes accompagnés de citations est incluse pour aider le lecteur. Néanmoins, celle-ci n'a pas valeur de définitions ou de glossaire.

2. Introduction

Les progrès réalisés dans le domaine de la biologie moléculaire et de la biologie de synthèse permettent de créer organismes vivants avec des gènes forcés. Les gènes forcés désignent des éléments génétiques qui sont transmis par reproduction sexuée aux générations suivantes à une fréquence supérieure aux 50 % prévus par l'hérédité mendélienne (Burt, 2003 ; Burt et al., 2018 ; Champer et al., 2021 ; Hay et al., 2021 ; Wang et al., 2022 ; Raban et al., 2023), ce qui biaise leur propre processus d'hérédité. Cette hérédité préférentielle peut permettre aux systèmes de forçage génétique (c'est-à-dire le gène forcé ainsi que tout gène porteur génétiquement lié) de se propager rapidement dans les populations à reproduction sexuée⁴, augmentant ainsi leur prévalence. Les systèmes de forçage génétique peuvent être conçus pour supprimer ou réduire les populations cibles croisées ou pour les modifier au moyen d'un génotype altéré. Selon la conception du système de forçage génétique, une modification génétique d'intérêt pourrait potentiellement se propager parmi les populations ou les espèces cibles et persister indéfiniment, ou être limitée dans sa propagation ou sa persistance.

En raison de la nature du forçage génétique, les OVM-FG peuvent différer sensiblement des OVM non-FG dans leur potentiel de propagation, d'augmentation de la fréquence, de persistance dans et/ou de suppression des populations cibles croisées. Les OVM-FG peuvent également différer des OVM utilisés dans l'agriculture, car les gènes forcés sont généralement conçus pour être appliqués à des organismes sauvages (tels que les ravageurs, les vecteurs de maladies, les espèces envahissantes ou menacées), qui présentent habituellement une plus grande variabilité génétique que les organismes domestiqués, et qui peuvent se trouver dans des environnements récepteurs qui sont moins bien caractérisés et/ou qui ne sont pas gérés par l'être humain (Legros et al., 2021). Il a également été noté que certains OVM-FG peuvent appartenir à des complexes d'espèces comprenant à la fois des espèces vectrices et non vectrices, dont certaines combinaisons sont capables de produire des hybrides interspécifiques fertiles. De telles frontières « semi-perméables » ou « poreuses » entre espèces facilitent l'introgression et pourraient vraisemblablement conduire à un transfert vertical de systèmes de forçage génétique entre espèces apparentées (Courtier-Orgogozo et al., 2018 ; Connolly et al., 2023b). Selon le système de forçage génétique, l'effet escompté d'une propagation intentionnelle peut s'étendre sur plusieurs générations de l'organisme récepteur. Par rapport aux OVM-FG, une différence supplémentaire peut être liée à l'incapacité potentielle de mettre un terme à la propagation du système de forçage génétique (et de l'OVM issu du forçage génétique) ou d'inverser son action et ses effets.

Tandis que la recherche sur les systèmes de forçage génétique et leurs applications dans les organismes vivants progresse, il faudra peut-être plusieurs années de développement technologique pour passer à des applications pratiques permettant une propagation intentionnelle dans l'environnement. Certains insectes vivants modifiés issus du forçage génétique (OVM-FG) ont été testés expérimentalement en laboratoire, ainsi que dans des cages (par ex., Raban et al., 2020 ; Hammond et al., 2021), mais à ce jour (février 2024), aucun n'a été disséminé dans le cadre d'essais de terrain à petite échelle en milieu confiné ou ouvert.

Indépendamment des applications prévues, des préoccupations ont été soulevées quant aux effets néfastes, inattendus et/ou irréversibles que pourrait avoir la dissémination intentionnelle d'OVM-FG dans

⁴ Des systèmes analogues de forçage génétique ont également été développés dans des bactéries à reproduction asexuée en vue, par exemple, de contrôler la résistance aux antimicrobiens (Valderrama et al., 2019).

l'environnement. Ces effets peuvent être directs et immédiats, mais aussi indirects, cumulatifs et/ou à long terme. En conséquence, des discussions ont été menées à différents niveaux entre les peuples autochtones et les communautés locales et diverses parties prenantes, notamment les décideurs politiques, les évaluateurs de risques, les gestionnaires de risques, les concepteurs et les demandeurs potentiels, afin de déterminer s'il est nécessaire d'élaborer des orientations nouvelles ou complémentaires pour l'évaluation des risques présentés par des OVM-FG en vue d'une dissémination intentionnelle dans l'environnement (Simon et al., 2018 ; Keiper et Atanassova, 2020 ; Devos et al., 2020, 2021).

Globalement, il a été reconnu qu'il existe des domaines spécifiques dans lesquels des orientations complémentaires sont nécessaires pour l'évaluation des risques présentés par les OVM-FG afin de garantir des niveaux de sécurité appropriés. En 2016, le Secrétariat de la Convention sur la diversité biologique a publié des orientations générales sur l'évaluation des risques présentés par les OVM⁵, qui incluaient les moustiques parmi les exemples de types et de caractères spécifiques d'OVM. Toutefois, aucune orientation spécifique sur les OVM-FG n'était incluse. Par ailleurs, d'autres documents d'orientation sont disponibles et peuvent également fournir des informations utiles sur les OVM-FG (NASEM, 2016 ; EFSA, 2020 ; OMS, 2021b).

2.1. Principe de précaution

Le principe 15 de la déclaration de Rio sur l'environnement et le développement (Nations unies, 1992) stipule que : « Pour protéger l'environnement, des mesures de précaution doivent être largement appliquées par les États selon leurs capacités. En cas de risque de dommages graves ou irréversibles, l'absence de certitude scientifique absolue ne doit pas servir de prétexte pour remettre à plus tard l'adoption de mesures effectives visant à prévenir la dégradation de l'environnement. »

En conséquence, l'article 1 du Protocole de Cartagena stipule ce qui suit : « Conformément à l'approche de précaution consacrée par le Principe 15 de la Déclaration de Rio sur l'environnement et le développement, l'objectif du présent Protocole est de contribuer à assurer un degré adéquat de protection pour le transfert, la manipulation et l'utilisation sans danger des organismes vivants modifiés résultant de la biotechnologie moderne qui peuvent avoir des effets défavorables sur la conservation et l'utilisation durable de la diversité biologique, compte tenu également des risques pour la santé humaine, en mettant plus précisément l'accent sur les mouvements transfrontières ».

Par ailleurs, le paragraphe 6 de l'article 10 du Protocole de Cartagena stipule que « l'absence de certitude scientifique due à l'insuffisance des informations et connaissances scientifiques pertinentes concernant l'étendue des effets défavorables potentiels d'un organisme vivant modifié sur la conservation et l'utilisation durable de la diversité biologique dans la Partie importatrice, compte tenu également des risques pour la santé humaine, n'empêche pas cette Partie de prendre comme il convient une décision concernant l'importation de l'organisme vivant modifié en question comme indiqué au paragraphe 3 ci-dessus, pour éviter ou réduire au minimum ces effets défavorables potentiels. »

⁵ Directives pour l'évaluation des risques liés aux organismes vivants modifiés et surveillance dans le contexte de l'évaluation des risques, UNEP/CBD/BS/COP-MOP/8/8/Add.1., 14 septembre 2016. www.cbd.int/doc/meetings/bs/mop-08/official/bs-mop-08-08-add1-fr.pdf.

2.2. Définition du contexte

Dans la plupart des juridictions du monde, la dissémination intentionnelle d'OVM dans l'environnement fait l'objet d'une évaluation des risques et d'une approbation réglementaire. Dans ce processus, le rôle des évaluateurs de risques consiste à évaluer et à fournir des avis scientifiques aux gestionnaires de risques sur les risques potentiels que le déploiement d'un OVM peut poser pour la biodiversité et la santé humaine et animale. L'évaluation des risques examine les différents effets néfastes potentiels et leur probabilité, compte tenu des types et des niveaux d'exposition, afin de déterminer les risques susceptibles d'être associés à l'utilisation d'un OVM à des fins particulières. L'objectif principal d'une évaluation des risques est d'identifier et d'évaluer les risques potentiels des OVM, tout en tenant compte des incertitudes et des lacunes dans les connaissances. Les résultats de l'évaluation des risques servent de base à une prise de décision éclairée concernant l'utilisation et la dissémination intentionnelle d'OVM dans l'environnement.

Le processus d'évaluation des risques commence par la définition du contexte et du champ d'application d'une manière qui soit cohérente avec les objectifs de protection du pays⁶ (c'est-à-dire la composante de la valeur à protéger), le niveau spécifique de protection à atteindre et les politiques pertinentes. La définition du contexte et du champ d'application d'une évaluation des risques, conformément aux politiques et réglementations nationales, ainsi qu'aux obligations internationales, peut impliquer un processus de partage d'informations et de consultation avec les évaluateurs de risques, les gestionnaires de risques, les décideurs, les peuples autochtones et les communautés locales, ainsi que diverses parties prenantes, avant de procéder à l'évaluation réelle des risques.

Plusieurs publications ont abordé les défis liés à l'évaluation des risques présentés par les OVM-FG en vue d'une dissémination intentionnelle dans l'environnement (par ex., NASEM, 2016 ; CSS–ENSSER–VDW, 2019 ; AHTEG, 2020⁷ ; Dolezel et al., 2020 ; Then et al., 2020a,b ; EFSA, 2021 ; WHO, 2021b).

Les défis liés à l'évaluation des risques présentés par les OVM-FG peuvent résulter de la grande échelle spatiale et temporelle, ainsi que de l'hétérogénéité de facteurs clés tels que les géotypes de la population cible et les environnements récepteurs potentiels probables, ce qui complique la caractérisation de la variabilité. Par ailleurs, le manque de connaissances et de compréhension concernant le comportement en laboratoire par rapport au comportement sur le terrain sur une période prolongée peut compromettre l'évaluation. Les interactions entre le géotype et l'environnement ainsi que les effets de l'évolution peuvent également représenter un défi pour l'évaluation des risques présentés par l'OVM-FG.

Les principes généraux convenus pour l'évaluation des risques présentés par les OVM sont énoncés à l'annexe III du Protocole, paragraphes 3 à 6. L'évaluation des risques :

- Repose sur des éléments *scientifiques*. Selon le Protocole, l'évaluation des risques présentée par les OVM est effectuée de manière scientifiquement fondée et transparente, conformément à l'annexe III et compte tenu des techniques d'évaluation des risques reconnues. Cette évaluation des risques repose au minimum sur les informations fournies conformément au paragraphe 9 de l'annexe III du Protocole et sur d'autres preuves scientifiques disponibles afin d'identifier et d'évaluer les effets

⁶ Également appelés : objectifs généraux de protection ou points finaux génériques.

⁷ CBD/CP/RA/AHTEG/2020/1/4

néfastes potentiels des OVM sur la conservation et l'utilisation durable de la diversité biologique, en tenant également compte des risques pour la santé humaine ;

- S'effectue *au cas par cas*, ce qui signifie qu'elle varie en fonction de la biologie et de l'écologie de l'espèce considérée, des modifications et des caractéristiques introduites, des utilisations envisagées de l'OVM (échelle et fréquence de la dissémination prévue), des environnements récepteurs potentiels (couvrant les environnements récepteurs potentiels où l'OVM sera disséminé et se propagera), et des interactions entre ces variables. Ainsi, les effets néfastes potentiels d'un OVM sur les objectifs de protection varieront en fonction de ses caractéristiques, de son mode d'utilisation et de l'environnement dans lequel il est présent, et ils varieront également dans le temps.
- S'appuie sur une approche *comparative*, dans laquelle le niveau de risque est estimé par comparaison avec l'organisme récepteur ou parental non modifié dans l'environnement récepteur potentiel ; et
- Est *transparente et itérative* lorsque les conclusions précédentes sont examinées à la lumière de nouvelles informations. Par conséquent, une évaluation des risques peut être réexaminée si de nouvelles informations apparaissent ou qu'un changement de circonstances est susceptible d'en modifier les conclusions.

D'autres approches sont également utilisées dans la pratique et comprennent généralement ce qui suit :

- Le cas échéant, il convient de suivre le principe de la *progression par étapes*, selon lequel le déploiement d'un OVM se fait de manière itérative en plusieurs phases, chaque phase impliquant une échelle spatiale et temporelle plus vaste et un degré plus élevé d'exposition et de réalisme pour les humains, les animaux ou l'environnement. Les informations pertinentes recueillies dans des conditions de confinement contrôlées permettent de s'assurer que l'OVM peut passer en toute sécurité à la phase suivante d'essai et de dissémination (NASEM, 2016 ; Hayes et al., 2018b ; James et al., 2018 ; OMS, 2021b) ;
- Tenir compte de la *familiarité*, car elle joue un rôle clé dans la définition du contexte de l'évaluation des risques (OCDE, 2023). La familiarité découle de la connaissance et de l'expérience de la biologie de l'organisme non OVM, de la caractéristique introduite et de l'environnement récepteur (OCDE, 1992) ;
- Évaluer les hypothèses de risques dans le cadre d'un système d'essai à *plusieurs niveaux* parce que la probabilité de détecter des dangers potentiels est plus élevée dans les études de niveau inférieur bien contrôlées que dans les études de terrain plus complexes (voir section 4.2.4 ; Sanvido et al., 2012). Selon cette approche, les essais sont d'abord menés sur la base des scénarios d'exposition et/ou de conséquences les plus défavorables et deviennent ensuite progressivement plus réalistes, selon qu'il convient. Ainsi, les dangers sont évalués à différents niveaux qui vont des conditions d'exposition et/ou de conséquences les plus défavorables (s'inscrivant par exemple, dans des environnements de laboratoire hautement contrôlés) à des scénarios plus plausibles (par exemple, dans des conditions de terrain ou de semi-terrain). D'après le principe sous-jacent, lorsque les risques sont acceptables dans des conditions d'exposition élevées, ils le sont également à des niveaux d'exposition plus réalistes (par exemple, si les tests de toxicité effectués en laboratoire avec des doses élevées ne révèlent aucune toxicité, il n'est pas nécessaire de poursuivre les tests à plus grande échelle, où les doses seront beaucoup plus faibles ; EFSA, 2010) ;
- Utiliser la *formulation des problèmes* pour encadrer le processus d'évaluation des risques, en clarifiant les objectifs politiques et les critères scientifiques d'évaluation des risques et en élaborant

des hypothèses de risques qui répondent à ces critères. Elle permet aux évaluateurs de risques d'identifier un ensemble d'effets néfastes potentiels découlant du déploiement d'un OVM, de concevoir une ou plusieurs trajectoires possibles menant à de tels effets néfastes et de définir les informations effectivement nécessaires pour évaluer la probabilité de voir survenir ces effets néfastes potentiels et leur gravité.

Les documents d'orientations facultatives complémentaires présentent la formulation des problèmes comme la première étape de l'évaluation des risques, qui est largement appliquée par les gouvernements et les organisations internationales concernées (par exemple, NASEM, 2016 ; Union européenne, 2018 ; EFSA, 2020b ; OMS, 2021b ; CCA, 2023 ; OCDE, 2023). La vérification des hypothèses de risques des trajectoires néfastes possibles sera effectuée au cours des étapes suivantes de l'évaluation des risques, conformément au paragraphe 8 de l'annexe III du Protocole, comme indiqué à la figure 1. À chaque étape de la trajectoire néfaste possible, des informations plus détaillées sur les probabilités et les incertitudes sont fournies. En outre, la participation et l'engagement des parties prenantes, des peuples autochtones et des communautés locales peuvent être inclus à toutes les étapes du processus, selon qu'il convient.

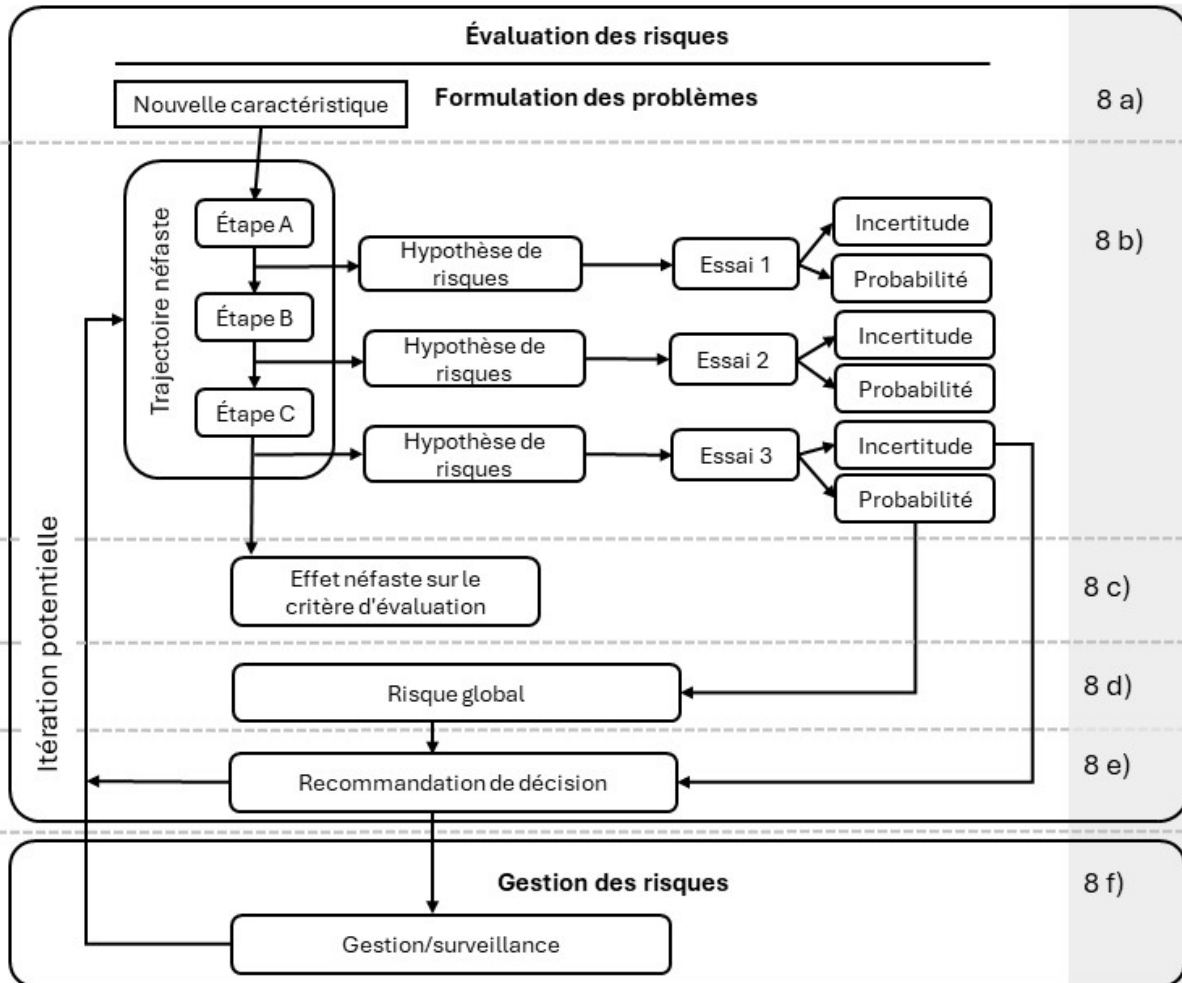


Figure 1. Étapes de l'évaluation des risques présentées dans ces orientations et leur lien avec les paragraphes 8 a) à 8 f) de l'annexe III au Protocole (indiquées en gris). Une itération à la lumière de nouvelles informations peut être entreprise pour faciliter la prise de décision. Les étapes A à C décrivent une trajectoire néfaste unique.

3. Forçage génétique

Les progrès récents réalisés dans le domaine de la biologie moléculaire et de la biologie de synthèse, notamment la découverte de courtes répétitions en palindrome regroupées et régulièrement espacées (CRISPR) et de Cas (protéines associées aux CRISPR) (ci-après dénommées CRISPR-Cas, CRISPR-Cas9 étant un exemple spécifique), ont fourni des outils moléculaires, combinés à des outils informatiques, qui permettent la conception et le développement d'une large gamme de systèmes de forçage génétique dans divers organismes, l'accent ayant été mis initialement sur les insectes et les rongeurs (Sanz Juste et al., 2023).

Les scientifiques cherchent à utiliser le forçage génétique, soit en modifiant, en remaniant et en réorientant les systèmes de forçage, soit en concevant et en élaborant de nouveaux systèmes, ce qui aboutit à des gènes forcés. L'utilisation d'OVM-FG est proposée pour répondre aux défis posés par les vecteurs de maladies et l'amélioration de la santé humaine et animale (par exemple, les moustiques et les tiques), la production agricole et les ravageurs (par exemple, diverses drosophiles, la lucilie bouchère et les coléoptères), les espèces envahissantes (par exemple, les rongeurs) et la conservation des espèces, ainsi que pour aider à sauver les espèces menacées d'extinction (Raban et al., 2020 ; Devos et al., 2022 ; Wells et Steinbrecher 2023a,b). Les systèmes de forçage génétique peuvent être classés en deux catégories principales : les mécanismes de surréplication et les mécanismes d'interférence.

Moustiques :

Les moustiques appartiennent à la famille des Culicidés, classée dans l'ordre des Diptères. La famille des Culicidés se compose d'au moins 3 722 espèces (Harbach, 2023) réparties en 41 genres reconnus (Foster et Walker, 2019). Actuellement, elle comprend deux sous-familles (annexe IV) : Anophilineae (3 genres) et Culicinae (38 genres). Les moustiques se caractérisent par quatre phases de développement, à savoir l'œuf, la larve, la nymphe et l'adulte. Leur cycle de vie se déroule en milieu aquatique (œufs, larves et nymphes) et terrestre (adultes).

Pour un certain nombre d'espèces, les moustiques femelles adultes ont besoin d'un repas de sang (les moustiques mâles ne piquent pas) pour apporter les nutriments nécessaires au développement d'œufs viables. Selon les espèces, ils se nourrissent de sang de vertébrés tels que les amphibiens, les oiseaux, les mammifères, dont les êtres humains, et les reptiles (Clements, 1992). Ce comportement présente des risques sanitaires majeurs pour les êtres humains, le bétail et les animaux sauvages, car il peut contribuer à la transmission d'agents pathogènes provenant d'hôtes infectés (Foster et Walker, 2019). Une liste non exhaustive de moustiques susceptibles de transmettre des agents pathogènes est fournie à l'annexe V.

Après s'être extraits de leur exuvie, les adultes s'abritent dans la végétation, les cavités et les sites de repos ou de fourrage à quelques dizaines de mètres de leurs habitats larvaires (Foster et Walker, 2019). Plusieurs facteurs influencent la dispersion des adultes, tels que le risque de prédation des larves (Alcalay et al., 2021), la lumière (Wellington, 1974 ; Bailey et al., 1965), la température (Reinhold et al., 2018 ; Marinho et al., 2016) et la végétation (Dufourd et Dumont, 2013). Selon les espèces, les moustiques peuvent parcourir des centaines de kilomètres grâce à la dispersion par le vent (Yaro et al., 2022), au transport humain (Eritja et al., 2017) ou à la migration en masse (Hume et al., 2003 ; Talapko et al., 2019), ainsi qu'au commerce international (Swan et al., 2022).

Si la majorité des recherches se sont concentrées sur le rôle des moustiques en tant que vecteurs de maladies, des études plus récentes ont examiné leur rôle dans l'écosystème (Collins et al., 2019).

Moustiques :**Maladies transmises par les moustiques**

Le paludisme et la dengue font partie des plus importantes maladies transmises par les moustiques (Université de Washington, 2024). La dynamique de ces maladies résulte d'une interaction complexe entre un certain nombre de facteurs biologiques, démographiques, environnementaux, culturels et socio-économiques tels que la résistance aux insecticides, l'utilisation des terres, l'urbanisation, la mondialisation, les changements climatiques et l'accès limité aux soins de santé.

Paludisme

Près de la moitié de la population mondiale est exposée au risque de paludisme. En 2022, le rapport de l'OMS indique que sur les 247 millions de nouveaux cas et les 619 000 décès enregistrés dans le monde en 2021, c'est l'Afrique qui porte le fardeau le plus lourd. Parmi les décès enregistrés, 77 % concernent des enfants, la moyenne quotidienne s'élevant à environ 1000 enfants de moins de cinq ans. En 2022, quatre pays de la région africaine, le Nigeria (26,8 %), la République démocratique du Congo (12,3 %), l'Ouganda (5,1 %) et le Mozambique (4,2 %), représentaient près de la moitié de tous les cas de paludisme dans le monde (OMS, 2023a).

Sur les 500 espèces d'*anophèles* décrites dans le monde, plus de 30 espèces sont répertoriées comme vecteurs des cinq espèces pathogènes du paludisme humain (*Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* et *P. knowlesi*) (OMS, 2023a). Ces *anophèles* vecteurs ont tendance à préférer se nourrir d'êtres humains (Jeyaprakasam et al., 2022, Piedrahita et al., 2022, Massey et al., 2016).

Dengue

L'OMS (2022b) a indiqué que 3,9 milliards de personnes sont exposées au risque de contracter la dengue. De janvier à novembre 2023, plus de 4,5 millions de cas de dengue et plus de 4 000 décès liés à la dengue ont été signalés dans 80 pays/territoires par le Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (2023). Au moins onze espèces d'*Aedes* sont recensées comme vecteurs du virus de la dengue (annexe V).

Aedes aegypti est le principal vecteur du virus de la dengue (annexe V). Sa répartition actuelle comprend les tropiques et un certain nombre de régions subtropicales, le sud-est des États-Unis, le Moyen-Orient, l'Asie du Sud-Est, les îles du Pacifique et de l'Inde et le nord de l'Australie (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, 2023). *Aedes albopictus* est considéré comme le vecteur secondaire des virus de la dengue. Il vient d'être inclus dans la liste des 100 espèces les plus envahissantes du Groupe de spécialistes des espèces envahissantes (UICN, 2024). Tous deux sont des mangeurs opportunistes, mais préfèrent les repas à base de sang humain (Takken et Verhulst, 2013).

Le contrôle et la réduction des maladies transmises par les moustiques constituent un objectif de santé publique reconnu. De plus, une série de nouvelles stratégies est en cours d'élaboration. Parmi celles-ci figure la mise au point de moustiques *Anopheles* et *Aedes* issus du forçage génétique destinés à réduire la transmission de maladies.

3.1. Stratégies de forçage génétique

Les stratégies ciblant les OVM-FG peuvent se distinguer en fonction : 1) du résultat escompté ; et 2) du potentiel de propagation de la modification génétique dans les populations cibles par accouplement et persistance dans l'environnement après la dissémination (tableau 1). Les stratégies visant à modifier la population exigent que la modification génétique concernée persiste dans la population pendant une période prolongée (James et al., 2018).

Selon la conception du système de forçage génétique (dont la composition et le mode d'action sont différents), la modification génétique concernée pourrait se propager par le biais de populations cibles croisées (non localisé) et persister indéfiniment (autonome), ou être limitée dans sa propagation (localisée) ou sa persistance (autolimitatif) (EFSA, 2022 ; OMS, 2021b ; CCA, 2023) (tableau 1). Bien que les divisions binaires entre systèmes localisés/non localisés et autonomes/auto-limitants soient informatives, il est important de considérer qu'il existe un spectre de propagation et de persistance au sein de chaque catégorie et entre elles (Alphey, 2014), qui peut être affecté par des facteurs écologiques (Alphey, 2014) (Dhole et al. 2018, 2020 ; Backus et Delbourne, 2019). En outre, certains types de forçage génétique ne sont pas clairement distincts et peuvent être utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres types de forçage génétique. Les approches et applications relatives aux OVM-FG continueront probablement à se développer à mesure que les outils d'édition génique s'affineront (NASEM, 2016 ; Guichard et al., 2019 ; Holman, 2019). En conséquence, les premiers « prototypes » issus du forçage génétique décrits dans la littérature scientifique ne sont pas nécessairement représentatifs des systèmes de forçage génétique actuellement en cours de développement ou d'essais sur le terrain, qui visent à être des systèmes plus spécifiques, plus stables et plus contrôlables (NASEM, 2016 ; Friedman et al., 2020 ; Raban et al., 2020).

Les efforts de recherche actuels se concentrent également sur le développement de gènes forcés qui seraient confinables (c'est-à-dire dont la propagation et/ou la persistance seraient limitées) et réversibles (c'est-à-dire qui pourraient être retirés de l'environnement.) (par ex., Backus et Delborne, 2019 ; Li et al., 2020 ; Maselko et al., 2020 ; Sánchez et al., 2020b ; Webster et al., 2020 ; Buchman et al., 2021 ; Hay et al., 2021 ; Kandul et al., 2021 ; Oberhofer et al., 2021 ; Terradas et al., 2021 ; Willis et Burt, 2021). Plusieurs approches, dont certaines ont déjà été testées en laboratoire, ont été proposées pour limiter la propagation de gènes forcés au sein d'une population cible ou d'une région géographique donnée, ou leur persistance (Raban et al., 2020). Parmi les exemples figurent les systèmes de forçage génétique à seuil haut tels que le forçage génétique par sous-dominance (infériorité hétérozygote), le forçage génétique par homing et le forçage génétique de sauvetage fractionné (Hay et al., 2021).

D'autres approches de localisation en cours de développement et/ou d'étude concernent les systèmes de forçage génétique qui ciblent les allèles qui sont seulement présents dans une sous-population génétiquement isolée (locale) de l'espèce cible ou fixés dans de telles sous-populations isolées (Sudweeks et al., 2019 ; Willis et Burt, 2021), et les gènes forcés par homing fractionnés, dans lesquels la nucléase Cas9 est séparée de l'ARN guide à différents locus sur les chromosomes ou les lignées d'insectes qui devraient être croisés (Li et al., 2020 ; Kandul et al., 2021 ; Terradas et al., 2021). Nash et al. (2019) ont évalué le concept des gènes forcés intégraux qui sont basés sur plusieurs composants en interaction, chacun d'entre eux pouvant être testé séparément ou en combinaison. La modularité et l'interdépendance des composants intégraux du forçage génétique peuvent permettre de tester des composants autolimitatifs aux composants autonomes sur le terrain en modulant la propension à se propager dans les populations cibles (Nash et al., 2019).

Tableau 1

Éléments possibles de catégorisation des stratégies de forçage génétique

		Échelle temporelle	
		Autolimitation	Autonome
Échelle spatiale	Seuil haut (pas de propagation)	Forçage limité dans l'espace (<i>localisé</i>) et dans le temps (<i>transitoire</i>)	Forçage limité dans l'espace (<i>localisé</i>) et non limité dans le temps (<i>persistant</i>)
	Seuil bas (propagation)	Forçage non limité dans l'espace (<i>non localisé</i>) et limité dans le temps (<i>transitoire</i>)	Forçage non limité dans l'espace (<i>non localisé</i>) et non limité dans le temps (<i>persistant</i>)

Moustiques :

Systèmes de forçage génétique pour les moustiques vivants modifiés

Actuellement, deux utilisations distinctes sont envisagées pour lutter contre les maladies à transmission vectorielle causées par les moustiques. Les gènes forcés destinés aux moustiques vecteurs de maladies sont conçus soit pour éradiquer les populations cibles et éventuellement les espèces, soit pour les modifier par un nouveau génotype (voir le tableau 2).

- Les stratégies de suppression de population visent à réduire une population cible en imposant un coût substantiel en termes d'aptitude par l'inactivation de gènes importants impliqués dans la survie (progéniture qui ne se développe pas) ou la reproduction de la population cible (par exemple, réduction de la fertilité de la progéniture, biais du rapport des sexes en faveur des mâles), ou par l'introduction d'un ou de plusieurs nouveaux gènes qui réduisent la durée de vie ou biaisent le rapport des sexes (Galizi et al., 2014, 2016 ; Buchman et al., 2018b ; Simoni et al., 2020 ; James et al., 2018 ; Kyrou et al., 2018 ; Leitschuh et al., 2018). Ces stratégies de suppression devraient entraîner un déclin/une diminution de la population, voire un effondrement (élimination locale) sur une période de quelques générations et peuvent, dans certains cas, viser l'éradication (mondiale) d'une espèce vectrice de maladie (Comité scientifique du Haut Conseil des Biotechnologies, 2017). Dans le cas des moustiques vecteurs de maladies, les prévisions des modèles suggèrent qu'il est peu probable que les stratégies de suppression de la population éliminent complètement une espèce sur le terrain (North et al., 2019). Les stratégies visant à supprimer une population à partir d'une seule dissémination nécessiteraient la persistance de la modification génétique concernée, bien que les MVM-FG soient censés diminuer jusqu'à atteindre de faibles nombres à mesure que la population cible globale diminue. Par ailleurs, des disséminations répétées dans le temps seraient nécessaires pour aboutir à une suppression et la maintenir.
- Les stratégies de modification de la population sont utilisées pour remplacer un génotype actuel par un génotype conçu pour être moins apte à transmettre la maladie (compétence vectorielle réduite) ou plus résistant à l'infection par un agent pathogène (réfractaire à la maladie) (Franz et al., 2006 ; Mathur et al., 2010 ; Hedge et Hughes, 2017 ; Jupatanakul et al., 2017 ; Carballar-Lejarazú et James, 2017 ; Carballar-Lejarazú et al. 2020 ; Buchman et al., 2019, 2021 ; Pham et al., 2019). Ces stratégies peuvent être basées sur l'inactivation d'un ou de plusieurs gènes nécessaires à l'organisme cible pour transmettre l'agent pathogène (par exemple, une

tendance à se nourrir d'humains dans le cas des moustiques), ou qui sont impliqués dans la survie de l'agent pathogène chez le moustique. Elles peuvent également impliquer l'introduction d'un ou de plusieurs nouveaux gènes, tels que ceux qui produisent des molécules inhibant le développement de l'agent pathogène, ou qui tuent l'agent pathogène dans le moustique (Gantz et al., 2015 ; Lejarazú et James, 2017 ; James et al., 2018 ; Hoermann et al., 2021). Pour être diffusés par un gène forcé, les gènes porteurs doivent être co-hérités avec le gène forcé (c'est-à-dire lui être liés génétiquement). Les stratégies visant à modifier la population exigent que la modification génétique d'intérêt persiste (James et al., 2018).

Selon la conception du système de forçage génétique (dont la composition et le mode d'action sont différents), la modification génétique concernée pourrait se propager par le biais de populations cibles croisées (non localisée) et persister indéfiniment (autonome), ou être limitée dans sa propagation (localisée) ou sa persistance (auto-limitante).

- Les systèmes de forçage génétique autonomes peuvent être décrits comme ceux dans lesquels la modification génétique est destinée à s'établir de manière stable dans les populations cibles. Ils peuvent être mis au point pour propager une modification génétique d'intérêt dans des populations cibles rapidement, à grande échelle et pour une durée indéterminée ou jusqu'à l'élimination de la population cible (Alphey, 2014). Étant donné que les gènes forcés autonomes peuvent être conçus de sorte à ne pas être limités dans l'espace et dans le temps (non localisés et persistants, respectivement), ils pourraient se déplacer vers toute population cible croisée caractérisée par un flux génétique vertical avec la population cible dans laquelle les MVM-FG sont disséminés, dans un délai approprié (Noble et al., 2018). Une fois mises en place, ces approches autonomes sont censées être relativement stables et ne nécessiter que des disséminations secondaires moins importantes et peu fréquentes.
- Les systèmes de forçage génétique auto-limitants peuvent être décrits comme ceux dans lesquels la modification génétique d'intérêt est censée être limitée dans le temps (transitoire) et disparaît de la population cible en l'absence de disséminations périodiques supplémentaires. Le nombre de générations dans lesquelles la modification génétique d'intérêt restera apparente variera en fonction du système de contrôle génétique utilisé. En principe, les gènes forcés pourraient être conçus pour augmenter la fréquence de la modification génétique d'intérêt dans une population pendant un nombre limité de générations, après quoi la fréquence de la modification génétique d'intérêt dans la population diminue, puis est perdue dans la population cible. Les modifications génétiques d'intérêt pourraient être celles qui changent les caractéristiques néfastes de la population ou qui suppriment la densité de la population (Gould et al., 2008 ; Noble et al., 2019).

De nombreux systèmes de forçage génétique exigent que les individus soient disséminés au-delà d'un certain seuil de fréquence avant qu'ils n'entraînent la modification génétique d'intérêt dans la population cible (Alphey, 2014 ; Leftwich et al., 2018 ; Backus et Delborne, 2019 ; Dhole et al., 2020). Ce seuil correspond à la proportion de MVM-FG par rapport à l'ensemble de la population cible qui déclenche de manière fiable la propagation de la modification génétique d'intérêt. Ce seuil est déterminé par la combinaison de l'action du système de forçage génétique et de sa charge adaptative (Alphey, 2014 ; Leftwich et al., 2018).

- Les gènes forcés à bas seuil (non localisés) peuvent se propager à partir de fréquences initiales de population très faibles, ne nécessitant qu'un petit nombre d'individus de MVM-FG à disséminer en vue de leur propagation (Noble et al., 2018). Ces types de gènes forcés ont un potentiel plus élevé de propagation dans les populations voisines pour une durée indéterminée (Alphey, 2014 ; Champer et al., 2016). Plus le seuil est bas, plus il est probable que la dissémination d'un petit nombre d'individus de MVM-FG soit suffisante pour déclencher la propagation de la modification génétique d'intérêt dans les populations cibles voisines.
- Les gènes forcés à seuil haut (localisés) ne se propagent que si le nombre d'individus de MVM-FG atteint une proportion élevée dans la population cible, ce qui nécessite une introduction (ou une proportion) plus importante d'individus de MVM-FG pour réussir, par rapport aux gènes forcés ne dépendant pas d'un seuil. Ces types de gènes forcés peuvent permettre un confinement local. Des modèles de population simples prévoient une propagation à une fréquence élevée dans les zones associées à la zone cible (dans laquelle les individus de MVM-FG seraient disséminés à grande échelle), mais de faibles niveaux de dissémination seraient inhibés, étant donné que la modification génétique d'intérêt n'atteint pas la fréquence seuil nécessaire au forçage (Marshall et Hay, 2012). Toutefois, à mesure que la dissémination dans les populations voisines augmente, il se peut que la restriction spatiale à la population ciblée ne soit pas assurée (par ex., Marshall et Hay, 2012 ; Dhole et al., 2018, 2020 ; Champer et al., 2020c).

Le degré de persistance et, en particulier, la propagation d'un gène forcé spécifique dans les populations de moustiques cibles sont des aspects déterminants de l'évaluation des risques au cas par cas des MVM-FG, compte tenu de leurs implications inhérentes en matière d'exposition et de caractérisation des dangers. Des exemples actuels de MVM-FG, ainsi que leur effet escompté en termes de propagation et de persistance, sont fournis à l'annexe VII.

Tableau 2.

Exemples sélectionnés d'approches de forçage génétique chez les moustiques

Potentiel de propagation et de persistance du forçage génétique dans les populations cibles				
Résultat escompté	Autolimitatif (<i>transitoire</i>)		Autonome (<i>persistant</i>)	
	Seuil haut (<i>localisé</i>)	Seuil bas (<i>non localisé</i>)	Seuil haut (<i>localisé</i>)	Seuil bas (<i>non localisé</i>)
Suppression de population			Forçage par sous-dominance	Forçage par homing et forçage par interférence méiotique
Modification de population	Forçage fractionné par homing		Forçage par sous-dominance	Forçage par homing-et forçage de « sauvetage » de type Medea (toxines et antidotes)

3.2. Possibilités et risques

La possibilité de mettre au point des gènes forcés a suscité à la fois de l'enthousiasme et des inquiétudes (Esvelt et al., 2014 ; Brossard et al. 2019 ; Deplazes-Zemp et al., 2020). Quelques exemples de possibilités et risques sont fournis dans la section ci-dessous.

3.2.1. Possibilités

L'utilisation du forçage génétique pourrait permettre d'atteindre des objectifs difficilement réalisables sinon, par exemple atteindre des parties de populations cibles qui échappent aux méthodes conventionnelles, garantir une spécificité élevée par rapport à la plupart des méthodes conventionnelles et produire des effets continus avec relativement peu ou pas d'apport supplémentaire.

Le forçage génétique pourrait contribuer à la réalisation des objectifs de protection et de conservation de la biodiversité, à la gestion de l'agriculture et/ou à l'amélioration de la santé humaine et animale (Neve, 2018 ; Leitschuh et al., 2018 ; Kelsey et al., 2020 ; Preston et al., 2019). Le forçage génétique pourrait constituer l'un des outils les plus prometteurs dans la lutte contre les espèces envahissantes, qui sont l'un des principaux facteurs d'extinction des espèces (Bellard et al., 2016 ; Clavero et Garcia-Berthou, 2005). Par exemple, le forçage génétique pourrait permettre de limiter les capacités de reproduction des espèces envahissantes qui ont des effets néfastes sur un écosystème, en fournissant une solution plus durable et/ou plus ciblée que les méthodes traditionnelles telles que la lutte chimique ou physique.

Le forçage génétique peut également être utilisé dans la lutte contre les vecteurs de maladies, y compris les maladies non indigènes ayant des effets néfastes importants, y compris l'extinction, sur les espèces

indigènes (par ex., le paludisme aviaire à Hawaï). En ce qui concerne plus particulièrement les insectes ravageurs, certaines autres stratégies de lutte, telles que la technique de l'insecte stérile, nécessitent souvent de nombreuses disséminations d'un grand nombre d'organismes pour neutraliser le ravageur cible et être efficaces, ce qui n'est pas toujours faisable. En revanche, les gènes forcés autonomes visent à permettre l'introduction d'un petit nombre d'individus dans la population. L'utilisation du forçage génétique vise ainsi à réduire les populations d'insectes vecteurs de maladies, ce qui pourrait avoir des effets positifs sur l'écologie et la santé humaine.

Le forçage génétique peut également présenter un intérêt pour la lutte contre les ravageurs agricoles. Les ravageurs détruisent plus de 40 % des ressources alimentaires mondiales (Oerke et al., 1994 ; Pimentel, 1997). Les méthodes courantes de lutte contre ces ravageurs reposent sur les pesticides chimiques, qui peuvent être toxiques tant pour la faune que pour les êtres humains. Le forçage génétique peut offrir une occasion unique de modifier les ravageurs afin de réduire leur aptitude ou leur potentiel de nuisibilité, tout en nécessitant une dissémination limitée d'individus (en fonction du type de forçage génétique) et en présentant de faibles niveaux de toxicité hors cible par rapport aux approches chimiques (Legros et al. 2021). Sachant que les rongeurs nuisibles ont continué à proliférer avec l'adoption récente de l'agriculture de conservation, les rongeurs sont des organismes pour lesquels le forçage génétique pourrait être utile. Ils font actuellement l'objet de travaux de recherche et de développement (Ruscoe et al., 2023, 2022). Le développement du forçage génétique est également prometteur pour la lutte contre les adventices et insectes envahissants et peut contribuer à réduire les ruptures d'approvisionnement alimentaire. Par exemple, l'utilisation du forçage génétique pourrait également permettre de lutter efficacement contre les pucerons, qui sont à la fois des ravageurs et des vecteurs de phytovirus affectant les plantes agricoles dans de nombreux pays (Legros et al., 2021 ; Guo et al., 2022).

Enfin, la lutte contre le paludisme et d'autres maladies à transmission vectorielle constitue une occasion inestimable pour l'utilisation du forçage génétique. Cette possibilité peut contribuer à améliorer la santé humaine dans de nombreux pays et économies en développement, en particulier chez les enfants de moins de cinq ans. Compte tenu des difficultés rencontrées dans le cadre de la lutte antivectorielle visant à réduire la mortalité liée à la propagation de maladies telles que le paludisme et la dengue, il est largement admis qu'il est nécessaire de recourir à des méthodes supplémentaires pour combattre les maladies transmises par les moustiques. Parmi les méthodes actuellement disponibles pour lutter contre les moustiques vecteurs figurent l'utilisation d'insecticides, de moustiquaires, la dissémination massive de mâles stériles, l'amélioration des logements, la prise en compte des déterminants sociaux de la santé et l'élimination des sites de reproduction des larves de moustiques. Par conséquent, pour des raisons tant opérationnelles qu'économiques, il est nécessaire de se doter de nouveaux outils de lutte antivectorielle durables et rentables. Des recherches récentes suggèrent que les MVM, y compris les MVM-FG, pourraient être utilisées comme outil complémentaire pour prévenir la transmission d'agents pathogènes (OMS, 2021b ; Fouet et al., 2020).

3.2.2 Risques

Contrairement à d'autres OVM, les OVM-FG sont spécifiquement conçus pour se disperser au-delà de leur lieu de dissémination initial et pour persister dans les populations cibles pendant de longues périodes et sur plusieurs générations, afin de lutter contre les vecteurs de maladies, les ravageurs agricoles et les espèces envahissantes, ou de sauver des espèces menacées d'extinction.

Des préoccupations ont été formulées quant au fait que le forçage génétique puisse avoir un incidence négative sur la biodiversité et la santé humaine et animale, entraîner des effets secondaires indésirables et une propagation incontrôlée, et modifier les organismes, les populations ou les espèces et les écosystèmes de manière non désirée, imprévue et irréversible, sans qu'il soit actuellement possible de procéder à un rappel (par exemple Esvelt, 2014 ; Simon et al., 2018 ; CSS–ENSSER–VDW, 2019 ; Cotter et al., 2020 ; Dolezel et al., 2020 ; Then et al., 2020a,b). Ces caractéristiques uniques exigent une évaluation complète des risques écologiques à une échelle spatio-temporelle plus vaste (Groupe spécial d'experts techniques, 2020⁸ ; Connolly et al., 2022).

Il est à craindre que la dissémination d'un petit nombre d'OVM-FG, en fonction de leur conception, n'aboutisse à la propagation de la modification génétique d'intérêt dans l'ensemble de la population de l'espèce ciblée à l'état sauvage. Ainsi, les conséquences potentielles de certains OVM-FG sur l'environnement et la santé pourraient avoir une portée considérable (Kuzma et al., 2019). Par ailleurs, certains gènes forcés peuvent soulever de nouveaux défis en matière d'évaluation et de gestion des risques (NASEM, 2016 ; Hayes et al., 2018a ; Simon et al., 2018 ; CSS–ENSSER–VDW, 2019 ; Groupe spécial d'experts techniques, 2020⁹ ; Devos et al., 2020, 2021 ; Dolezel et al., 2020 ; Then et al., 2020a,b ; Connolly et al., 2021 ; EFSA, 2022). Certaines données suggèrent également que certains gènes forcés fonctionnent selon des mécanismes moléculaires ou des comportements différents de ceux prévus par la conception. Par exemple, les gènes forcés visant à réduire les populations peuvent potentiellement engendrer des populations mixtes dont la dynamique de chasse est imprévisible¹⁰ (Champer et al., 2021a). Les systèmes de forçage génétique par homing conçus pour fonctionner au moyen du processus de homing envisagé basé sur les CRISPR peuvent en revanche fonctionner grâce à un mécanisme méiotique involontaire, au moins en partie, et dans certaines études, exclusivement, en diminuant involontairement l'héritage du chromosome receveur non forcé (Verkujil et al., 2022 ; Terradas et al., 2021 ; Xu et al., 2020 ; Li et al., 2020). Certains modèles de forçage génétique visent à réduire les risques en termes de contrôlabilité en prévoyant un comportement autolimitatif ou dépendant d'un seuil. Selon les conditions écologiques et la population réceptrice, il se peut que ces objectifs de conception ne soient pas atteints dans la nature, ce qui se traduirait par des gènes forcés illimités ou à bas seuil. Par conséquent, il convient d'établir des protocoles efficaces d'évaluation et de gestion des risques permettant de répondre à ces préoccupations et de garantir une évaluation approfondie des incidences potentielles des OVM-FG.

Les préoccupations susmentionnées concernant les risques et les incertitudes qui y sont associées ont conduit certains scientifiques et organisations scientifiques et non gouvernementales à réclamer l'application stricte du principe de précaution à la recherche sur le forçage génétique, y compris les essais sur le terrain (NASEM, 2016 ; CSS–ENSSER–VDW, 2019 ; Cotter et al., 2020). Des appels sont également émis en faveur d'une meilleure compréhension des incidences écologiques et évolutives potentielles associées à la dissémination intentionnelle d'OVM-FG, afin d'éclairer l'évaluation des risques (par exemple, NASEM, 2016 ; CSS–ENSSER–VDW, 2019 ; Giese et al., 2019 ; Rode et al., 2019 ; Dolezel et al., 2020). Parallèlement à ce dialogue, les orientations établies pour les MVM ont servi de base à l'élaboration de nouvelles recommandations concernant l'expérimentation progressive des OVM-FG (par exemple, OMS,

⁸ (CBD/CP/RA/AHTEG/2020/1/4)

⁹ (CBD/CP/RA/AHTEG/2020/1/4)

¹⁰ Résultat de la dissémination d'un gène forcé prévu par modélisation, par lequel des individus de type sauvage recolonisent un territoire où le forçage a localement éliminé la population (Champer et al., 2021).

2014, 2021b ; NASEM, 2016 ; Hayes et al., 2018a ; James et al., 2018, 2020), ainsi que de recommandations concernant le déploiement responsable et durable de la technologie (James et al, 2018, 2020 ; Warmbrod et al., 2020), et l'engagement de toutes les parties concernées, des parties prenantes, des peuples autochtones et des communautés locales (NASEM, 2016 ; OMS, 2021b).

L'hérédité préférentielle d'une construction transgénique, ainsi que l'échelle spatiale et temporelle prévue pour la propagation de la ou des modifications génétiques d'intérêt, peuvent avoir des effets néfastes potentiels sur de grandes échelles spatiales et/ou temporelles dans des cas spécifiques. En outre, le forçage génétique peut permettre de modifier les populations cibles sur le terrain et de renforcer les moyens de modifier les populations (y compris le spectre et la nature des nouveaux gènes porteurs, ainsi que la diversité des organismes cibles). Toute évaluation future des risques devra être approfondie afin de déterminer si les aspects mentionnés ci-dessus (ou d'autres) constituent de nouveaux effets néfastes potentiels et s'ils peuvent introduire des facteurs supplémentaires dans l'évaluation des risques de certains OVM-FG. Le potentiel de danger de tout nouvel aspect identifié devra être évalué au cas par cas au moyen de l'approche de formulation des problèmes.

4. Considérations générales relatives à l'évaluation des risques pour les organismes vivants modifiés issus du forçage génétique

4.1. Formulation des problèmes

Une formulation explicite du problème est un point de départ essentiel pour une évaluation fiable des risques. Cela constitue une analyse scientifique rigoureuse qui définit les paramètres généraux d'une évaluation des risques et facilite l'identification systématique des effets néfastes potentiels, ainsi que des voies d'exposition ou des trajectoires néfastes, tout en faisant preuve de transparence quant aux hypothèses formulées au cours du processus (OCDE, 2023). La formulation des problèmes porte sur les nouvelles caractéristiques, ainsi que sur le comportement prévu et imprévu, de l'OVM-FG.

La formulation des problèmes peut s'appliquer via un processus en cinq étapes comprenant :

- a) L'identification des objectifs de protection et leur mise en œuvre dans le cadre de l'évaluation des risques via la définition de critères d'évaluation ;
- b) L'identification des effets néfastes potentiels sur les critères d'évaluation (identification des dangers) ;
- c) La dérivation de trajectoires néfastes possibles¹¹ décrivant comment la dissémination intentionnelle d'un OVM-FG pourrait être préjudiciable ;
- d) La formulation d'hypothèses de risques sur la probabilité et les conséquences de ces événements ;
et
- e) La participation et l'engagement des parties prenantes, des peuples autochtones et des communautés locales peuvent être inclus à toutes les étapes du processus, selon qu'il convient.

Pour de plus amples informations, voir par exemple U.S. EPA, 1998 ; Raybould, 2006, 2010 ; EFSA 2010 ; Wolt et al., 2010 ; Raybould et Macdonald, 2018 ; Devos et al., 2019 ; et OCDE, 2023.

Si la formulation des problèmes est simple en théorie, sa mise en œuvre peut être difficile lorsque les objectifs de protection et les critères scientifiques d'évaluation des risques ne sont pas clairement définis.

¹¹ Également appelé : trajectoires aboutissant à un résultat néfaste.

Il est donc indispensable de parvenir à une compréhension commune des objectifs de protection et des critères scientifiques pertinents pour procéder à l'évaluation des risques. La collecte et l'interprétation des données peuvent alors être orientées vers l'évaluation de l'impact des effets observés sur ce qui doit être protégé.

Il est important de faire preuve de transparence dans la manière dont l'approche de la formulation des problèmes est menée. Ainsi, les méthodes, données, hypothèses et incertitudes doivent être suffisamment détaillées pour garantir la transparence, faciliter une évaluation appropriée de la qualité de la formulation des problèmes, assurer la pertinence et permettre la reproductibilité. Par ailleurs, la formulation des problèmes est un processus itératif, qui permet de réviser chaque étape du processus à mesure que des éléments probants deviennent disponibles. Ce processus devrait également impliquer un engagement plus poussé avec les parties prenantes, telles que les communautés affectées, aux étapes appropriées, afin de compléter les objectifs de protection et de tirer parti des connaissances (CCA, 2023).

4.1.1. Identification et opérationnalisation des objectifs de protection

Une étape décisive dans la formulation du problème consiste à identifier les objectifs de protection et plus particulièrement ceux qui pourraient être compromis par le déploiement d'un OVM-FG. Les objectifs de protection peuvent varier d'une juridiction à l'autre, mais leur but général consiste à réduire ou à éviter les dommages potentiels causés par l'activité humaine à l'environnement et à la santé humaine, animale, végétale et du sol, ainsi qu'à la qualité de l'eau (OCDE, 2023). Comme le prévoient les politiques nationales et comme le précise l'annexe I de la Convention sur la diversité biologique¹², les objectifs de protection englobent divers aspects, tels que la diversité biologique, la diversité génétique, la santé humaine et animale, les écosystèmes, les fonctions et services écosystémiques, la santé des sols, la qualité de l'eau et les habitats. Parmi les exemples d'objectifs de protection axés sur la conservation de la biodiversité figurent les espèces présentant une valeur de conservation ou des valeurs culturelles, y compris celles des peuples autochtones et des communautés locales, les espèces figurant sur la liste rouge de l'UICN, ainsi que les habitats et les paysages protégés. Les objectifs de protection axés sur les fonctions écologiques comprennent des sols fertiles, de l'eau propre et une diversité biologique suffisante pour résister aux changements environnementaux. Les écosystèmes durables, en tant qu'objectifs de protection, comprennent à la fois la conservation de la biodiversité et les fonctions écologiques.

Les politiques nationales et les cadres législatifs définissent généralement les objectifs de protection au sens large. Par conséquent, il est nécessaire de les affiner pour les rendre opérationnels dans le cadre de l'évaluation des risques. Ils doivent être traduits en objectifs spécifiques et opérationnels (appelés ci-après « critères d'évaluation ») (Suter II, 2006 ; Nienstedt et al., 2012 ; Garcia-Alonso et Raybould, 2014 ; Devos et al., 2015, 2019 ; OCDE, 2023). Ce processus exige de délimiter ce qui doit être protégé, où et pendant combien de temps, et de définir l'impact maximal tolérable, également appelé « limites des inquiétudes ». Trois étapes séquentielles peuvent être suivies pour définir les critères d'évaluation : 1) identifier les espèces (unités d'écosystème), les habitats/écosystèmes et les services écosystémiques pertinents qui pourraient être menacés par la dissémination intentionnelle d'un OVM-FG ; 2) identifier les unités fournissant des services (populations ou communautés) - composantes structurelles et fonctionnelles de la biodiversité - qui fournissent ou soutiennent ces services écosystémiques ; et 3) spécifier le niveau de protection des habitats/écosystèmes et de ces unités fournissant des services. Le niveau de protection est alors défini par

¹² La Convention sur la diversité biologique 1992, annexe I. Identification et surveillance www.cbd.int/convention/articles/?a=cbd-a1.

l'entité écologique de l'unité fournissant des services et ses attributs, ainsi que par l'impact maximal tolérable (EFSA, 2010a,b ; Nienstedt et al., 2012 ; Devos et al., 2015, 2019). On part de l'hypothèse que l'objectif général de protection, représenté par des critères d'évaluation spécifiques, sera atteint avec la protection des habitats/écosystèmes et des unités fournissant des services écosystémiques.

Les hypothèses de risques à vérifier sont ensuite établies pour les critères d'évaluation identifiés, ce qui conduit à des critères de mesure qui définissent les données expérimentales pertinentes ou les preuves requises pour l'évaluation (Sanvido et al., 2012 ; Devos et al., 2015). Les critères de mesure déterminent les informations à recueillir pour vérifier les hypothèses de risques formulées. Ainsi, les critères de mesure sont utilisés comme indicateurs d'un dommage potentiel, mais ils ne font pas partie d'une définition du dommage. Les critères de mesure sont plutôt une caractéristique biologique mesurable (quantifiable) qui peut être liée à un critère d'évaluation particulier (voir tableau 3; Sanvido et al. 2012).

Tableau 3

Matrice proposant une définition opérationnelle des dommages environnementaux et quelques exemples choisis de son application (adapté à partir de Sanvido et al., 2012).

1. Objectifs de protection		2. Critères d'évaluation						3. Critères de mesure		
Zone de protection		Critères relatifs à la définition opérationnelle de l'objectif de protection						Critères relatifs au type d'effet à mesurer		
		Entité écologique	Attribut	Unité de protection	Échelle spatiale de protection	Échelle temporelle de protection	Définition d'un effet néfaste	Indicateur	Paramètres Premiers niveaux	Paramètres Niveaux supérieurs
Conservation de la biodiversité	Liste rouge des espèces à haute valeur de conservation/culturelle	Mammifères Oiseaux Amphibiens	Abondance				Déclin important de l'abondance	Espèces sélectionnées		
		Insectes (prisés) (par exemple, papillons) Plantes (prisées)		Population	Habitats non agricoles	10 ans			Mortalité	Abondance
Habitats protégés		Habitats inscrits dans la législation						Habitats sélectionnés		
Services écosystémiques	Pollinisation	Insectes pollinisateurs	Fonction écologique	Guilde	Terres arables et habitats non agricoles	Saison de culture suivante	Perturbation importante de la fonction écologique	Indicateur direct ou indirect capable de démontrer des défaillances dans le fonctionnement de l'écosystème	Mortalité	Abondance
	Régulation des ravageurs	Prédateurs et parasitoïdes								
	Décomposition de matière organique	Invertébrés du sol, Microorganismes du sol		Guilde	Champs de cultures	Saison de culture suivante		Vitesse de décomposition	Abondance	
	Cycle des nutriments dans le sol (N, P)	Microorganismes du sol								
	Structure du sol	Invertébrés du sol								
	Régulation et purification de l'eau	Poissons Invertébrés aquatiques Algues								

Les objectifs de protection et les critères d'évaluation visent à définir et à cibler les processus initiaux de l'évaluation des risques en facilitant la formulation des questions pertinentes, en particulier lors de la phase de formulation des problèmes. Il est essentiel de définir avec précision les critères d'évaluation afin de cibler l'évaluation des risques et d'orienter les analyses ultérieures. Le choix des objectifs de protection et des critères d'évaluation peut être modifié après une analyse objective des caractéristiques de l'OVM-FG ou à mesure que l'évaluation des risques progresse et que de nouvelles informations apparaissent.

Étant donné que certains OVM-FG peuvent s'étendre au-delà des frontières juridictionnelles, il a été suggéré d'adopter des approches régionales qui faciliteraient la surveillance et la gouvernance réglementaires de plusieurs pays/au niveau international (James et al., 2018 ; Rabitz, 2019 ; Kelsey et al., 2020). Il conviendrait sans doute d'examiner plus avant la question de savoir si l'évaluation des risques doit être encadrée uniquement par les objectifs de protection spécifiques établis par les juridictions qui accueilleraient la dissémination intentionnelle, ou si elle doit porter sur ceux de l'ensemble de la zone de dissémination potentielle afin de couvrir le potentiel de mouvements transfrontières.

4.1.2. Identification des effets néfastes potentiels sur les critères d'évaluation

Cette étape consiste à identifier toutes les caractéristiques de l'OVM-FG susceptibles d'avoir des effets néfastes sur la conservation et l'utilisation durable de la diversité biologique dans l'environnement récepteur probable, en tenant également compte des risques pour la santé humaine. En outre, l'identification d'effets néfastes potentiels sur la santé des plantes et des animaux peut être incluse. Les effets néfastes potentiels causés par la dissémination intentionnelle d'un OVM-FG varieront en fonction de ses caractéristiques, de son mode d'utilisation et de l'environnement dans lequel il est présent. À ce stade, les évaluateurs de risques posent la question suivante : « Qu'est-ce qui pourrait ne pas fonctionner, pourquoi et comment ? » Cette étape est très importante dans le processus d'évaluation des risques, car les réponses à ces questions détermineront les scénarios de risque pris en compte dans toutes les étapes suivantes. Au cours de cette étape, les évaluateurs de risques postulent et identifient des scénarios de risques scientifiquement plausibles afin de prédire si l'OVM-FG peut avoir un effet néfaste sur les critères d'évaluation. Pour ce faire, il convient d'examiner si l'une des caractéristiques nouvelles ou modifiées de l'OVM-FG et/ou de son utilisation prévue pourrait entraîner des effets néfastes potentiels dans l'environnement récepteur probable. Les nouvelles caractéristiques de l'OVM-FG à prendre en considération doivent inclure toute modification de celui-ci, notamment au niveau de l'ADN, de l'expression des gènes et des changements morphologiques et comportementaux. Les changements sont ensuite examinés dans le contexte des comparateurs (par exemple, l'organisme récepteur ou parental non modifié, voir section 4.2.3) dans l'environnement récepteur probable, sur la base des conditions environnementales précédant la dissémination intentionnelle de l'OVM-FG comme référence.

Les effets néfastes potentiels peuvent être directs ou indirects, immédiats ou différés, cumulatifs, locaux ou éloignés, ainsi que prévus ou imprévus. Les effets directs ou indirects sur les organismes individuels générés par l'OVM-FG lui-même peuvent être dus à la prédation, la compétition, la modification de l'habitat, l'hybridation (flux génétique) et l'introduction de nouveaux parasites et de nouvelles maladies.

La capacité de l'OVM-FG à 1) affecter les organismes non cibles ; 2) provoquer des effets imprévus sur les organismes cibles ; 3) développer des changements non intentionnels dans l'aptitude ; 4) transférer des gènes à d'autres organismes/populations, tels que des espèces sauvages sexuellement compatibles ; 5) devenir génotypiquement ou phénotypiquement instable ; 6) engendrer des phénotypes imprévus ; et 7) affecter le réseau trophique, pourrait avoir des effets néfastes potentiels.

Moustiques :**Caractérisation du moustique vivant modifié issu d'un forçage génétique et de ses environnements récepteurs probables**

La caractérisation du MVM-FG vise à identifier toute nouvelle caractéristique génotypique et phénotypique susceptible d'avoir des effets néfastes sur la diversité biologique dans l'environnement récepteur probable, en tenant également compte des risques pour la santé humaine. Selon le cas, l'évaluation des risques tient compte des détails techniques et scientifiques pertinents concernant les caractéristiques des sujets décrites au paragraphe 9 a-h) de l'annexe 3 du Protocole.

Dans le cas du MVM-FG, il s'agit du moustique cible non modifié et des agents pathogènes associés, du MVM-FG (y compris la modification génétique) et de l'environnement récepteur probable (y compris les interactions entre le MVM-FG et ses environnements récepteurs probables) dans lequel le MVM-FG sera disséminé et se propagera.

La caractérisation des MVM-FG peut se heurter à des difficultés résultant des lacunes dans les connaissances de la biologie des espèces parentales, telles que le cycle de vie, les stratégies de reproduction, la dynamique des populations et les espèces potentiellement intercompatibles. L'accès aux informations sur le rôle fonctionnel de l'organisme cible dans les différents écosystèmes et sur la diversité génétique et comportementale potentielle de l'espèce cible peut être limité.

La caractérisation des environnements récepteurs probables peut se révéler difficile en raison de leur diversité, de l'insuffisance des données environnementales et écologiques et des lacunes dans les connaissances sur les interactions écologiques du MVM-FG.

Des exemples de caractéristiques pouvant nécessiter un examen plus approfondi au cas par cas sont présentés ci-dessous.

- a) Caractéristiques du moustique cible non modifié et des agents pathogènes associés
 - i) Biologie, diversité génétique, statut des espèces (existence d'un complexe d'espèces, barrières des espèces, anatomie, physiologie) et comportement de la population de moustiques cibles
 - ii) Niches écologiques occupées par une espèce à différents stades de développement
 - iii) Contribution des espèces à la biodiversité, aux fonctions et services écosystémiques et aux réseaux trophiques
 - iv) Dynamique saisonnière de la population de moustiques cible
 - v) Habitats aquatiques et terrestres
 - vi) Biologie de la reproduction des populations de moustiques cibles
 - vii) Interactions avec d'autres organismes
 - viii) Contribution de la population cible à la transmission de maladies
 - ix) Caractéristiques biologiques (y compris génotypiques et phénotypiques) de l'agent pathogène
 - x) Interactions entre l'hôte et l'agent pathogène
- b) Caractérisation du MVM-FG et des agents pathogènes associés
 - i) Espèces de vecteurs et maladies ciblées
 - ii) Objectif entomologique visé (par exemple, suppression ou modification des populations de moustiques cibles)
 - iii) Degré de propagation du gène forcé dans les populations de moustiques cibles, de localisé à non localisé
 - iv) Degré de persistance du gène forcé dans les populations de moustiques cibles, d'autolimitatif à autonome
 - v) Ratio seuil des MVM-FG à relâcher par rapport aux populations cibles de moustiques sauvages, de bas à haut
 - vi) Mécanismes moléculaires et biologiques sous-tendant le forçage génétique dans le MVM, tels que
 - a. Nature de la séquence génomique cible (par exemple, dans un domaine conservé)
 - b. Le gène forcé et sa conception, couvrant à la fois les mécanismes sous-jacents impliqués et leurs composants
 - c. Stabilité et spécificité de l'expression du système de forçage génétique

- d. Caractéristiques de tout gène porteur lié à un gène forcé, et de sa fonction
- e. Taux de homing et/ou de transmission du gène forcé (par exemple, efficacité du gène forcé, rapport entre la jonction non homologue et la réparation homologue, et efficacité du clivage de la séquence cible)
- vii) Effets de la modification génétique sur la biologie (par exemple, génotype, phénotype) du MVM-FG
- viii) Effets de la modification génétique sur l'agent pathogène, en termes de génotype et de phénotype, dans le MVM-FG
- ix) Effets de la structure génétique sur le gène forcé, y compris dans les espèces apparentées
- c) Caractéristiques des environnements récepteurs probables (y compris les interactions entre le MVM-FG et son environnement récepteur probable).
 - i) Caractéristiques géographiques, démographiques, entomologiques, saisonnières et climatiques de l'environnement récepteur probable
 - ii) Effets de l'environnement récepteur probable (par exemple, facteurs abiotiques) sur le MVM-FG
 - iii) Effets de la modification génétique sur les interactions avec les agents pathogènes cibles et non cibles

Moustiques :

Effets néfastes supposés des moustiques vivants modifiés issus du forçage génétique

Plusieurs publications ont déjà avancé l'hypothèse d'effets néfastes sur des objectifs généraux de protection (tels que l'environnement et la santé humaine et animale) associés à la dissémination intentionnelle des MVM-FG (par exemple, EFSA, 2013 ; NASEM, 2016 ; Roberts et al., 2017a ; James et al., 2018, 2020 ; Collins et al., 2019 ; CSS-ENSSER-VDW, 2019 ; Rode et al., 2019 ; Teem et al., 2019 ; Dolezel et al., 2020 ; Smets et Rüdelsheim, 2020 ; Then et al., 2020a,b ; EFSA, 2020 ; OMS, 2021b). Quelques-uns de ces effets néfastes pour la santé humaine et animale et pour l'environnement associés à la dissémination intentionnelle des MVM-FG sont résumés ci-dessous.

L'identification des effets néfastes est nécessairement hypothétique dans une certaine mesure, étant donné qu'aucune demande de MVM-FG n'a été soumise pour approbation réglementaire dans quelque juridiction que ce soit au niveau mondial en février 2024.

A. Les effets néfastes présumés sur la santé humaine et animale sont les suivants :

- a) Transmission accrue des maladies ;
 - i) Abondance accrue des moustiques vecteurs de maladies ;
 - ii) Capacité accrue de transmission de l'agent pathogène ou d'autres agents pathogènes transmis par des vecteurs, et donc prévalence d'autres maladies transmises par les moustiques ;
 - iii) Modification des comportements d'accouplement, de recherche d'hôtes ou d'alimentation, ou de l'aire de répartition géographique (tolérance plus large aux températures) des moustiques vecteurs de maladies ;
 - iv) Capacité réduite à contrôler l'espèce cible par des méthodes conventionnelles ;
- b) Potentiel accru d'évolution de la résistance dans l'organisme cible ;
 - i) Efficacité réduite du MVM-FG dans la ou les populations cibles ;
- c) Toxicité et/ou allergénicité accrues ;
 - i) Transmission de substances toxiques ou allergènes (liées aux composants d'un gène forcé), soit directement par morsure, soit indirectement par exposition à ces substances libérées dans l'environnement (par exemple, exposition accidentelle par inhalation ou ingestion) ; et
 - ii) Virulence accrue de l'agent pathogène en cas de modification de la population.

B. Les effets néfastes présumés sur l'environnement (biodiversité, réseaux alimentaires, écosystèmes et services écosystémiques) sont les suivants :

- a) Persistance et potentiel d'invasion accrus ;

- i) Avantage concurrentiel des MVM-FG par rapport au type sauvage, aboutissant à une persistance et une invasivité accrues, ainsi qu'au déplacement d'autres espèces de moustiques.
- b) Potentiel accru d'évolution de la résistance dans l'organisme cible ;
 - i) Réponses en matière de gestion à l'efficacité réduite du MVM-FG ;
- c) Potentiel accru de transfert vertical et horizontal de gènes ;
 - i) Propagation de la modification génétique d'intérêt à des organismes non cibles par le biais de transferts de gènes verticaux et horizontaux qui nuisent à l'ensemble de l'écosystème ;
- d) Toxicité accrue ;
 - i) Transmission de substances (liées aux composants d'un gène forcé) toxiques pour les organismes non cibles qui consomment le MVM-FG ;
- e) Effets indésirables liés à la suppression de l'organisme cible
 - i) Suppression de l'organisme cible qui sert de source de nourriture (par exemple, proie) pour les organismes non cibles (par exemple, prédateur) ;
 - ii) La suppression de l'organisme cible peut nuire aux organismes non cibles qui dépendent de l'espèce pour la fourniture de services écosystémiques (tels que la pollinisation, la lutte biologique, la décomposition) ;
 - iii) Invasion de la niche écologique libérée par la suppression de l'organisme cible par d'autres espèces de moustiques (remplacement de niche) ;
- f) Diminution de la qualité des eaux
 - i) Suppression de l'organisme cible, entraînant une réduction de la consommation d'algues par les larves, ce qui provoque une augmentation des niveaux d'algues et des toxines associées produites par l'efflorescence algale. Cela pourrait ensuite avoir des effets néfastes sur les organismes non cibles dans l'habitat aquatique et des effets défavorables sur la qualité de l'eau.
- g) Baisse de la diversité génétique dans les populations cibles.

Les effets néfastes présumés susmentionnés constituent des sujets de préoccupation à prendre en compte dans l'évaluation des risques. Tout effet néfaste sera identifié au cas par cas sur la base de l'approche de la formulation des problèmes et évalué dans le cadre du processus de caractérisation des risques (c'est-à-dire la vérification des hypothèses de risques). Des médiateurs environnementaux plus larges sont aussi connus pour avoir une incidence sur la capacité vectorielle et pourraient être pris en compte, dans le cadre de la conservation et de l'utilisation durable de la diversité biologique, en considérant la capacité du MVM-FG à se propager et à persister dans le temps et l'espace.

4.1.3. Conception de trajectoires néfastes possibles

Dans le processus d'évaluation des risques, il est important de définir des liens ou trajectoires clairs entre les OVM-FG et les effets néfastes potentiels, afin de privilégier la production d'informations qui seront utiles à la prise de décision. Sur la base des informations disponibles sur la biologie et l'écologie de l'espèce considérée, la conception et la stratégie de forçage génétique, les caractéristiques introduites, les utilisations envisagées de l'OVM-FG (l'échelle et la fréquence de la dissémination intentionnelle), les environnements récepteurs probables (couvrant les environnements récepteurs probables où l'OVM-FG sera disséminé) et les interactions entre ces variables, des trajectoires néfastes possibles¹³ sont élaborées dans le cadre du processus de formulation des problèmes. Les trajectoires néfastes servent de modèle conceptuel pour décrire comment la dissémination intentionnelle d'un OVM-FG pourrait nuire aux critères d'évaluation.

Une trajectoire néfaste décrit les étapes envisageables et nécessaires qui devraient se dérouler pour que la dissémination dans l'environnement d'un OVM-FG ait un effet néfaste sur le critère d'évaluation (OECD, 2023). En effet, une chaîne causale est nécessaire à l'apparition d'un danger. Une telle

¹³ Également appelé : trajectoire aboutissant à un résultat néfaste. Une trajectoire néfaste est une chaîne causale ou conditionnelle d'événements qui doivent se produire pour qu'un dommage ait lieu.

trajectoire peut résulter d'une simple chaîne linéaire d'événements ou d'une chaîne complexe ramifiée. Une évaluation des risques inclut généralement de nombreuses trajectoires (Connolly et al., 2021), parce que l'activité proposée peut affecter différents objectifs de protection et critères d'évaluation, et pourrait entraîner différents effets néfastes, ou parce qu'un danger particulier pourrait survenir de différentes manières, ou les deux à la fois. En outre, il peut y avoir plusieurs trajectoires interconnectées à prendre en considération, celles-ci pouvant partager certaines des mêmes étapes.

Lors de la planification de l'évaluation des risques, il est possible de postuler une ou plusieurs trajectoires néfastes pour chaque effet néfaste potentiel identifié pour un critère d'évaluation (OCDE, 2023). Différentes techniques peuvent être utilisées pour postuler des trajectoires néfastes (par ex., Wolt et al., 2010 ; Roberts et al., 2017a ; Hayes et al., 2018b ; Teem et al., 2019). La nature et la formalité de cet exercice, pouvant comprendre l'engagement des parties prenantes, peuvent refléter les priorités basées sur les politiques et les approches des autorités responsables. Lors de l'élaboration des trajectoires néfastes, les trajectoires néfastes potentielles doivent être systématiquement explorées à grande échelle. En principe, seules les trajectoires néfastes jugées plausibles sur la base des connaissances existantes et de l'avis des experts, et dont les conséquences sont au moins potentielles, devraient être prises en compte dans l'analyse. Cependant, si la validité ou les conséquences d'une trajectoire néfaste ne peuvent être définies de manière suffisante, il est possible d'intensifier des efforts pour prendre en compte les connaissances existantes et/ou de faire progresser cette trajectoire dans l'analyse. Il convient d'accorder une attention particulière à la nécessité de disposer de connaissances et d'expertises à la fois étendues et détaillées provenant de différentes disciplines pour l'identification des trajectoires néfastes potentielles.

Puisqu'il peut être difficile de concevoir de manière adéquate des trajectoires néfastes multiples et complexes sur une longue période, dans une zone étendue et/ou dans un environnement hétérogène, il est important que toutes les trajectoires potentielles soient signalées en toute transparence. En outre, une justification des raisons pour lesquelles les trajectoires néfastes potentielles ne sont pas considérées comme suffisamment plausibles et/ou conséquentes doit être communiquée en toute transparence.

Le principal objectif de l'approche portant sur la trajectoire néfaste consiste à cibler le processus d'évaluation des risques et à améliorer la transparence de l'évaluation des risques en rendant ces trajectoires explicites et donc susceptibles d'être comparées et de faire l'objet d'un examen indépendant. À cet effet, des schémas fonctionnels sont généralement utilisés pour représenter les trajectoires néfastes. Plusieurs auteurs (par exemple, Roberts et al., 2017a ; Teem et al., 2019 ; Romeis et al., 2020 ; Alcalay et al., 2021 ; Connolly et al., 2021 ; Kormos et al., 2023) ont fait état de trajectoires néfastes pertinentes associées à la dissémination intentionnelle d'OVM-FG (principalement des insectes) qui peuvent être prises en compte lors de l'élaboration de ces trajectoires. D'autres types de modèles conceptuels peuvent également être utiles, notamment les arbres de défaillance et les arbres d'événements (Hayes et al., 2018a,b ; Hosack et al., 2023). Les modèles conceptuels illustrés, tels que les schémas fonctionnels représentant les trajectoires néfastes, ont de nombreuses propriétés utiles qui vont au-delà de l'amélioration de la transparence. Ils sont relativement simples à construire, ce qui permet de développer plusieurs modèles et de recommander une approche pour faire face à l'incertitude profonde (section 4.2.7. « Incertitudes »), sans engagement excessif des ressources. En outre, ils n'exigent pas de compétences spécialisées pour être développés ou compris, et peuvent donc être utilisés pour associer les parties prenantes, qui peuvent présenter différents profils et formations, à l'évaluation des risques en recueillant leurs points de vue et convictions sur les critères d'évaluation pertinents et les trajectoires qui présentent un intérêt.

4.1.4. Formulation d'hypothèses sur les risques

Chaque étape d'une trajectoire néfaste permet de formuler des hypothèses sur les risques, qui peuvent ensuite être testées afin de caractériser les risques. Par exemple, si l'objectif de protection est la biodiversité, une hypothèse de risques peut évaluer comment des caractéristiques spécifiques de l'OVM-FG pourraient se répercuter sur différents critères d'évaluation liés à la biodiversité. Il pourrait être question d'évaluer les conséquences du déclin de l'abondance de l'OVM-FG sur les prédateurs, les espèces concurrentes ou les proies, ainsi que le remplacement potentiel de niches écologiques par d'autres organismes dans l'environnement récepteur potentiel probable.

En pratique, un premier examen minutieux des trajectoires néfastes permet généralement d'identifier les hypothèses de risques les plus décisives ou les plus faciles à vérifier, tout en réduisant l'incertitude au minimum. Une des caractéristiques particulièrement utiles de cette analyse est qu'elle permet de déterminer avec suffisamment de certitude si une étape critique est hautement improbable ou non. Si l'une des étapes de la trajectoire est très improbable, l'ensemble de la trajectoire néfaste est tout aussi improbable.

Dans certains cas, il se peut que les éléments de preuve disponibles ne soient pas suffisants pour démontrer que la trajectoire est bloquée à n'importe quelle étape. L'analyse de chaque étape de la trajectoire néfaste permettra d'évaluer la probabilité que chaque étape se produise, la gravité des résultats et le niveau d'incertitude associé, et donc un danger se réalisant par le biais de la trajectoire néfaste supposée. Dans certains cas, les preuves d'une série d'hypothèses de risques peuvent, ensemble, produire un faisceau de preuves indiquant le rejet ou l'acceptation de cette trajectoire, ou l'incertitude peut être si élevée qu'il n'est pas possible de tirer de conclusion fiable.

Il peut être nécessaire de réexaminer certaines trajectoires néfastes au cas par cas, car des trajectoires néfastes nouvelles ou modifiées peuvent être identifiées à mesure que la base de données scientifiques s'étoffe. Par conséquent, certaines trajectoires néfastes sont susceptibles d'être révisées et mises à jour périodiquement, en fonction du retour d'information des parties prenantes et de la communauté scientifique au sens large.

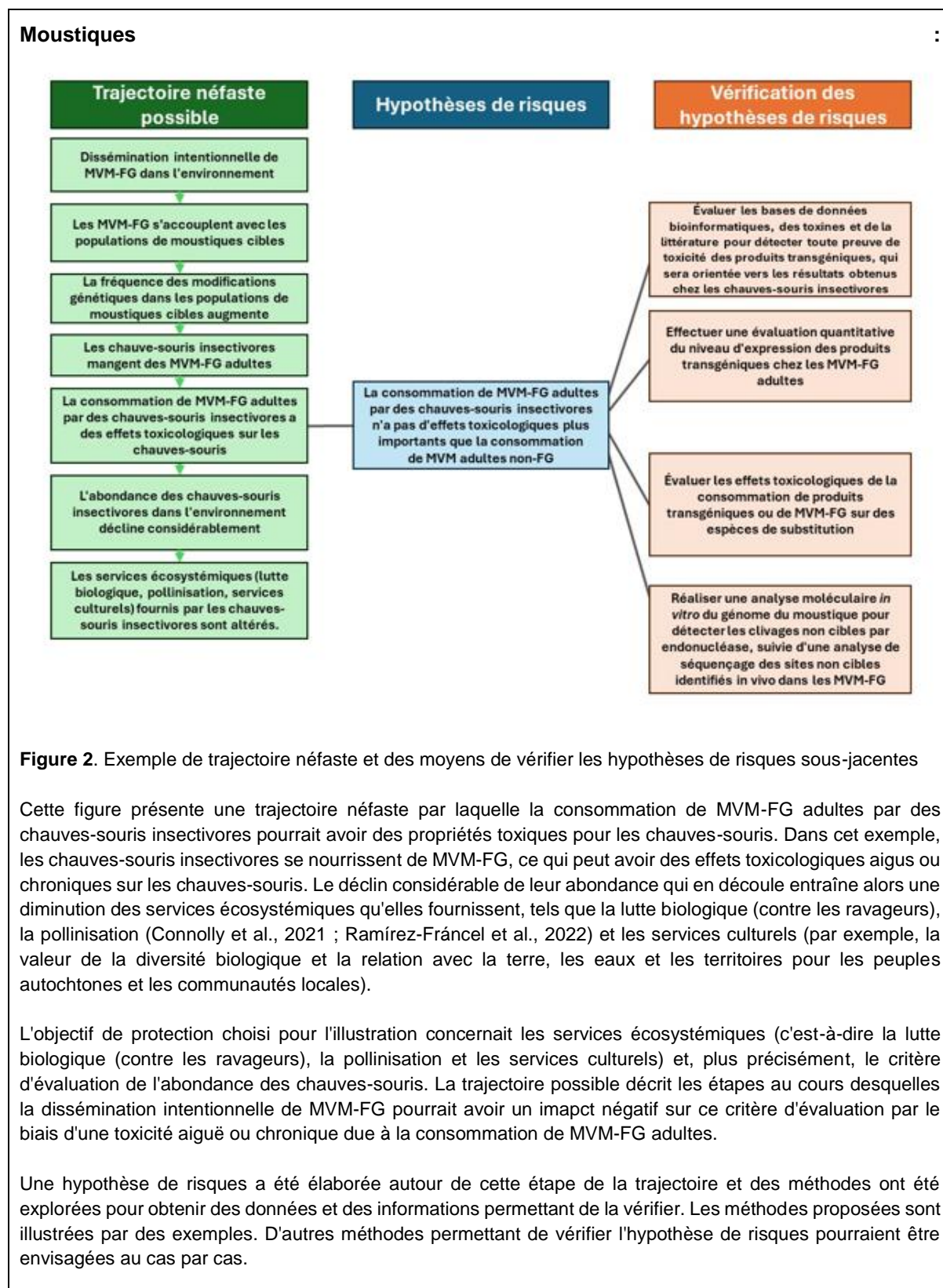


Figure 2. Exemple de trajectoire néfaste et des moyens de vérifier les hypothèses de risques sous-jacentes

Cette figure présente une trajectoire néfaste par laquelle la consommation de MVM-FG adultes par des chauve-souris insectivores pourrait avoir des propriétés toxiques pour les chauve-souris. Dans cet exemple, les chauve-souris insectivores se nourrissent de MVM-FG, ce qui peut avoir des effets toxicologiques aigus ou chroniques sur les chauve-souris. Le déclin considérable de leur abondance qui en découle entraîne alors une diminution des services écosystémiques qu'elles fournissent, tels que la lutte biologique (contre les ravageurs), la pollinisation (Connolly et al., 2021 ; Ramirez-Francel et al., 2022) et les services culturels (par exemple, la valeur de la diversité biologique et la relation avec la terre, les eaux et les territoires pour les peuples autochtones et les communautés locales).

L'objectif de protection choisi pour l'illustration concernait les services écosystémiques (c'est-à-dire la lutte biologique (contre les ravageurs), la pollinisation et les services culturels) et, plus précisément, le critère d'évaluation de l'abondance des chauve-souris. La trajectoire possible décrit les étapes au cours desquelles la dissémination intentionnelle de MVM-FG pourrait avoir un impact négatif sur ce critère d'évaluation par le biais d'une toxicité aiguë ou chronique due à la consommation de MVM-FG adultes.

Une hypothèse de risques a été élaborée autour de cette étape de la trajectoire et des méthodes ont été explorées pour obtenir des données et des informations permettant de la vérifier. Les méthodes proposées sont illustrées par des exemples. D'autres méthodes permettant de vérifier l'hypothèse de risques pourraient être envisagées au cas par cas.

Moustiques :
Exemples d'effets néfastes potentiels de moustiques vivants modifiés issus du forçage génétique

Les exemples illustrant certains effets néfastes potentiels sont présentés dans les rubriques A à C ci-dessous. Ces exemples ne sont pas exhaustifs et reflètent des éléments qui pourraient être pris en compte dans l'élaboration d'une trajectoire néfaste.

A. Effets néfastes potentiels sur la biodiversité et les services écosystémiques (remplacement de niche, compétition, transmission de maladies)

Interactions concurrentielles

En cas de suppression d'une population (qui peut éventuellement être partielle et conduire à des populations mixtes de type sauvage à long terme et de MVM-FG), lorsque la population de moustiques cible est en compétition avec une espèce non cible, sa niche, en particulier son habitat aquatique qui est une ressource limitant la vitesse des populations de moustiques, pourrait être occupée par une autre espèce non cible, dans un processus connu sous le nom d'expansion de niche ou de remplacement de niche (Connolly et al., 2021). Si l'espèce non cible est en situation de compétition ou de prédation, ou s'il s'agit d'une espèce qui fournit des services écosystémiques, cela pourrait entraîner une réduction de ces services écosystémiques. Si cette espèce non cible est un autre vecteur de maladie, cela pourrait conduire à une augmentation ou à une nouvelle transmission de la maladie. Le remplacement de niche d'une espèce d'*anophèle* par une autre a été observé dans un certain nombre de cas lorsque des mesures de lutte antivectorielle à base d'insecticides ont été appliquées (Qureshi et Connolly, 2021).

En cas de remplacement de population, le déclin de l'abondance de l'espèce pathogène dans les populations de moustiques cibles pourrait conduire à l'expansion de la niche ou au remplacement par des espèces pathogènes non cibles. Cela pourrait mener à une augmentation ou à une nouvelle transmission de la maladie.

Interactions avec les prédateurs

Lorsque les populations de moustiques cibles constituent une part importante du régime alimentaire d'un prédateur, en cas de suppression de la population si la quantité de proies disponibles est moindre, ou en cas de suppression et de modification de la population si le prédateur peut éviter de consommer les populations de moustiques cibles issus du forçage génétique, le prédateur verra ses niveaux de nutrition réduits par rapport à sa source prédominante habituelle. Cela pourrait aboutir à une consommation compensatoire par le prédateur et, par conséquent, à une abondance réduite des espèces non cibles qui contribuent à des services écosystémiques précieux, ce qui entraînerait une réduction des services écosystémiques (Connolly et al., 2021).

En ce qui concerne la suppression des populations, le déclin de l'abondance des populations de moustiques cibles pourrait également avoir des effets indirects sur l'abondance ou la densité des espèces non cibles de l'écosystème avec lesquelles elles partagent un prédateur, en raison d'une « compétition apparente (Holt and Bonsall, 2017) ». Dans ce cas, le prédateur consomme à la fois la population de moustiques cible et une autre espèce non cible qui a des effets néfastes sur la biodiversité. Le déclin de l'abondance de la population de moustiques cibles entraîne un déclin de l'abondance du prédateur en raison de la diminution de ses ressources alimentaires. Cette diminution du nombre de prédateurs s'accompagne également d'une augmentation de la densité des espèces non cibles, ce qui a pour conséquence d'accroître les effets néfastes sur la biodiversité.

L'exposition des prédateurs aux facteurs de suppression peut toutefois se produire lorsque ces facteurs ne parviennent pas à supprimer les populations de manière cohérente, par exemple en cas de dynamique de chasse, l'élimination locale entraînant des écarts dans les populations et des reprises de type sauvage pour combler les niches vides localisées (Champer et al., 2021).

B. Effets toxiques potentiels sur la qualité de l'eau ou la santé humaine

Les composants exprimés du forçage génétique ou les produits endogènes nouvellement exprimés dans les MVM-FG pourraient avoir des effets toxicologiques aigus ou chroniques sur les populations non cibles. Par exemple, un prédateur pourrait manger des MVM-FG qui ont des effets toxicologiques aigus ou chroniques sur cette espèce, ce qui réduirait son abondance, entraînant une réduction des services écosystémiques fournis par ce prédateur. Par ailleurs, l'accumulation de produits exprimés issus du forçage génétique pourrait entraîner une toxicité chez les détritivores, qui consomment des détritiques dans les habitats aquatiques des moustiques, ce qui aurait des effets néfastes sur la qualité de l'eau pour la flore et la faune aquatique. La mortalité accrue des larves ou des nymphes des MVM-FG dans les habitats aquatiques pourrait entraîner une accumulation de

détritus et une diminution de la qualité de l'eau pour d'autres espèces, y compris les êtres humains et d'autres animaux (Connolly et al., 2021).

Outre cette toxicité potentielle directe, des altérations imprévues du génome pourraient conduire à une production anormale de protéines (Tuladhar et al., 2019). Par ailleurs, les effets imprévus des machines d'édition du génome variant en fonction du bagage génétique, ils pourraient évoluer dans le temps et dans l'espace (Cancellieri et al., 2023), ce qui souligne la nécessité de prendre en compte les impacts sur la prochaine génération.

C. Augmentation potentielle de la transmission de maladies humaines et animales, soit en raison de la capacité vectorielle accrue, soit en raison de la dissémination compétitive d'autres espèces de moustiques vecteurs.

Le forçage génétique pourrait affecter directement la capacité vectorielle du MVM-FG en a) affectant sa compétence vectorielle pour un agent pathogène particulier, b) provoquant une augmentation du taux de piqûres du MVM-FG sur les hôtes mammifères, c) prolongeant la longévité des MVM-FG femelles ou d) diminuant la période d'incubation extrinsèque des MVM-FG.

L'impact escompté du forçage génétique sur les populations de moustiques cibles pourrait également avoir des effets néfastes dus à l'augmentation ou à une nouvelle transmission de maladies. Par exemple, dans le cas d'une suppression de population, les MVM-FG pourraient entraîner la dissémination compétitive d'une espèce non cible. Si ces espèces non cibles sont un autre vecteur de maladie, cela pourrait entraîner une augmentation ou une nouvelle transmission de la maladie. Le remplacement de niche d'une espèce d'anophèle par une autre a été observé dans un certain nombre de cas lorsque des mesures de lutte antivectorielle à base d'insecticides ont été appliquées (Qureshi et Connolly, 2021).

En cas de remplacement de population, le déclin de l'abondance des espèces pathogènes dans les populations de moustiques cibles pourrait conduire à l'expansion de la niche ou au remplacement par des espèces pathogènes non cibles. Cela pourrait mener à une augmentation ou à une nouvelle transmission de la maladie.

Flux génétique

Il existe deux mécanismes principaux de flux génétiques. Ceux-ci sont détaillés ci-dessous. D'autres mécanismes pourraient inclure, par exemple, la prédation, la compétition et l'altération des habitats.

Transfert vertical de gènes

Le transfert vertical de gènes désigne la transmission sexuelle de matériel génétique entre des populations génétiquement distinctes, y compris le déplacement de gènes d'une population vers d'autres populations de la même espèce ou d'autres espèces sexuellement compatibles. Certains moustiques (par exemple, la plupart des vecteurs du paludisme) appartiennent à des complexes d'espèces qui contiennent à la fois des espèces vectrices et non vectrices, dont certaines combinaisons sont capables de produire des hybrides interspécifiques fertiles, ce qui rend biologiquement possible le transfert vertical de gènes à des espèces apparentées (Connolly et al., 2023b).

Le transfert vertical de gènes est un processus naturel induit par la reproduction sexuelle, par lequel les (trans)gènes peuvent être transférés des parents à la progéniture. Bien que le transfert vertical de gènes ne soit pas un effet néfaste en soi, il pourrait servir de « voie d'exposition » conduisant à des effets néfastes potentiels. Par conséquent, l'évaluation des risques d'un MVM-FG comprendrait l'évaluation de la possibilité que le transfert de transgènes via le transfert vertical de gènes à des moustiques sexuellement compatibles entraîne des effets néfastes potentiels sur les humains, les animaux et l'environnement, par rapport au comparateur.

Une conséquence plausible de l'utilisation de certains MVM-FG dans les complexes d'espèces est la transmission des transgènes aux espèces apparentées vectrices et non vectrices. Selon la manière dont l'organisme cible et les objectifs de protection sont définis, les effets néfastes potentiels dus au transfert vertical de gènes peuvent différer sur tout le spectre d'un tel complexe. Ce point devrait faire l'objet d'un examen plus approfondi dans le cadre de l'évaluation des risques (Connolly et al., 2023b).

Transfert horizontal de gènes

Outre le transfert vertical de gènes, le matériel génétique peut également être transféré naturellement d'une espèce à l'autre (Houck et al., 1991) par le biais d'un phénomène appelé transfert horizontal de gènes, ce qui rend son examen pertinent dans le cas des OVM-FG (Courtier-Orgogozo et al., 2018).

4.1.5. Participation et engagement des parties prenantes

Les nouvelles technologies, telles que le forçage génétique, sont susceptibles de soulever de nouvelles questions, attentes et préoccupations parmi les parties prenantes, les peuples autochtones et les communautés locales, dont les connaissances traditionnelles, l'innovation, les pratiques, les moyens de subsistance et l'utilisation des terres et des eaux peuvent être affectés par la technologie. Par conséquent, les évaluateurs de risques doivent prévoir et planifier un processus d'engagement renforcé afin de s'assurer que l'évaluation des risques a une portée adéquate et qu'elle bénéficie d'une large contribution de la part des parties prenantes¹⁴.

La perception par une partie prenante donnée du risque lié à la dissémination intentionnelle d'un OVM-FG peut également dépendre de la relation personnelle et culturelle de cette partie prenante avec l'environnement, par exemple, si l'environnement est une ressource à utiliser ou à gérer (Hartley et al, 2023).

La participation active des parties prenantes, y compris les consultations et l'engagement, à la formulation des problèmes (notamment l'identification des objectifs de protection pertinents pour le cas spécifique et les critères d'évaluation) peut améliorer la valeur de l'évaluation des risques, car elle peut contribuer à garantir que le processus est pertinent et contribue aux décisions environnementales qui les concernent (NASEM, 2016).

L'expérience acquise lors des consultations entre les développeurs et/ou les demandeurs potentiels et les organes d'évaluation des risques a montré que cela pouvait être utile pour encadrer la formulation des problèmes en clarifiant les objectifs politiques (y compris les objectifs de protection), les critères de prise de décision et les exigences en matière d'information, en donnant des conseils sur la conception des études et en naviguant dans le processus réglementaire. Étant donné que l'évaluation des risques porte sur une technologie évolutive, il convient, dès le début du processus d'engagement, d'élaborer et de diffuser des documents explicatifs afin de s'assurer que les parties prenantes, les peuples autochtones et les communautés locales ont une connaissance suffisante de la technologie, de ses risques potentiels et de son fonctionnement dans l'environnement.

Les organismes de contrôle et/ou les autres représentants du gouvernement doivent utiliser une vaste panoplie de méthodes d'engagement et de médias appropriés pour veiller à ce que les informations soient mises à la disposition des parties prenantes intéressées, des peuples autochtones, des communautés locales et d'autres groupes, d'une manière qui soit suffisante, précise, facile à comprendre, accessible et culturellement appropriée (Kokotovich et al., 2022).

¹⁴ Directives sur l'évaluation des risques liés aux organismes vivants modifiés et surveillance dans le contexte de l'évaluation des risques, UNEP/CBD/BS/COP-MOP/8/8/Add.1., 14 septembre 2016. www.cbd.int/doc/meetings/bs/mop-08/official/bs-mop-08-08-add1-fr.pdf.

4.2. Vérification des hypothèses de risques aux fins de caractérisation du ou des risques globaux

Avec la vérification des hypothèses de risques, l'évaluation des risques passe de la formulation des problèmes à la caractérisation des risques afin d'estimer le risque global posé par l'OVM-FG sur la base de l'évaluation de la probabilité et des conséquences de l'apparition d'effets néfastes identifiés. Cet objectif est atteint grâce à la vérification des hypothèses de risques des trajectoires néfastes possibles, qui permettent de caractériser et d'analyser les effets néfastes potentiels, leur probabilité et leurs conséquences, et de les combiner sous forme d'estimation du risque global, en tenant compte de toute incertitude pertinente identifiée à chacune des étapes de la trajectoire néfaste possible et de la manière dont elle pourrait affecter l'estimation du risque global de l'OVM-FG. On utilise généralement des matrices, des indices ou des modèles de risque à cet effet (voir le tableau 4 ci-dessous).

La probabilité doit être exprimée de manière quantitative, par exemple sous forme de pourcentage, ou, si cela n'est pas possible, de manière qualitative. Par exemple, les termes qualitatifs peuvent inclure « très probable », « probable », « improbable » et « très improbable ». L'évaluation des conséquences des effets néfastes potentiels peut être exprimée de manière qualitative ou quantitative. Par exemple, des termes qualitatifs tels que « majeur », « intermédiaire », « mineur » ou « marginal » peuvent être utilisés.

La caractérisation du risque peut également être exprimée de manière quantitative ou, si cela n'est pas possible, de manière qualitative. Des termes qualitatifs tels que « élevé », « modéré », « faible », « négligeable » peuvent être utilisés s'ils sont définis en détail avec les incertitudes associées à l'évaluation des risques (Mastrandrea et al., 2011 ; Spiegelhalter et Hauke, 2011). La description de la caractérisation des risques doit toujours inclure les hypothèses de certains scénarios ou fournir une série d'estimations au lieu d'un chiffre unique ou d'une valeur ordinale qui a été utilisée pour caractériser le risque global d'un OVM-FG.

Tableau 4

Exemple de matrice des risques utilisée pour estimer le niveau de risque

		ÉVALUATION DES CONSÉQUENCES			
		Marginal	Mineur	Intermédiaire	Majeur
ÉVALUATION DE LA PROBABILITÉ	Très probable	Faible	Modéré	Élevé	Élevé
	Probable	Faible	Faible	Modéré	Élevé
	Improbable	Négligeable	Faible	Modéré	Modéré
	Très improbable	Négligeable	Négligeable	Faible	Modéré
NIVEAU DE RISQUE					

Certaines hypothèses de risques, bien que pertinentes pour les objectifs de protection et les critères d'évaluation définis, peuvent être difficiles à vérifier, ou les vérifications effectuées sur la base des informations disponibles peuvent ne pas produire la fiabilité souhaitée en ce qui concerne la probabilité d'une étape particulière d'une trajectoire néfaste. Dans le cadre de l'évaluation des risques, cette incertitude peut être abordée et réduite par une approche itérative et par des essais à plusieurs niveaux, par la prise en compte de plusieurs sources de données (y compris les prévisions de la modélisation) dans le cadre d'une approche fondée sur la valeur probante des données, et/ou par la réalisation de nouvelles études (NASEM, 2016 ; Hayes et al., 2018b ; James et al., 2018 ; EFSA, 2020 ; Romeis et al., 2020 ; OMS, 2021b). En général, les gestionnaires de risques et les décideurs doivent encore faire face à un certain degré d'incertitude.

4.2.1. Sources et qualité de l'information

La vérification des hypothèses de risques s'appuie sur des informations provenant de diverses sources, y compris, mais sans s'y limiter, des informations existantes, des évaluations de risque antérieures, des informations soumises dans les demandes par les développeurs, des documents examinés par les pairs, des modélisations, de nouvelles recherches empiriques, des avis d'experts, des peuples autochtones et des communautés locales, des connaissances autochtones et traditionnelles, des innovations et des pratiques, ou toute combinaison de ces éléments. Les informations requises pour vérifier les hypothèses de risques sont susceptibles d'être spécifiques à des espèces, des caractéristiques et/ou des environnements différents, et elles varieront en fonction de l'hypothèse de risques et des critères de mesure.

La fiabilité des données repose sur les méthodes d'obtention des informations, en particulier sur l'aptitude des méthodes expérimentales à fournir des résultats clairs et plausibles. Des informations fiables peuvent être obtenues grâce à l'utilisation de normes et de lignes directrices d'essai internationalement reconnues. Les données examinées par les pairs peuvent également constituer une source d'information fiable. Il est donc important de déterminer le risque de biais, c'est-à-dire la probabilité que les caractéristiques de la conception ou de la conduite de l'étude donnent des résultats trompeurs. L'introduction de biais dans les études peut découler d'insuffisances méthodologiques visant à prévenir les biais liés à des intérêts particuliers tels que les intérêts financiers, les intérêts universitaires, l'influence de l'industrie et des groupes d'intérêt, ou d'autres biais liés à la production des données.

La pertinence concerne la capacité des informations à vérifier les hypothèses de risques, et donc la mesure dans laquelle les informations et/ou les vérifications conviennent à une identification particulière des dangers ou à une caractérisation spécifique des risques. Les informations sont considérées comme pertinentes si elles sont liées aux objectifs de protection, aux critères d'évaluation et à l'identification et à l'évaluation des effets néfastes potentiels de l'OVM-FG. Les informations jugées pertinentes pour l'évaluation des risques varient d'un cas à l'autre en fonction de l'organisme modifié, du caractère, de la nature de la modification de l'OVM-FG, de l'utilisation prévue, de l'environnement récepteur prévu et/ou de l'ampleur et de la durée de l'introduction dans l'environnement.

Dans certains cadres réglementaires, les critères d'évaluation de la qualité de l'information scientifique sont définis dans des politiques élaborées par les autorités compétentes. En outre, les évaluateurs de risques apporteront leur expertise professionnelle et seront capables de déterminer la qualité et la pertinence des informations en utilisant leur propre expérience et/ou celle d'experts scientifiques reconnus, conformément aux politiques nationales.

Si des données pertinentes et fiables sont suffisantes pour vérifier les hypothèses de risques, l'évaluateur de risques peut conclure que des données adéquates sont disponibles pour mener à bien l'évaluation des risques. Les données peuvent être jugées adéquates si elles conviennent techniquement pour être incluses dans l'analyse et permettent de vérifier les hypothèses avec la certitude souhaitée. Si des données supplémentaires sont nécessaires, parce que les données existantes ne corroborent pas suffisamment les hypothèses du risque identifié ou les rejettent, les mêmes critères que ceux utilisés pour évaluer les données existantes peuvent être utilisés pour concevoir de nouvelles études (Raybould, 2020).

Les informations extraites d'études expérimentales qui ne sont pas directement applicables, qui ne sont pas totalement concluantes ou qui sont moins fiables peuvent parfois être utiles en tant qu'éléments probants dans le cadre d'une approche fondée sur les éléments probants qui peut contribuer à la compréhension du risque.

Une condition préalable à l'évaluation des preuves est que l'information soit communiquée de manière suffisamment détaillée et transparente.

4.2.2. Modélisation

Les modèles joueront probablement un rôle important dans l'évaluation des OVM-FG, car ils peuvent être utilisés pour prévoir les effets d'OVM-FG spécifiques en laboratoire et hors laboratoire, et à des échelles spatio-temporelles qui sont trop grandes pour être étudiées empiriquement avant leur dissémination intentionnelle (Golnar et al., 2021). Les informations recueillies lors d'une étape d'une stratégie de dissémination progressive peuvent être utilisées par les modélisateurs pour prévoir les résultats de l'étape suivante et contribuer ainsi à orienter les études expérimentales et les stratégies de surveillance dans le cadre d'un processus itératif de collecte de données et de prédiction de modèles fondés sur des données (Restif et autres, 2012). L'utilisation des résultats observés à une étape (par exemple, dans un laboratoire physiquement confiné) pour prédire les résultats de l'étape suivante (par exemple, un essai sur le terrain à petite échelle) introduit inévitablement une incertitude qui doit être reconnue et, dans la mesure du possible, prise en compte (Ickowicz et al., 2021).

Dans l'évaluation des risques liés aux OVM-FG, la modélisation permet de relever les défis liés à l'évaluation des changements évolutifs à long terme, à leurs conséquences potentielles dans l'organisme cible, y compris dans des contextes génétiques différents, et à la prévision des effets hors cible dans les populations sauvages.

Les modèles peuvent contribuer à lever l'incertitude en mettant en évidence la manière dont différentes structures de modèles, ou la variation des paramètres de modèles, influencent les prévisions de risques, et ainsi délimiter les facteurs de résultats (in)acceptables pour des critères d'évaluation spécifiques. Les modèles peuvent permettre à l'analyste : 1) d'identifier les paramètres qui ont le plus d'influence sur la persistance, la propagation et les effets du forçage génétique ; 2) de vérifier et d'affiner les hypothèses de risques ; 3) de simuler les résultats dans le cadre de différents scénarios futurs, afin de faciliter l'anticipation des effets à long terme sur l'évolution et l'écosystème. De cette manière, les modèles peuvent être utilisés pour prédire le comportement des OVM-FG et les risques qu'ils présentent, guider les efforts de surveillance environnementale après la dissémination et contribuer aux éléments de preuve dans le cadre d'une évaluation des risques (EFSA, 2020 ; Golnar et al., 2021 ; OMS, 2021b).

L'une des principales contributions de la modélisation est sa capacité à prédire la dynamique des populations d'OVM-FG sur le terrain (Eckhoff et al., 2017 ; North et al., 2019 ; North et al., 2020 ;

Sanchez et al., 2020b ; Beeton et al., 2022) et à relever certains des défis posés par les effets évolutifs potentiels dans les organismes cibles (Morozov, 2013). En tenant compte de paramètres tels que les taux de reproduction, les schémas de dispersion et les interactions génétiques, les modèles peuvent fournir des indications sur la propagation et la persistance de l'OVM-FG au sein des populations et des environnements cibles. En outre, la modélisation pourrait permettre d'évaluer les impacts écologiques et évolutifs potentiels. En simulant les interactions entre l'OVM-FG et les espèces non cibles, ainsi que les perturbations potentielles des écosystèmes, les modèles peuvent quantifier les risques et les incertitudes associés à ces impacts potentiels (Golnar et al., 2021). Par ailleurs, grâce à des simulations intégrant diverses approches d'intervention, telles que différents mécanismes de forçage génétique ou des variations de paramètres, les modèles permettent d'identifier des stratégies optimales susceptibles de réduire les risques au minimum tout en tenant compte de l'efficacité du système de forçage génétique (Connolly et al., 2021 ; Zapletal et al., 2020 ; Devos et al., 2022b). Ces informations pourraient alors appuyer les processus décisionnels et contribuer à l'élaboration de plans de gestion des risques.

Lors de la modélisation de la propagation d'un OVM-FG, il convient de veiller à inclure, au cas par cas, tous les processus écologiques pertinents. Des prévisions de modèles réalistes peuvent nécessiter l'intégration d'une série de considérations écologiques telles que le confinement par interaction avec d'autres espèces, la migration sur de longues distances, l'hétérogénéité des habitats dans l'espace, la complexité de l'accouplement, l'estivation et la structure de la population locale (Frieß et al., 2023 ; Combs et al., 2023 ; Kim et al., 2023 ; Olejarz et Nowack, 2024 ; Verma et al., 2023). En outre, jusqu'à présent, la plupart des modèles se sont plutôt concentrés sur la propagation des différents OVM-FG afin d'évaluer et de prédire l'efficacité du forçage génétique, que sur la manière dont l'OVM-FG affecte l'environnement. Une modélisation supplémentaire pourrait donc s'avérer nécessaire pour prévoir la dynamique des populations de la biodiversité potentiellement affectée par l'OVM-FG (Frieß et al., 2023). Pour de plus amples informations, voir l'annexe I.

Les modèles s'appuient sur des hypothèses pour simplifier les systèmes du monde réel afin d'aider à comprendre et à prédire les résultats dans des situations qui, autrement, seraient extrêmement complexes. Ces hypothèses, ainsi que l'utilisation de valeurs de paramètres inappropriées, peuvent limiter la capacité du modèle à prédire avec précision les résultats ou à recréer l'ensemble des schémas de comportement des composants individuels d'un système. La précision des prédictions du modèle peut être testée en les comparant à des données indépendantes, c'est-à-dire des résultats observés qui n'ont pas été utilisés pour former ou paramétrer le modèle. Il est important que les hypothèses utilisées pour guider la structure du modèle et les valeurs de ses paramètres soient clairement documentées afin que les utilisateurs puissent évaluer ses limites et les circonstances dans lesquelles le modèle peut ou ne peut pas être adapté à l'objectif visé. Une approche interdisciplinaire, incluant une formation mathématique ou statistique, peut toutefois être nécessaire pour apprécier pleinement les limites ou l'utilité d'un modèle. Les utilisateurs doivent également savoir que l'exécution de certains types de modèles peut nécessiter d'importantes ressources informatiques, ce qui peut limiter leur application dans certaines circonstances, telles que l'aide à la prise de décision en temps réel.

4.2.3. Comparateurs

Pour vérifier l'hypothèse de risque, on utilise souvent une approche comparative, dans laquelle le niveau de risque est estimé par comparaison, le plus souvent par rapport à un équivalent non-OVM ou à un organisme parental qui a des antécédents d'utilisation (sûre) pour l'homme et/ou les animaux et/ou qui est courant dans l'environnement. L'approche comparative vise à identifier les changements phénotypiques et génotypiques susceptibles d'entraîner des effets néfastes potentiels, ainsi que des changements dans la nature et les niveaux de risque associés à l'OVM. Les différences identifiées entre un OVM particulier et un comparateur constituent un point de départ pour déterminer si la dissémination intentionnelle de l'OVM peut avoir des effets défavorables potentiels sur l'environnement. Lorsqu'une différence pertinente est identifiée entre l'OVM et un comparateur, elle est évaluée afin de déterminer si elle est significative et si elle a une pertinence biologique au regard des objectifs de protection.

Le choix des comparateurs peut avoir des conséquences importantes quant à la pertinence, à l'interprétation et aux conclusions du processus d'évaluation des risques. Les comparateurs doivent donc être sélectionnés en fonction de leur capacité à fournir des informations cohérentes et pertinentes pour l'évaluation des risques. En règle générale, l'OVM est comparé à un organisme non-OVM dont le génotype est aussi proche que possible de celui de l'OVM. Cependant, il n'existe pas de concept unique de comparateur approprié qui soit accepté au niveau international (OCDE, 2023). Dans certains cas, lorsque le cadre réglementaire le permet, un comparateur approprié peut être un autre OVM. En outre, plusieurs comparateurs peuvent être utilisés dans une évaluation des risques. Pour une dissémination intentionnelle donnée d'un OVM-FG, il peut y avoir une gamme de comparateurs pertinents (tels que l'OVM non-FG de la même espèce avec un bagage génétique aussi proche que possible et pertinent de celui de l'OVM-FG, l'organisme cible, ou d'autres vecteurs de maladies/systèmes de lutte contre les ravageurs) pour étayer une évaluation des risques et contextualiser les risques.

Moustiques :

Choix des comparateurs pour les moustiques vivants modifiés issus du forçage génétique

La lignée/souche de moustique utilisée comme organisme récepteur pour la transformation peut servir de comparateur pour l'évaluation des risques concernant le forçage génétique chez les moustiques anophèles. Lorsque des passages successifs sont utilisés pour développer une souche de MVM-FG, la souche de MV parentale peut être utilisée comme comparateur supplémentaire (Connolly et al., 2021).

Au fur et à mesure que les technologies de modification génétique continuent de progresser et que la gamme d'organismes soumis à des modifications génétiques s'élargit, les évaluateurs de risques devraient envisager la nécessité d'élargir leur concept de ce qui constitue un comparateur utile pour l'évaluation des risques. Jusqu'à présent, l'accent a été mis sur les organismes de comparaison, mais des activités de comparaison peuvent également s'avérer nécessaires. Par exemple, les MVM-FG conçus pour lutter contre le paludisme ont des modes d'action qui n'ont pas de comparateurs exacts en dehors du domaine de la modification génétique, comme la suppression ou le remplacement d'espèces.

Cependant, il existe des activités comparables, telles que les applications d'insecticides à grande échelle, le lâcher de moustiques infectés par Wolbachia et autolimitatifs, ou le lâcher d'une espèce prédatrice, qui peuvent fournir des informations cohérentes et pertinentes aux fins du processus d'évaluation des risques des MVM-FG et qui pourraient être prises en considération par les évaluateurs des risques. Ces comparateurs peuvent fournir des informations sur les effets des objectifs visés en matière de suppression ou de modification des populations. Toutefois, l'utilisation de ces comparateurs présente des limites en ce qui concerne la prise en compte des effets non intentionnels. Par exemple, l'application de pesticides peut fournir des informations sur les effets de la réduction de la population, mais pas sur le risque d'exposition des organismes non-cibles aux gènes de suppression. De même, les applications de Wolbachia peuvent fournir certaines informations pertinentes, mais leur

Différents comparateurs peuvent être utiles pour les différentes propriétés d'un OVM-FG. Il peut donc s'avérer nécessaire de mettre davantage l'accent sur l'objectif des études d'évaluation des risques et des comparaisons lors de la sélection des comparateurs pertinents. Étant donné que certains OVM-FG fonctionneront au niveau de l'écosystème, il peut être nécessaire d'élargir la définition du comparateur, en passant des paramètres qui prennent uniquement en compte les changements génétiques et phénotypiques à ceux qui peuvent être indicatifs d'impacts potentiellement nocifs sur l'écosystème. Au niveau de la population et du système, plusieurs comparateurs peuvent être nécessaires pour permettre des comparaisons solides entre une série de facteurs qui ne sont pas suffisamment couverts par un seul comparateur (EFSA, 2022).

Le choix des comparateurs dépendra de l'hypothèse de risque à tester et d'autres facteurs, tels que la disponibilité de comparateurs appropriés et les exigences réglementaires spécifiques (OCDE, 2023). Dans le cas d'OVM-FG ciblant des espèces non domestiques ou sauvages, il se peut que les informations disponibles sur les comparateurs potentiels soient limitées. En outre, des décennies d'expérience et de recherche sur les espèces envahissantes et les agents de lutte biologique ont permis de mieux comprendre la complexité, la dynamique et les effets que peuvent avoir les nouveaux organismes dans les écosystèmes, ainsi que le caractère souvent peu prévisible de ces effets.

Il est important de noter que des solutions autres que l'approche comparative peuvent s'avérer nécessaires dans le cas d'OVM-FG, lorsqu'il n'existe pas de comparateurs appropriés. Dans de telles situations, la caractérisation d'un OVM-FG peut être similaire à celle effectuée pour les espèces exotiques, où l'organisme entier est considéré comme un nouveau génotype dans l'environnement récepteur.

pertinence est limitée si l'on tient compte du fait que Wolbachia est une approche à seuil élevé. En outre, elles ne permettent pas d'évaluer des questions telles que le risque d'évolution des agents pathogènes en réponse à une campagne de modification de la population. Ces comparateurs ne sont pas non plus pertinents pour l'évaluation des effets de la prochaine génération de technologies de forçage génétique et des réponses évolutives potentielles après la dissémination.

En fonction du résultat escompté de l'application de la méthode des MVM-FG et de l'objectif de la comparaison, les comparateurs pertinents peuvent inclure : 1) le MVM (sans gènes forcés) de la même espèce avec un bagage génétique aussi proche que possible de celui du MVM-FG ; 2) l'organisme cible (non modifié) ; et 3) d'autres systèmes de lutte contre les vecteurs de maladies/les ravageurs (par exemple, des méthodes de lutte génétique spécifiques à l'espèce impliquant la libération d'insectes, des insecticides, des moustiquaires imprégnées d'insecticide) afin de permettre des comparaisons à la fois au niveau de l'organisme et au niveau des systèmes (de gestion).

La sélection des comparateurs peut nécessiter de prendre en compte les questions relatives aux descendants des MVM-FG et d'inclure des comparaisons avec les hétérozygotes et les homozygotes de la MVM-FG, le cas échéant.

Moustiques :**Essais par étapes**

L'approche des essais par étapes peut laisser planer une certaine incertitude avant les essais en plein champ ou la mise en œuvre sur le terrain de certains OVM, y compris certains MVM-FG, car il peut être difficile de collecter des données à partir de systèmes expérimentaux qui seraient pleinement applicables aux conditions de terrain. La modélisation mathématique peut contribuer à combler ce manque de données. Il pourrait en outre s'avérer nécessaire d'utiliser davantage de modèles pour tenir compte de la longue échelle temporelle et de la vaste échelle spatiale des applications spécifiques des MVM-FG, ainsi que de procéder à un suivi.

Le Cadre de l'OMS (OMS, 2021b, section 1.5 ; voir également l'annexe III du présent document) préconise une approche d'essai par étapes pour les MVM :

- a) Phase 1 : Études de laboratoires à petite échelle pour tester l'efficacité et l'innocuité, suivies d'essais dans des élevages de plus grande taille en milieu fermé ;
- b) Phase 2 : Essais sur le terrain en milieu physiquement, écologiquement ou génétiquement confiné, ou disséminations isolées à petite échelle ;
- c) Phase 3 : Libérations échelonnées en milieu ouvert ; et
- d) Phase 4 : Surveillance après mise en œuvre.

L'OMS reconnaît que les caractéristiques de persistance et de propagation des MVM autonomes, non localisés et à faible seuil pourraient compliquer la distinction de la transition spécifique entre les phases 2 et 4 (OMS 2021b, section 1.5.1). En outre, pour les MVM autonomes, non localisés et à faible seuil, l'OMS ne considère pas que la phase 2 d'essais en semi-champ soit une étape requise dans la voie de développement (OMS, 2021b, section 3.8.2). Cela signifie que les données obtenues lors de la phase 1 ou 2 deviennent un facteur déterminant dans la décision de procéder à des essais sur le terrain ou à la dissémination (OMS, 2021b, section 3). L'OMS recommande que les premières disséminations à petite échelle de MVM-FG se concentrent sur l'évaluation de la fonction biologique et des activités des MVM-FG, y compris leurs effets potentiels sur les moustiques indigènes et l'écosystème local. Tout en notant qu'un confinement écologique absolu ne peut être garanti pour les MVM, elle conseille que les premières disséminations à petite échelle visent un certain niveau d'isolement. (OMS, 2021b, section 1.5.1).

La collecte de données pertinentes sur les gènes forcés autonomes et à faible seuil (indépendants) dans le cadre d'essais de dissémination en milieu ouvert peut s'avérer difficile en raison de leur nature non limitée dans l'espace et dans le temps et de l'impossibilité de les rappeler. Étant donné que les gènes forcés autonomes sont conçus pour un contrôle étendu et durable, la restriction spatiale et/ou temporelle de leur propagation ne serait pas nécessairement conforme au résultat escompté de leur dissémination intentionnelle. Par conséquent, l'utilité d'essais préalables sur le terrain d'une souche autolimitative apparentée peut être considérée comme une étape intermédiaire pour réduire les incertitudes dans l'évaluation des risques (par exemple, Benedict et Robinson, 2003 ; James et autres, 2018). Les systèmes de gènes forcés autolimitatifs peuvent permettre une propagation localisée et limitée dans le temps de la modification génétique en question, à l'instar d'autres approches autolimitatives pour la lutte contre les vecteurs de maladies/les ravageurs.

4.2.4. Essais à plusieurs niveaux

Les essais à plusieurs niveaux consistent d'abord à vérifier des hypothèses de risque conservatrices (dans lesquelles la probabilité de détecter des dangers est élevée) et à ne passer à des essais plus réalistes que si les valeurs seuils sont dépassées (Romeis et al., 2008 ; Sanvido et al., 2012). Selon l'approche par niveaux, les informations collectées aux niveaux inférieurs orientent l'étendue et la nature de toute expérimentation menée aux niveaux supérieurs : les dangers sont évalués à différents niveaux qui vont des conditions du scénario d'exposition le plus défavorable, encadrées dans des environnements de laboratoire hautement contrôlés, à des scénarios plus réalistes dans des conditions de terrain ou de semi-terrain. Le passage à des expériences à plus grande échelle dans les niveaux supérieurs vise à fournir des estimations de plus en plus précises de l'exposition. À chaque niveau, toutes les informations pertinentes sont rassemblées afin de déterminer s'il existe suffisamment de preuves pour conclure l'évaluation des risques à ce niveau. La conclusion ne peut être tirée que si une incertitude résiduelle a

été définie ; dans le cas contraire, des investigations supplémentaires sont menées pour obtenir des informations complémentaires à un ou plusieurs niveaux supérieurs. Si des dangers sont détectés lors d'essais à un premier niveau ou si des incertitudes inacceptables concernant des dangers potentiels subsistent, des informations supplémentaires sont nécessaires pour confirmer si l'effet observé peut encore être détecté à des taux et des voies d'exposition plus réalistes (Devos et al., 2019).

4.2.5. Limites des inquiétudes

Une progression complète et cohérente d'un niveau à l'autre nécessite la définition de seuils de préoccupation qui donnent lieu soit à des études supplémentaires (si l'évaluation initiale indique un risque), soit à la décision d'arrêter les essais ultérieurs (Raybould, 2011).) au début de l'évaluation des risques. Elles ne sont fixées avec précision (quantitativement) que si une évaluation prudente indique des risques. Les limites de préoccupation sont directement liées au fait que les études sont réalisées en laboratoire ou sur le terrain. Pour les études en laboratoire, les limites de préoccupation sont des valeurs de déclenchement prudentes (c'est-à-dire des valeurs faibles) qui, si elles sont dépassées, indiquent un risque et la nécessité de procéder à des évaluations de l'exposition et de déterminer les effets à l'échelle du terrain (Raybould, 2011). Pour les études sur le terrain, la limite inférieure sera généralement définie par un effet de seuil, c'est-à-dire l'effet le plus faible pouvant causer des dommages à l'environnement (Perry et autres, 2009). Il est essentiel de connaître à l'avance l'ampleur de l'effet à déterminer, car cette information permet d'évaluer la capacité de l'étude à détecter les dommages. Les limites de préoccupation sont estimées à partir des données de la littérature, de la modélisation et des connaissances existantes (Perry et autres, 2009 ; Dolezel et autres, 2017, 2018).

4.2.6. Force probante

L'approche fondée sur la force probante des données peut être définie comme un processus dans lequel les informations sont intégrées pour déterminer dans quelle mesure les réponses possibles à une question bénéficient d'un appui relatif (EFSA, 2017). Concrètement, il s'agit d'utiliser une combinaison d'informations provenant de plusieurs sources indépendantes afin de fournir des preuves suffisantes pour répondre à une exigence en matière d'information. Cette approche est utile lorsque : 1) les informations provenant d'un seul élément de preuve ne sont pas suffisantes pour répondre à un besoin d'information ; et 2) des études individuelles utilisant des méthodologies similaires fournissent des conclusions différentes ou contradictoires. Le poids accordé aux preuves disponibles dépend de facteurs tels que la qualité des données, la cohérence des résultats, l'incertitude et la variabilité épistémiques, la nature et la gravité des effets et la pertinence des informations. L'approche fondée sur la force probante des données requiert l'utilisation d'un jugement scientifique et il est donc essentiel de fournir une documentation adéquate et fiable.

4.2.7. Incertitudes

L'incertitude est un élément inhérent à l'analyse scientifique et à l'évaluation des risques, et elle est particulièrement importante dans l'évaluation des risques impliquant des technologies, telles que les applications des OVM. La proposition de dissémination intentionnelle d'OVM-FG est susceptible de soulever des questions d'incertitude et d'imprévisibilité, y compris des questions concernant leurs effets involontaires potentiels sur la biodiversité. Par conséquent, la prudence et une évaluation de l'incertitude sont impératives pour une évaluation des risques efficace des OVM-FG (Devos et al., 2021b ; Connolly et al., 2022 ; Rabitz et al., 2022).

L'incertitude dans l'évaluation des risques provient du langage, des données d'entrée, des modèles et des paramètres de l'évaluation. Elle peut également survenir dans le contexte du problème et dans les

valeurs, les intentions et le comportement des êtres humains. Les évaluateurs de risques peuvent être confrontés à trois types d'incertitude :

- a) L'incertitude linguistique : l'incertitude créée par un langage délibérément ou involontairement imprécis ;
- b) L'incertitude épistémique : l'incertitude liée à une connaissance imparfaite de quelque chose qui est en principe connaissable, et donc en principe réductible par des recherches et des observations supplémentaires ;
- c) La variabilité : l'incertitude liée au hasard qui est souvent associée à la diversité ou à l'hétérogénéité inhérente à une population dans l'espace et dans le temps.

Chaque incertitude identifiée doit être classée en fonction de sa nature : 1) manque d'informations ou connaissances incomplètes ; et/ou 2) variabilité biologique ou expérimentale. Les incertitudes résultant d'un manque d'informations ou de connaissances incomplètes comprennent, par exemple, une compréhension incomplète des effets hors cible, des impacts écologiques à long terme, du potentiel d'évolution des gènes forcés et de leur résistance aux mesures de contrôle ou une connaissance limitée de la persistance des gènes forcés dans les populations naturelles (Frieß et al., 2019 ; Cisnetto et al., 2020 ; Kuzma, 2019 ; Frieß et al., 2023). Enfin, les incertitudes résultant de la variabilité biologique ou expérimentale peuvent impliquer des variations dans l'efficacité et la stabilité des gènes forcés, ainsi que des divergences dans les réponses écologiques ou intergénérationnelles (Then et autres, 2020b ; Rabitz, 2022).

Les différentes formes d'incertitude doivent être prises en compte et décrites pour chaque risque identifié et dans le cadre de l'estimation du risque global. En outre, lors de la communication des résultats d'une évaluation des risques, il est important de décrire, quantitativement ou qualitativement, les incertitudes susceptibles d'avoir une incidence sur le risque global, ainsi que sur les conclusions et les recommandations de l'évaluation des risques, de manière à faciliter la prise de décision.

Les incertitudes liées au manque d'informations peuvent être réduites ou éliminées grâce à des données plus nombreuses ou de meilleure qualité obtenues par des essais supplémentaires ou en demandant des informations complémentaires aux concepteurs de l'OVM-FG. Toutefois, en cas de connaissances incomplètes ou de variabilité inhérente, la fourniture d'informations supplémentaires ne réduira pas nécessairement l'incertitude. Un complément d'information ne contribuera pas nécessairement à une meilleure compréhension des effets néfastes potentiels.

Dans les cas où il n'est pas possible de lever l'incertitude en fournissant davantage d'informations, il est possible de recourir à des mesures appropriées de gestion des risques et à une surveillance environnementale de l'OVM-FG après son lancement dans l'environnement récepteur probable, comme indiqué aux alinéas 8 e) et 8 f) de l'annexe III du Protocole. En outre, les incertitudes associées à des effets néfastes spécifiques peuvent empêcher d'estimer le risque global, ce qui complique la recommandation finale concernant l'acceptabilité du risque.

La prise en compte et la communication de l'incertitude peuvent améliorer la compréhension des résultats de l'évaluation des risques, renforcer la validité scientifique de l'évaluation et assurer la transparence du processus décisionnel. Les points à prendre en compte sont la source et la nature des incertitudes, en particulier celles qui peuvent avoir un impact significatif sur les conclusions de l'évaluation des risques.

Des informations complémentaires sont fournies à l'annexe II.

5. Recommandation sur l'acceptabilité du risque et détermination des stratégies de gestion du risque

À la suite de la caractérisation des risques, les évaluateurs de risques rédigent un rapport résumant le processus d'évaluation des risques, les risques individuels recensés et les incertitudes connexes, ainsi que l'estimation du risque global. En outre, ils formulent une ou plusieurs recommandations indiquant si les risques sont acceptables ou gérables et, le cas échéant, recensent les options de gestion des risques qui pourraient être mises en œuvre pour gérer les risques associés aux OVM-FG. Cette recommandation est formulée sur la base du risque global identifié dans le contexte des critères scientifiques relatifs aux risques qui ont été définis dans la formulation du problème de l'évaluation des risques, compte tenu des objectifs de protection, des critères d'évaluation et des seuils de risque établis, ainsi que de l'incertitude qui subsiste après une éventuelle gestion des risques.

En formulant une recommandation concernant le risque global de l'OVM-FG, il est important d'inclure, si nécessaire, le recensement des stratégies de gestion de ces risques et des informations sur l'incertitude concernant le niveau de risque. Ces mesures sont imposées dans la mesure nécessaire. La nécessité, la faisabilité et l'efficacité des options de gestion, y compris la capacité à les mettre en œuvre, doivent être examinées au cas par cas. Si de telles mesures sont recensées, il peut être nécessaire de revoir les étapes précédentes de l'évaluation des risques afin d'évaluer comment l'application des mesures de gestion des risques proposées modifierait le résultat des étapes, y compris la capacité à les entreprendre.

En outre, si l'évaluateur des risques formule une recommandation sur le caractère acceptable ou gérable des risques, la décision finale d'approuver ou non l'OVM issu du forçage génétique est du ressort des décideurs (voir également le point 7).

6. Surveillance

L'incertitude, sous ses diverses formes, est une donnée importante dans l'évaluation des risques liés aux biotechnologies modernes, telles que les applications des OVM-FG. Conformément à l'annexe III du Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques, alinéa 8f), « Lorsqu'il existe des incertitudes quant à la gravité du risque, on peut demander un complément d'information sur des points précis préoccupants, ou mettre en œuvre des stratégies appropriées de gestion des risques et/ou contrôler l'organisme vivant modifié dans le milieu récepteur ». En outre, l'article 16 du Protocole, et en particulier les paragraphes 2 (qui traite de la gestion des risques) et 4 (qui traite des exigences en

Moustiques :

Stratégies de gestion des risques

Si un risque justifiant une réponse par l'atténuation des MVM-FG a été identifié, les évaluateurs de risques peuvent envisager de recommander des stratégies telles que la surveillance des MVM-FG afin de s'assurer que la technologie fonctionne comme prévu et d'identifier les effets néfastes imprévus. La faisabilité de toute stratégie visant à mettre un terme aux rejets supplémentaires ou à détruire les MVM-FG qui ont été rejetés, ainsi que les méthodes d'atténuation en cas d'effet néfaste imprévu, doivent être examinées avant toute dissémination non confinée.

La planification de mesures d'atténuation (telles qu'un ensemble alternatif de mesures de contrôle qui pourraient être employées) et l'intégration d'autres méthodes de contrôle de la population peuvent également être envisagées. La surveillance pendant et après la dissémination dans l'environnement du MVM-FG peut également être envisagée pour permettre de déterminer si les mesures d'atténuation réduisent les risques identifiés (voir section 6).

Outre la surveillance, la gestion des risques peut nécessiter d'envisager le rappel ou la suppression du gène forcé. La question des contre-mesures a été examinée par Rode et al. (2020).

matière d'observation) sont pertinents en ce qui concerne cette gestion des risques. En outre, l'article 7 (Identification et surveillance) de la Convention sur la diversité biologique dispose que les Parties, dans la mesure du possible et selon qu'il conviendra, surveillent les éléments constitutifs de la diversité biologique importants pour sa conservation et son utilisation durable, et identifient les processus et les catégories d'activités qui ont ou risquent d'avoir une influence défavorable sensible, et surveillent leurs effets par prélèvement d'échantillons et d'autres techniques.

Les incertitudes qui subsistent dans l'évaluation des risques en raison des changements évolutifs à long terme, de leurs conséquences potentielles dans l'organisme cible, y compris dans des contextes génétiques différents, et de la prévision d'effets hors cible dans les populations sauvages, pourraient être levées grâce à la surveillance.

La surveillance des OVM fait référence à l'observation systématique, à la collecte et à l'analyse de données pendant et après la dissémination intentionnelle d'un OVM dans l'environnement et conformément aux objectifs du Protocole. Il convient de noter que les mesures de surveillance doivent être imposées dans la mesure nécessaire pour prévenir les effets défavorables. En outre, en cas d'incertitude concernant le niveau de risque, il est possible d'y répondre en mettant en place une surveillance appropriée de l'OVM-FG dans l'environnement récepteur.

La surveillance peut être classée en deux catégories : la surveillance spécifique à un cas et la surveillance générale. La surveillance spécifique est fondée sur des hypothèses et doit être ciblée sur les paramètres d'évaluation et les objectifs de protection identifiés dans les conclusions de l'évaluation des risques comme étant à risque, ou lorsque des niveaux d'incertitude non résolus ont été identifiés en ce qui concerne les risques associés à l'OVM-FG. Alors qu'une surveillance spécifique peut être menée pour lever les incertitudes concernant le niveau de risque pour les effets prévus dans l'évaluation des risques, la surveillance générale est utilisée pour prendre en compte les effets, en particulier les risques résiduels, non résolus ou non prévus, et constitue généralement la base du plan de surveillance. Le contrôle de surveillance générale est effectué sans hypothèse préconçue afin de détecter des effets qui n'ont pas été anticipés dans l'évaluation des risques. Si de tels effets sont observés, ils sont étudiés plus en détail afin de déterminer s'il s'agit d'un effet négatif et s'il est associé à la dissémination d'un OVM-FG.

Dans certaines situations, des modèles statistiques ou basés sur des processus peuvent être utilisés pour simuler les résultats d'un plan d'échantillonnage proposé et calculer ainsi sa puissance statistique (Arnold et al., 2011). À cet égard, il est possible d'envisager des déclencheurs clairs pour les mesures de gestion, basés sur la modélisation, pour des résultats/événements de surveillance particuliers.

Des mesures de surveillance peuvent être mises en œuvre pour retracer et recenser tout effet néfaste direct ou indirect, immédiat, différé ou imprévu sur l'environnement, compte tenu de la santé humaine, des OVM en tant que produits ou éléments de produits après leur dissémination intentionnelle dans l'environnement. Il peut également s'agir d'effets néfastes potentiels sur la santé des plantes et des animaux. Les données de surveillance peuvent être intégrées dans le processus d'évaluation des risques.

La surveillance des environnements peut être un moyen de :

- a) Résoudre/réduire les incertitudes ;
- b) Confirmer les hypothèses formulées lors de l'évaluation des risques, y compris l'efficacité et la sécurité pour la santé humaine, animale et végétale et pour l'environnement ;
- c) Valider les conclusions de l'évaluation à un niveau d'application spatio-temporel plus large ;

- d) Déterminer le lien de causalité entre un changement environnemental observé et l'utilisation spécifique d'un OVM-FG ;
- e) Évaluer si les stratégies de gestion des risques sont efficaces et si elles sont mises en œuvre de manière effective ;
- f) Détecter les effets qui n'ont pas été anticipés dans l'évaluation des risques, y compris les effets cumulatifs et les effets négatifs à long terme ; et
- g) Établir un lien de causalité entre les OVM-FG et tout effet indésirable observé.

En outre, la surveillance peut être considérée comme un système d'alerte précoce qui pourrait conduire à l'activation de mesures supplémentaires de gestion des risques. Les résultats de la surveillance éclairent donc la prise de décision concernant la poursuite des essais et de la mise en œuvre de l'OVM-FG, ainsi que son utilisation et sa gestion continues.

6.1. Éléments à prendre en compte pour la surveillance

Un plan de surveillance est élaboré soit par les autorités nationales compétentes sur la base des lois, réglementations et politiques nationales pertinentes en matière de prévention des risques biotechnologiques et des recommandations découlant de l'évaluation des risques, soit par le développeur/demandeur et évalué et approuvé par les autorités nationales. Ce plan doit être adapté aux incertitudes identifiées dans l'évaluation des risques et au niveau de risque posé par l'OVM-FG en question. Il doit être lié au contexte et à la portée de l'évaluation des risques et peut utiliser des données et des activités de surveillance connexes, y compris dans d'autres pays/zones, le cas échéant.

Moustiques :

Éléments à prendre en compte pour la surveillance

On dispose d'une vaste expérience en matière de lâchers d'insectes à des fins de lutte génétique et biologique contre les vecteurs de maladies et les ravageurs, y compris en ce qui concerne leur surveillance. Il peut être judicieux/approprié de s'appuyer sur l'expérience acquise dans le cadre des stratégies actuelles de lutte contre les vecteurs de maladies ou les ravageurs qui impliquent le lâcher d'insectes, de rechercher des précédents pour des situations plus ou moins similaires et d'utiliser cette expérience pour éclairer la surveillance des MVM-FG. Il convient toutefois d'être prudent, car les systèmes comparés diffèrent à divers égards.

6.1.1. Éléments à surveiller

Les indicateurs (par exemple, les espèces, le sol, l'eau, la persistance involontaire) et les paramètres (les composantes d'un indicateur donné telles que la densité des espèces) devraient pouvoir signaler de manière fiable un changement aussi proche que possible de l'apparition de l'effet néfaste. La hiérarchisation des paramètres peut être fonction de la facilité d'échantillonnage et de collecte du matériel requis, ainsi que de l'analyse du paramètre. Il convient de tenir compte de la corrélation entre l'indicateur et la trajectoire néfaste, c'est-à-dire que l'indicateur doit signaler un effet néfaste lié à une ou plusieurs étapes d'une trajectoire de causalité envisagée dans l'évaluation des risques et, par conséquent, se rattacher aux critères d'évaluation et aux objectifs de protection. Des données de base et des points de référence avant exposition peuvent être disponibles ou collectés aux fins des indicateurs et paramètres choisis.

D'autres considérations peuvent porter sur le temps nécessaire à l'élaboration du signal, la variabilité temporelle et spatiale des indicateurs (par exemple, la saisonnalité de l'occurrence), la sensibilité du signal (c'est-à-dire le rapport signal/bruit approprié pour la vérification et la détermination rapides et efficaces des effets néfastes), le débit, le coût et l'impact des changements naturels et induits par l'homme sur l'environnement. En fonction de la stratégie de forçage génétique, il peut être nécessaire d'évaluer la stabilité génétique et phénotypique sur plusieurs générations dans des conditions de

confinement, dans le cadre de l'évaluation des risques, ainsi que sur le terrain, dans le cadre de la surveillance.

Des méthodes pourraient être envisagées pour analyser les données de surveillance existantes collectées à d'autres fins, telles que la gestion intégrée des vecteurs, la gestion des écosystèmes ou de la faune et de la flore sauvages, afin de déterminer les sources de détermination des signaux.

En ce qui concerne plus particulièrement les trajectoires néfastes pour la santé humaine, il conviendrait de tenir compte, le cas échéant, dans le plan de surveillance, du développement de la résistance au mécanisme d'entraînement et de la résistance des agents pathogènes.

6.1.2. Modalités de surveillance

Les méthodes sont fonction des indicateurs et des paramètres spécifiques choisis (voir la section précédente sur les éléments à surveiller), de leur variabilité inhérente, de leur spécificité, de leur sensibilité et de leur capacité à signaler un changement entraînant un effet néfaste, et elles sont directement applicables à ces indicateurs et paramètres. La méthode de surveillance doit fournir suffisamment d'informations sur l'échantillonnage, la collecte et l'analyse des échantillons, ainsi que sur les données résultant de l'application de la méthode. Les données de surveillance peuvent être collectées à partir de diverses sources, y compris, mais sans s'y limiter, les enquêtes, les questionnaires, les observations sur le terrain, la surveillance en cours/existante concernant d'autres questions telles que la santé publique, les espèces envahissantes, le biocontrôle, la surveillance des maladies, la gestion intégrée des vecteurs, la résistance aux pesticides, etc. La méthode de collecte et d'analyse peut différer selon qu'il s'agit de zones situées en dehors de l'aire de propagation et de dispersion prévue ou dans l'environnement prévu pour la dissémination. En outre, la méthode de surveillance devrait également tenir compte de l'identification et de la détection efficaces des OVM-FG dans l'environnement récepteur potentiel probable.

Les éléments à prendre en compte peuvent être les suivants :

- a) La nature de l'effet mesuré (par exemple, aigu/à court terme, chronique/à long terme, immédiat ou différé, direct ou indirect) ;
- b) L'étendue ou l'amplitude du changement nécessaire pour signaler un événement indésirable ;
- c) La méthode d'analyse (c'est-à-dire les méthodes moléculaires, les méthodes de piégeage/échantillonnage/collecte, les méthodes adaptatives) ;
- d) La méthode statistique (par exemple, la taille de l'échantillon, la puissance, etc.)
- e) La force probante du type de données ;
- f) La reproductibilité et la normalisation des études, des questionnaires et des méthodes ;
- g) La facilité d'utilisation dans divers environnements et/ou pays (y compris les considérations relatives aux ressources telles que la capacité, la formation du personnel, l'équipement, la logistique, la disponibilité et l'expédition des échantillons et des réactifs) ;
- h) Les possibilités de transposition à plus grande échelle et d'utilisation de méthodes à haut rendement ;
- i) Le coût et la durée de réalisation des activités de surveillance, y compris l'identification de la partie qui couvrira les coûts ;
- j) Le potentiel d'amélioration des méthodes, la capacité d'inclure de nouvelles techniques ou méthodes au fil du temps ;

- k) La possibilité d'un retour d'information en temps réel dans les modèles, les évaluations futures des risques et/ou la prise de décision d'interrompre la surveillance ou de modifier le plan de surveillance ; et
- l) Des données de référence avant exposition pour éclairer la surveillance.

6.1.3. Localisation de la surveillance

Les sites de surveillance doivent être choisis en fonction de la situation spécifique, des indicateurs et des paramètres échantillonnés et mesurés, ainsi que des particularités de l'environnement récepteur prévu et des pratiques d'utilisation et de gestion des terres en cours. Les sites initiaux doivent être tels que les indicateurs soient susceptibles d'être utilisés ou impactés en raison de la présence de l'OVM-FG et qu'ils soient pertinents au regard de la trajectoire néfaste. L'emplacement, la taille, la densité/la distribution et le calendrier des sites de surveillance doivent être déterminés avant la dissémination en fonction de la biologie et du cycle de vie de l'OVM-FG, de son potentiel de propagation, de dissémination et de fixation ; de l'environnement récepteur potentiel probable, y compris la géographie, l'utilisation des terres et la taille, la densité et la distribution de la population sauvage locale ; de la saisonnalité (migration, impact de la pluie ou de la température), etc.

Dans le cas où des espèces sont utilisées comme indicateurs, il convient de tenir compte de leur biologie, de leur cycle de vie, de leur abondance, de leur saisonnalité et de leurs interactions avec d'autres éléments de l'écosystème, y compris l'OVM-FG et d'autres organismes. En outre, il peut s'avérer nécessaire de procéder à une surveillance spécifique des effets environnementaux dans des zones représentatives où l'OVM-FG est intentionnellement disséminé. L'échelle spatiale et temporelle de la surveillance spécifique devra être adaptée en fonction de la distribution spatiale et temporelle de l'OVM-FG dans l'environnement.

Les zones protégées, les points chauds de la biodiversité, les réserves naturelles, les centres génétiques d'origine, l'accès et la disponibilité doivent être pris en considération pendant toute la durée de la surveillance, c'est-à-dire pendant les différentes périodes de l'année et pendant toutes les années nécessaires (long terme).

D'autres considérations pourraient inclure le potentiel de changement dans les pratiques de gestion ou l'utilisation des terres et leur impact sur l'indicateur/paramètre pendant la durée de la surveillance, la puissance statistique basée sur le nombre et la densité des sites de mesure, les sources de données de référence ou les sites de contrôle/référence par rapport aux sites de traitement, et les incidences des approches de modélisation sur le choix des sites, la densité et la durée.

6.1.4. Durée de la surveillance

La durée de la surveillance dépendra de facteurs tels que la fréquence, le nombre et la périodicité des observations ou des mesures nécessaires pour détecter de manière fiable le changement d'un paramètre (délai d'observation du signal), le type de changement que l'on cherche à mesurer (par exemple, à court terme ou à long terme, immédiat ou tardif, c'est-à-dire le délai de génération du signal), le cycle de vie, le délai de production et la biologie des OVM-FG ainsi que de l'indicateur (d'une espèce), la durée de la dissémination et l'effet de la dissémination sur l'environnement au fil du temps. La durée doit être suffisante pour fournir des données qui appuient la prise de décision (c'est-à-dire fournir des données permettant d'évaluer plus avant l'incertitude et le niveau de risque identifiés). L'échelle de temps prévue concernant les effets de l'OVM-FG est un paramètre supplémentaire à prendre en compte. Les modalités d'arrêt, d'extension ou de modification du plan de surveillance, y compris sa durée, doivent être décrites *a priori*.

6.1.5. Communication des données et des résultats

Les données et les résultats de la surveillance doivent être communiqués à la fréquence prévue, aux parties concernées et dans le format approprié décrit dans le plan de surveillance. Les objectifs de la notification sont généralement les suivants : signaler les effets indésirables potentiels, vérifier les observations et conclusions antérieures, confirmer la sûreté et l'efficacité du produit, lever les incertitudes qui subsistent quant aux voies de pénétration, fournir des données pour la réévaluation des modèles ou des évaluations des risques, répondre à la nécessité de modifier, d'étendre ou d'arrêter les procédures existantes d'atténuation des risques, et appuyer la prise de décision dans l'un de ces domaines, y compris en ce qui concerne la nécessité d'adopter des mesures d'urgence.

Les exigences en matière de notification sont décrites par les autorités nationales compétentes sur la base des lois applicables et doivent préciser la fréquence et le format des informations à notifier ainsi que les mesures d'atténuation utilisées.

Les résultats et les données peuvent être partagés avec d'autres parties prenantes dans des formats adaptés à ces publics dans un souci de transparence. La confidentialité des données et des informations doit respecter les lois et les accords nationaux et internationaux.

Moustiques :

Orientations spécifiques pour la surveillance des lâchers de moustiques vivants modifiés issus du forçage génétique

La surveillance des MVM-FG commence avant la dissémination et se poursuit pendant et après celle-ci. La surveillance doit être envisagée à plusieurs niveaux : surveillance de la présence des MVM-FG libérés et de la construction transgénique dans la population locale de l'espèce de moustique cible ; surveillance des effets sur l'environnement, en tenant compte de la santé humaine, dans la mesure où ils se rapportent aux critères d'évaluation et aux objectifs de protection, ainsi qu'aux voies d'exposition identifiées dans l'évaluation des risques. Une certaine surveillance peut être nécessaire quelle que soit l'espèce de moustique et la modification génétique employée ; toutefois, le mécanisme sous-jacent au forçage génétique et les modifications génétiques spécifiques utilisées pour mettre en œuvre ce mécanisme peuvent nécessiter la mise en place de types de surveillance supplémentaires. Le plan de surveillance doit tenir compte de ces besoins d'information génériques et spécifiques (Rasic et al., 2022).

Une description claire de la surveillance spécifique est encore plus importante pour les MVM-FG que pour les MVM non-FG, étant donné que les effets néfastes potentiels des disséminations intentionnelles peuvent ne pas être limités dans l'espace ou dans le temps et que toute modification de la construction transgénique peut nécessiter une intervention rapide de la part des responsables. Les échelles spatiales et temporelles seront plus grandes pour la plupart des applications des MVM-FG que pour les MVM non-FG, et la réversibilité peut dépendre de la nature des MVM-FG. L'impact à grande échelle et à long terme est particulièrement pertinent dans le cas du forçage génétique, car les échelles temporelles et spatiales sont plus grandes. Par conséquent, le forçage génétique nécessitera une surveillance dynamique et spatialement explicite, permettant de suivre la propagation et la persistance dans l'espace et dans le temps, y compris dans des zones situées au-delà de la zone de dissémination prévue, et éventuellement au-delà des frontières juridiques.

Dissémination et surveillance consécutive

Pendant la dissémination du MVM-FG, la surveillance ou l'inspection doit garantir le respect des conditions de dissémination fixées dans l'autorisation. La surveillance fournira également des données sur l'efficacité du système de forçage génétique, ainsi que sur les voies de pénétration identifiées dans l'évaluation des risques et toute autre exigence déterminée par les autorités réglementaires pour la dissémination. Les données recueillies après la dissémination peuvent également être utilisées pour générer des données de référence pour la surveillance après la dissémination.

La surveillance des populations de moustiques et des changements phénotypiques prévus dans la zone de dissémination et de dispersion désignée appuiera l'indication principale selon laquelle le produit (par exemple, le MVM-FG) s'est établi dans la zone de dissémination et que la taille de la population indigène de moustiques vecteurs cibles diminue (pour les applications de suppression de population) ou que la construction se propage dans la population cible (pour les applications de modification de population). La surveillance du forçage génétique en dehors de la zone de dissémination désignée pourrait permettre d'identifier l'aire de dispersion (temporelle et spatiale) des MVM-FG. Ces données pourraient fournir des orientations pour d'éventuelles mesures d'atténuation ainsi que des informations utiles pour valider et mettre à jour les modèles utilisés pour l'évaluation des risques.

Après l'achèvement de la ou des disséminations prévues du MVM-FG, le plan de surveillance devrait inclure des données permettant d'appuyer les informations relatives à la propagation et à la dispersion décrites dans l'évaluation des risques, ainsi que la sécurité et l'efficacité du produit sur la base de son utilisation prévue (y compris les défaillances du produit telles que la perte d'entraînement ou le découplage de l'élément d'entraînement ou la défaillance de l'effecteur). En outre, il fournira des données sur toute préoccupation non résolue liée au risque, soulignée par les autorités compétentes dans le plan de surveillance initial. Les résultats de la surveillance initiale après dissémination doivent être évalués afin de déterminer la fréquence et la durée de toute surveillance supplémentaire et de la période de rapport si elle est prolongée, et de déterminer si le plan de surveillance et d'atténuation des risques doit être mis à jour.

7. Questions connexes

7.1. Évaluation des risques et des avantages en tant qu'éléments du processus décisionnel

Un élément essentiel de la conclusion de l'évaluation des risques consiste à recommander si les risques, y compris les stratégies de gestion des risques, sont acceptables ou gérables, comme indiqué à l'annexe III, point 8 e), du Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques. Les paragraphes 3 à 6 énoncent les principes généraux de l'évaluation des risques, mais ne contiennent aucune orientation spécifique sur la manière de décider de l'acceptabilité des risques et d'évaluer les avantages potentiels.

Une évaluation des risques et une analyse des avantages adéquates doivent également tenir compte des avantages et des risques associés aux autres solutions existantes de lutte contre les moustiques vecteurs, qui reposent sur l'utilisation d'insecticides et l'élimination des sites de reproduction des larves de moustiques. Lorsque l'on considère le potentiel des nouvelles technologies, il est nécessaire d'évaluer leurs risques et avantages potentiels dans le contexte de la situation actuelle. Par conséquent, lorsque l'on expérimente de nouvelles stratégies, il convient de les mettre en balance avec les risques pour la santé humaine et l'environnement que représente le maintien du statu quo, qui englobe à la fois la persistance des maladies et l'exposition aux insecticides. Il s'agit notamment des pratiques et habitudes actuelles des utilisateurs, telles que l'utilisation de pesticides et la lutte intégrée contre les ravageurs, ainsi que d'autres mesures qui peuvent ne pas avoir d'incidence directe sur la taille de la population de l'organisme cible. Ces mesures comprennent notamment les campagnes de vaccination, la distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticide, les campagnes d'information sur les eaux stagnantes, qui sont des lieux de reproduction pour les moustiques, et l'utilisation de répulsifs.

7.2. Prise en compte des avantages pour la santé humaine

Selon le cadre d'orientation pour les essais de moustiques génétiquement modifiés publié par l'OMS (2021b), un nouveau produit devrait être évalué dans le cadre du processus d'examen réglementaire sur la base des avantages et des risques (voir également l'annexe III). Le principal avantage potentiel d'un moustique génétiquement modifié (MGM)/moustique vivant modifié (MVM) serait l'amélioration de

la santé humaine. À cet égard, les données relatives à l'efficacité feront partie intégrante de la prise de décision concernant les avantages afin de garantir des réductions mesurables de l'incidence ou de la prévalence de l'infection ou de la maladie par rapport aux mesures de contrôle conventionnelles.

Les décideurs peuvent considérer que d'autres facteurs contextuels doivent également être pris en compte, tels que la gravité du problème de santé visé par la nouvelle technologie, ainsi que la disponibilité et l'efficacité d'autres méthodes/mesures de lutte contre la maladie. Certains de ces facteurs sont examinés en détail dans le cadre d'orientation de l'OMS 2021 pour l'expérimentation de moustiques génétiquement modifiés.

Selon l'OMS, le risque des nouvelles technologies telles que les MGM peut être examiné au regard d'autres solutions possibles, et notamment du risque lié à l'absence d'action ou du risque associé aux méthodes conventionnelles de lutte contre les vecteurs. L'expression « entraîne davantage de préjudices » que la pratique actuelle a été proposée en tant que critère de référence raisonnable permettant de prendre des décisions concernant les systèmes de lutte antivectorielle fondés sur les MGM. En outre, d'autres considérations peuvent inclure la réalisation d'une « analyse coût-efficacité », dans laquelle le bénéfice est exprimé en tant que mesure d'un gain de santé particulier.

L'utilisation de MGM dans la lutte contre le paludisme et la dengue pourrait présenter des avantages, compte tenu du fardeau que ces maladies représentent pour la santé publique. Le nombre de décès dus au paludisme, en particulier en Afrique subsaharienne, montre que les approches actuelles (pesticides, moustiquaires imprégnées, etc.) n'ont pas permis d'éliminer complètement ce fardeau. En 2022, le Rapport mondial sur le paludisme de l'OMS indique que le nombre de cas de paludisme confirmés en Afrique de l'Ouest s'élevait à 67,1 millions, avec un total de 28 200 décès, dont 20 600 concernaient des enfants de moins de cinq ans. En 2023, l'OMS a signalé plus de 4,5 millions de cas de dengue et plus de 4 000 décès liés à la dengue.

7.3. Considérations socio-économiques, culturelles et éthiques

Les organismes vivants modifiés issus du forçage génétique peuvent susciter des préoccupations d'ordre socio-économique, culturel, traditionnel, religieux ou éthique susceptibles d'être prises en compte dans le processus décisionnel. L'article 26, paragraphe 1, du Protocole de Cartagena traite des considérations socio-économiques et stipule que « Les Parties, lorsqu'elles prennent une décision concernant l'importation, en vertu du présent Protocole ou en vertu des mesures nationales qu'elles ont prises pour appliquer le Protocole, peuvent tenir compte, en accord avec leurs obligations internationales, des incidences socioéconomiques de l'impact des organismes vivants modifiés sur la conservation et l'utilisation durable de la diversité biologique, eu égard à la valeur de la diversité biologique pour les communautés autochtones et locales, en particulier ». À cet égard, les Parties peuvent tenir compte de leurs propres mesures nationales en déterminant les avantages potentiels et les effets négatifs potentiels des OVM-FG sur la conservation et l'utilisation durable de la diversité biologique, en mettant également l'accent sur la valeur de la diversité biologique pour les peuples autochtones et les communautés locales. Le document « Orientations sur l'évaluation des considérations socioéconomiques dans le contexte de l'article 26 du Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques », adopté à l'annexe 1 du document [CBD/CP/MOP/9/10](#), fournit des orientations facultatives pour appuyer la prise de décision. Ces considérations peuvent être d'ordre économique (par exemple, effets sur les revenus), social (par exemple, effets sur la sécurité alimentaire), écologique (par exemple, effets sur les fonctions des écosystèmes), culturel/traditionnel/religieux/éthique (par exemple, effets sur les pratiques de conservation et d'échange des semences) et lié à la santé humaine (par exemple, effets sur l'état nutritionnel).

Des lignes directrices volontaires (c'est-à-dire les lignes directrices Akwé : Kon) pour la réalisation d'une évaluation de l'impact culturel, environnemental et social des aménagements proposés ou susceptibles d'avoir un impact sur les sites sacrés et les terres et eaux traditionnellement occupées ou utilisées par les peuples autochtones et les communautés locales, ont été adoptées par les Parties à la Convention dans la décision VII/16 et fournissent des orientations utiles. En particulier, les effets négatifs potentiels des OVM-FG sur les terres, les eaux et les territoires, les sites sacrés, les espèces sauvages de la faune et de la flore, ainsi que sur les relations des peuples autochtones et des communautés locales avec Mère Nature et la réciprocité entre eux, peuvent être pris en considération. L'évaluation de ces questions pourrait s'appuyer sur les protocoles communautaires bioculturels et le droit coutumier des peuples autochtones et des communautés locales, qui tiennent compte des identités communautaires, de l'histoire, des territorialités, des connaissances traditionnelles ou autochtones, des pratiques, des innovations et des technologies traditionnelles, en fonction de la situation nationale des peuples autochtones et des communautés locales. Les systèmes de connaissances et de valeurs des peuples autochtones et des communautés locales sont utiles lorsqu'il s'agit d'étudier le comportement des espèces concernées et leur interaction avec d'autres espèces.

Les organismes vivants modifiés issus du forçage génétique peuvent accroître la dépendance à l'égard de la technologie, altérer les composants biologiques et avoir un impact négatif à long terme sur la biodiversité, les valeurs culturelles et éthiques des peuples autochtones et des communautés locales, les situations socio-économiques et la relation réciproque avec Mère Nature. La possibilité de conflits avec des espèces non-cibles, telles que des espèces sauvages précieuses pour les peuples autochtones et les communautés locales, devrait être évaluée avant de disséminer des OVM-FG dans l'environnement.

7.4. Consentement libre, préalable et éclairé des peuples autochtones et des communautés locales

Dans la décision [14/19](#), les Parties à la Convention ont pris note des conclusions du Groupe spécial d'experts sur la biologie de synthèse selon lesquelles, « en raison des incertitudes actuelles concernant le forçage génétique, il conviendrait d'obtenir le consentement préalable, donné librement et en connaissance de cause des peuples autochtones et des communautés locales lorsque la dissémination d'organismes ayant subi un forçage génétique qui pourraient avoir un impact sur leurs connaissances, innovations, pratiques, moyens de subsistance et utilisation traditionnels des terres et des eaux est envisagée ». Il est donc fortement recommandé d'obtenir le consentement préalable et en connaissance de cause, ou des équivalents nationaux, des peuples autochtones et des communautés locales potentiellement concernés avant d'envisager l'introduction d'OVM-FG dans l'environnement, y compris pour des disséminations expérimentales et à des fins de recherche et de développement. Des orientations pertinentes pour l'élaboration de mécanismes, de législations ou d'autres initiatives appropriées visant à garantir le « consentement préalable et éclairé », le « consentement libre, préalable et éclairé » ou « l'approbation et la participation » des peuples autochtones et des communautés locales lors de l'accès à leurs connaissances, innovations et pratiques, pour le partage juste et équitable des avantages découlant de l'utilisation de leurs connaissances, innovations et pratiques, et pour la notification et la prévention de l'appropriation illicite des connaissances traditionnelles, ont été adoptées en tant que lignes directrices volontaires Mo'otz Kuxtal par les Parties à la Convention, dans la décision [XIII/18](#).

Il est donc important de garantir la participation pleine et effective des peuples autochtones et des communautés locales potentiellement concernés et de veiller à obtenir leur consentement libre, préalable et éclairé au moment d'examiner l'éventuelle dissémination d'OVM-FG, conformément à la législation nationale et aux obligations internationales, le cas échéant.

7.5. Prise en compte de la sensibilisation, de l'éducation et de la participation du public (par exemple, participation pleine et effective des peuples autochtones et des communautés locales), ainsi que de l'accès à l'information et de la communication sur les risques

La sensibilisation, l'éducation et la participation du public, ainsi que l'accès aux informations relatives à l'évaluation des risques des OVM-FG et à leurs effets néfastes potentiels ou à leurs activités, y compris la communication relative à la prévention des risques biotechnologiques, sont essentiels pour garantir la participation effective des peuples autochtones et des communautés locales.

Les connaissances, innovations et pratiques autochtones intégrées à une science accessible et compréhensible pour une communication efficace, y compris l'utilisation des langues locales et autochtones pour la communication sur les risques, peuvent être utiles aux scientifiques et aux décideurs dans le cadre de la réglementation des OVM-FG. En outre, il convient d'ajouter que la communication doit se faire de manière transparente afin d'éviter de créer un fossé de communication entre, par exemple, les scientifiques et le public (le concept de modèle déficitaire).

La sensibilisation du public, le processus participatif, y compris la participation pleine et effective des peuples autochtones et des communautés locales au processus d'évaluation des risques, tout en garantissant la prise en compte de leurs systèmes de connaissances et de valeurs, sont des éléments importants. Il est également important d'envisager des moyens appropriés pour rendre les données disponibles afin de faciliter une analyse indépendante de l'évaluation des risques. L'article 14 1(a) de la Convention stipule que : « chaque Partie contractante, dans la mesure du possible et selon qu'il conviendra, Adopte des procédures permettant d'exiger l'évaluation des impacts sur l'environnement des projets qu'elle a proposés et qui sont susceptibles de nuire sensiblement à la diversité biologique en vue d'éviter et de réduire au minimum de tels effets, et, s'il y a lieu, permet au public de participer à ces procédures. ». La sensibilisation, l'éducation et la participation du public sont abordées à l'article 23 du Protocole.

7.6. Comparaison de stratégies nouvelles et autres

La lutte contre les maladies humaines à transmission vectorielle, les espèces envahissantes et les ravageurs (agricoles) exige le développement d'un large éventail de stratégies complémentaires, actuellement utilisées ou en cours d'élaboration. Ces stratégies peuvent éclairer l'évaluation des risques, l'analyse des avantages, l'analyse des risques et des bénéfices et la prise de décision concernant les OVM-FG. Ces comparaisons doivent tenir compte de toutes les pratiques et habitudes existantes (voir section 7.1).

En plus des solutions énumérées ci-dessus, la gouvernance éthique du forçage génétique pourrait également tenir compte des différentes façons de formuler et d'encadrer les problèmes auxquels la technologie du forçage génétique s'attaque. Cette formulation différente des problèmes (par exemple, la lutte contre les maladies, la lutte contre les espèces envahissantes) encouragera la discussion sur une série d'approches autres. Ces autres approches peuvent présenter moins de risques, être plus faciles à mettre en œuvre à court terme et mieux tenir compte des besoins et des ressources locales.

D'autres incidences à long terme sur la santé humaine, telles que l'évolution involontaire des agents pathogènes, la réduction de la capacité à lutter contre les organismes cibles avec les méthodes conventionnelles, l'augmentation de la transmission des maladies humaines et animales et la

compatibilité avec d'autres méthodes de lutte antivectorielle, peuvent également être prises en compte dans les comparaisons.

La comparaison des nouvelles stratégies avec les interventions possibles et les mesures actuellement applicables doit tenir compte des sources et de la nature des incertitudes concernant les risques et les bénéfices potentiels. Les sources et la nature des incertitudes qui n'ont pas pu être prises en compte au cours des premières étapes de l'évaluation des risques peuvent être décrites en fonction de la manière dont elles pourraient affecter les conclusions de l'évaluation des risques.

Dans le cadre de l'évaluation des risques, lorsque des incertitudes ont été identifiées, elles doivent être communiquées de manière transparente aux décideurs. Dans ce cas, il peut également être utile de fournir une analyse des options possibles pour aider les décideurs. Les résultats de l'évaluation des risques doivent être évalués par rapport à un large éventail de comparateurs dans le cadre du processus décisionnel.

7.7. Mouvements transfrontières

Si les MVM-FG étaient relâchés sur le terrain sans être isolés, on s'attendrait à ce qu'ils se propagent aux populations de moustiques cibles situées à distance du site de lâcher. Le taux de propagation des MVM-FG dépendrait 1) de la dispersion de la population de moustiques cible, 2) de la fréquence seuil à laquelle les MVM-FG doivent s'établir dans les populations de moustiques cibles distales, 3) des coûts de forçage génétique liés aux MVM-FG, 4) de la capacité de reproduction et 5) des sites de dissémination.

Pour certains MVM-FG, un isolement suffisant peut s'avérer impossible en raison de la dispersion provoquée par des migrations éoliennes sur de longues distances (Huestis et autres, 2019), ou des liaisons de transport assistées par l'homme par la route ou l'eau. Les vecteurs génétiques peuvent finalement se propager au-delà des sites de dissémination et s'établir au-delà des frontières nationales, ce qui soulève des questions relatives aux mouvements transfrontières et à la gouvernance internationale. Des approches régionales qui faciliteraient la surveillance réglementaire et la gouvernance multi-pays/internationales ont été proposées (James et al., 2018 ; Rabitz, 2019 ; Kelsey et al., 2020).

7.8. Prise en compte des éléments de responsabilité et de réparation

En cas d'effets néfastes, les coûts engendrés peuvent inclure ceux d'éventuelles mesures de riposte pouvant être prises conformément aux dispositions du Protocole additionnel de Nagoya-Kuala Lumpur sur la responsabilité et la réparation relatif au Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques, selon qu'il convient pour certaines Parties. Le Protocole additionnel s'applique aux dommages résultant d'organismes vivants modifiés dont l'origine est un mouvement transfrontière, ainsi qu'aux dommages survenant dans les limites des juridictions nationales. Un dommage est défini comme un effet défavorable sur la conservation et l'utilisation durable de la diversité biologique, compte tenu également des risques pour la santé humaine, qui est mesurable ou observable d'une autre manière, en tenant compte, chaque fois qu'elles sont disponibles, de données de référence scientifiquement établies et reconnues par une autorité compétente, qui prend en compte toute autre variation anthropique et toute variation naturelle, et qui est significatif.

8. Bibliographie

Adolfi, Adriana, and others. Efficient population modification gene-drive rescue system in the malaria mosquito *Anopheles stephensi*. *Nature communications*, vol. 11, No. 5553 (November 2020).

Alcalay, Yehnoatan, and others. The potential for a released autosomal X-shredder becoming a driving-Y chromosome and invasively suppressing wild populations of malaria mosquitoes. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 9, No. 752253 (December 2021).

Alphey, Luke. Genetic Control of Mosquitoes. *Annual Review of Entomology*, vol. 59 (January 2014), pp. 205 – 224.

Alphey, Luke, S., and others. Standardizing the definition of gene drive. *PNAS*, vol. 117, No. 49 (November 2020), pp. 30864—30867.

Anderson, Michelle A. E., and others. Closing the gap to effective gene drive in *Aedes aegypti* by exploiting germline regulatory elements. *Nature Communications*, vol. 14, No. 338 (January 2023).

Armstrong, Philip M., and Theodore G. Andreadis. Eastern equine encephalitis virus in mosquitoes and their role as bridge vectors. *Emerg Infect Dis.*, vol. 16, No. 12 (December 2010), pp. 1869 – 1874.

Arnold, Benjamin F., and others. Simulation methods to estimate design power: An overview for applied research. *BMC Med Res Methodol*, vol. 11, No. 94 (June 2011).

Augusiak, Jacqueline, and others. Merging validation and evaluation of ecological models to ‘evaluation’: A review of terminology and a practical approach. *Ecological Modelling*, vol. 280 (May 2014), pp. 117—128.

Australian academy of science. Discussion paper synthetic gene drives in Australia: Implications of emerging technologies (May 2017).

Backus, Gregory, A., and Jason A. Delborne. Threshold-dependent gene drives in the wild: Spread, controllability, and ecological uncertainty. *Bioscience*, vol. 69, No. 11 (November 2019), pp. 900—907.

Bailey, S. F., D. A. Eliason, and B. L. Hoffman. Flight and dispersal of the mosquito *Culex tarsalis* Coquillett in the Sacramento Valley of California. *Hilgardia*, vol. 37, No. 3 (December 1965).

Bedford, Tim, and Roger Cooke. *Probabilistic Risk Analysis foundation and methods*. Netherlands: Cambridge University Press, 2001.

Beeckman, Delphine S. A., and Patrick Rüdelsheim. Biosafety and biosecurity in containment: A regulatory overview. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 8 (June 2020).

Beeton, Nicholas J., and others. Spatial modelling for population replacement of mosquito vectors at continental scale. *PLOS Computational Biology*, vol. 18, No. 6 (June 2022).

Bellard, Celine, Phillip Cassey, and Tim M. Blackburn. Alien species as a driver of recent extinctions. *Biology Letters*, vol. 12, No. 2 (February 2012).

Benedict, Mark Q., and others. Guidance for evaluating the safety of experimental releases of mosquitoes, emphasizing mark-release-recapture techniques. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, vol. 18, No. 1 (January 2018), pp. 39 – 48.

Benedict, Mark Q., and Alan S. Robinson. The first releases of transgenic mosquitoes: An argument for the sterile insect technique. *Trends in Parasitology*, vol. 19, No (August 2003).

- Bolker, Benjamin B. *Ecological Models and Data in R*. Princeton, New Jersey: Princeton University Press, 2008.
- Braddick, Darren, and Rina Fanny Ramarohetra. Chapter 21— Emergent challenges for CRISPR: biosafety, biosecurity, patenting, and regulatory issues. *In Genome engineering via CRISPR-Cas9 System*, Vijai Singh, Pawan K. Dhar, eds. Cambridge, Massachusetts: Academic Press, 2020.
- Brossard, Dominique, and others. Promises and perils of gene drives: navigating the communication of complex, post-normal science. *PNAS*, vol. 116, No. 16 (January 2019). pp. 7692—7697.
- Buchman, Anna, and others. Engineered reciprocal chromosome translocations drive high threshold, reversible population replacement in *Drosophila*. *ACS publications*, vol. 7, No. 5 (April 2018a), pp. 1359—1370.
- Buchman, Anna, and others. Engineered reproductively isolated species drive reversible population replacement. *Nature Communications*, vol. 12, No. 3281 (June 2021).
- Buchman, Anna, and others. Synthetically engineered *Medea* gene drive system in the worldwide crop pest *Drosophila suzukii*. *PNAS*, vol. 116, No. 18 (April 2018b), pp. 4724—4730.
- Burgman, M. A., D. B. Lindenmayer, J. Elith. Managing landscapes for conservation under uncertainty. *Ecological Society of America*, vol. 86, No. 8 (August 2005), pp. 2007 – 2017.
- Burt, Austin, and others. Gene drive to reduce malaria transmission in sub-Saharan Africa. *Journal of responsible innovation*, vol. 5, No.1 (January 2018), pp. S66—S80.
- Burt, Austin. Site-specific selfish genes as tools for the control and genetic engineering of natural populations. *Proceedings of the royal society B*, vol. 270, No. 1518 (May 2003).
- Cai, Tong, and others. Vector competence evaluation of mosquitoes for Tahyna virus PJ01 strain, a new Orthobunyavirus in China. *Front. Microbiol.*, vol. 14 (April 2023).
- Calder, Muffy, and others. Computational modelling for decision-making: Where, why, what, who and how. *The Royal Society Open Science*, vol. 5, No. 6 (June 2018).
- Calzolari, Mattia, and others. Arbovirus screening in mosquitoes in Emilia-Romagna (Italy, 2021) and Isolation of Tahyna Virus. *Microbiology Spectrum*, vol. 10, No. 5 (September 2022).
- Cancellieri, Samuele, and others. Human genetic diversity alters off-target outcomes of therapeutic gene editing. *Nature Genetics*, vol. 55 (2023), pp. 34—43.
- Carballar-Lejarazú, Rebeca, and others. Dual effector population modification gene-drive strains of the African malaria mosquitoes, *Anopheles gambiae* and *Anopheles coluzzii*. *PNAS*, vol. 120, No. 29 (July 2023).
- _____. Next-generation gene drive for population modification of the malaria vector mosquito, *Anopheles gambiae*. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, vol. 117, No. 37 (September 2020), pp. 22805 – 22814.
- _____. Carballar-Lejarazú R., and Anthony A. James. Population modification of Anopheline species to control malaria transmission. *Pathog. Glob. Health*, vol. 111 (2017), pp. 424—435.
- Carey, Janet M., and Mark A. Burgman. Linguistic uncertainty in qualitative risk analysis and how to minimize it. *The New York academy of sciences*, vol. 1128, No. 1 (April 2008), pp. 13—17.
- Celone, Michael, and others. A systematic review and meta-analysis of the potential non-human animal reservoirs and arthropod vectors of the mayaro virus. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, vol. 15, No. 12 (December 2021).

Celone, Michael, and others. An ecological niche model to predict the geographic distribution of *haemagogus janthinomys*, Dyar, 1921 a yellow fever and mayaro virus vector, in South America. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, vol. 16, No. 7 (July 2022).

Champer, Jackson, and others. A CRISPR homing gene drive targeting a haplolethal gene removes resistance alleles and successfully spreads through a cage population. *PNAS*, vol. 117, No. 39 (September 2020a), pp. 24377—24383.

_____. A toxin-antidote CRISPR gene drive system for regional population modification. *Nature communications*, vol. 11, No. 1082 (February 2020b).

Champer, Jackson, and others. CRISPR gene drive efficiency and resistance rate is highly heritable with no common genetic loci of large effect. *Genetics*, vol. 212, No. 1 (May 2019a), pp. 333—341.

Champer, Jackson, and others. Design and analysis of CRISPR-based underdominance toxin-antidote gene drives. *Evolutionary applications*, vol. 14, No. 4 (December 2020c), pp. 1052—1069.

Champer, Jackson, and others. Molecular safeguarding of CRISPR gene drive experiments. *Elife*, vol. 8, No. 41439 (January 2019b).

Champer, Jackson, and others. Suppression gene drive in continuous space can result in unstable persistence of both drive and wild-type alleles. *Molecular Ecology*, vol. 30 (January 2021), pp. 1086—1101.

Champer, Jackson, Anna Buchman, and Omar S. Akbari. Cheating evolution: Engineering gene drives to manipulate the fate of wild populations. *Nature Review Genetics*, vol. 17 (February 2016), pp. 146—159.

Chen, Chun-Hong, and others. A Synthetic maternal-effect selfish genetic element drives population replacement in *drosophila*. *Science*, vol. 316, No. 5824 (April 2007), pp. 587—600.

Cisnetto, Valentina, and James Barlow. The development of complex and controversial innovations. Genetically modified mosquitoes for malaria eradication. *Research Policy*, vol. 49, No. 103917 (April 2020).

Clark, James S. *Models for Ecological Data: An Introduction*. Princeton, New Jersey: Princeton University Press, 2007.

Clavero, Miguel, and Emili Garcia-Berthou. Invasive species are a leading cause of animal extinctions. *Trends in Ecology & Evolution*, vol. 20, No. 3 (March 2005).

Clements, A. N. *Biology of Mosquitoes: Development Nutrition and Reproduction*. Springer Netherlands, 1992.

Collins, C. M., and others. Effects of the removal or reduction in density of the malaria mosquito, *Anopheles gambiae s.l.*, on interacting predators and competitors in local ecosystems. *Medical and Veterinary Entomology*, vol. 33, No. 1 (2019), pp. 1—15.

Colpitts, Tonya, M., and others. West Nile Virus: Biology, transmission, and human infection. *Clin Microbiol Rev*, vol. 25, No. 4 (October 2012), pp. 635—648.

Combs, Matthew, A., and others. Leveraging eco-evolutionary models for gene drive risk assessment. *Trends in Genetics*, vol. 39, No. 8 (August 2023), pp. 609—623.

Comité scientifique du Haut Conseil des Biotechnologies, *Avis en réponse à la saisine du 12 octobre 2015 concernant l'utilisation de moustiques génétiquement modifiés dans le cadre de la lutte antivectorielle*, Advisory opinion, 31 May 2017.

- Connolly, John, B. *Defining Transformation Events for Gene Drive In Species Complexes*. Imperial College, London, 2023a.
- Connolly, John, B., and others. Gene drive in species complexes: Defining target organisms. *Trends Biotechnol*, vol. 41, No. 2 (February 2023b), pp. 154—164.
- Connolly, John, B., and others. Recommendations for environmental risk assessment of gene drive applications for malaria vector control. *Malaria journal*, vol. 152, No. 152 (May 2022).
- Connolly, John, B., and others. Systematic identification of plausible pathways to potential harm via problem formulation for investigational releases of a population suppression gene drive to control the human malaria vector *Anopheles gambiae* in West Africa. *Malaria Journal*, vol. 20, No. 170 (March 2021).
- Cornel, A., J., P. G. Jupp, and N. K Blackburn. Environmental temperature on the vector competence of *Culex univittatus* (Diptera: Culicidae) for West Nile virus. *J Med Entomol*, vol. 30, No. 2 (March 1993), pp. 449—456.
- Cotter, Janet, Katharina Kawall, and Christoph Then. *New Genetic Engineering Technologies*. Testbiotech, Munich, Germany, 2020.
- Council of Canadian academies, expert panel on regulating gene-edited organisms for pest control. “*Framing Challenges and Opportunities for Canada*”. Ottawa: Council of Canadian Academies, 2023.
- Courtier-Orgogozo, Virginie, and others. Evaluating the probability of CRISPR-based gene drive contaminating another species. *Evol Appl*, vol. 13, No. 8 (April 2018), pp. 1888—1905.
- Cox Jr., Louis Anthony (Tony). Confronting deep uncertainties in risk analysis. *Risk analysis*, vol. 32, No. 10 (October 2012), pp. 1607 – 1629.
- Critical Scientists Switzerland, Vereinigung Deutscher Wissenschaftler, and European Network of Scientists for Social and Environmental Responsibility. *Gene drives: A report on their science, applications, social aspects, ethics and regulations*. May 2019. Available at <https://genedrives.ch/report>.
- Cullen, Alison, C., and H. Christopher Frey. *Probabilistic techniques in exposure assessment: a handbook for dealing with variability and uncertainty in models and inputs*. Kluwer Boston incorporated, 1994.
- Curren, Emily, J., and others. St. Louis encephalitis virus disease in the United States, 2003-2017. *Am J Trop Med Hyg*, vol. 99, No. 4 (October 2018), pp. 1074—1079.
- Dambacher, Jeffrey, M., Hiram W. Li, and Philippe A. Rossignol. Qualitative predictions in model ecosystems. *Ecological modelling*, vol. 161 (March 2003), pp. 79—93.
- Da Silva, Ramon Wilk, and others. Influence of landscape composition and configuration on the richness and abundance of potential sylvatic yellow fever vectors in a remnant of Atlantic Forest in the city of São Paulo, Brazil. *Acta Tropica*, vol. 204 (April 2020).
- David, Aaron S., and others. Release of genetically engineered insects: A framework to identify potential ecological effects. *Ecology and Evolution*, vol. 3, No. 11 (October 2013), pp. 4000—4015.
- Deplazes-Zemp, Anna, and others. Gene drives: benefits, risks, and possible applications. *Swiss Academies Factsheet*, vol. 15, No. 4 (2020).

- Deredec, Anne, and others. Requirements for effective malaria control with homing endonuclease genes. *PNAS*, vol. 108, No. 43 (October 2011).
- Devos, Yann, and others. Gene Drive-Modified Organisms: Developing Practical Risk Assessment Guidance. *Trends Biotechnol*, vol. 39, No. 9 (September 2021a), pp. 853—956.
- Devos, Yann, and others. Optimising environmental risk assessments: Accounting for ecosystem services helps to translate broad policy protection goals into specific operational ones for environmental risk assessments. *EMBO rep*, vol. 16, No. 9 (September 2015), pp. 1060—1063.
- Devos, Yann, and others. Potential use of gene drive modified insects against disease vectors, agricultural pests and invasive species poses new challenges for risk assessment. *Critical reviews in Biotechnology*, vol. 42, No. 2 (June 2021b), pp. 254—270.
- Devos, Yann, and others. Risk management recommendations for environmental releases of gene drive modified insects. *Biotechnology Advances*, vol. 54, No. 107807 (January—February 2022).
- Devos, Yann, and others. Using problem formulation for fit-for-purpose pre-market environmental risk assessments of regulated stressors. *EFSA Journal*, vol. 17, No. S1 (July 2019).
- Dhole, Sumit, Alun L. Lloyd, and Fred Gould. Gene drive dynamics in natural populations: The importance of density dependence, space, and sex. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, vol. 51 (August 2020), pp. 505—531.
- Dhole, Sumit, Alun L. Lloyd, Fred Gould. Tethered homing gene drives: A new design for spatially restricted population replacement and suppression. *Evolutionary Applications*, vol. 12, No. 8 (September 2019), pp. 1688 – 1702.
- Dhole, Sumit, and others. Invasion and migration of spatially self-limiting gene drives: A comparative analysis. *Evolutionary Applications*, vol. 11, No. 12583 (December 2018), pp. 794—808.
- Djihinto, Oswald Y., and others. Malaria-transmitting vectors microbiota: overview and interactions with *Anopheles* mosquito biology. *Frontiers in Microbiology*, vol. 13, No. 891573 (May 2022).
- Dolezel, Marion, and others. Are Limits of Concern a useful concept to improve the environmental risk assessment of GM plants? *Environmental Sciences Europe*, vol. 29, No. 7 (February 2017).
- Dolezel, Marion, Christoph Lüthi, and Helmut Gaugitsch. Beyond limits – the pitfalls of global gene drives for environmental risk assessment in the European Union. *BioRisk*, vol. 15 (May 2020), pp. 1—29.
- Dolezel, Marion, and others. Limits of Concern: suggestions for the operationalisation of a concept to determine the relevance of adverse effects in the ERA of GMOs. *Environmental Sciences Europe*, vol. 30, No. 39 (October 2018).
- Duffy, Mark R., and others. Zika virus outbreak on yap island, federated states of Micronesia. *The New England Journal of Medicine*, vol. 360 (June 2009), pp. 2535—2543.
- Dufourd, Claire, and others. Impact of environmental factors on mosquito dispersal in the prospect of sterile insect technique control. *Computers and Mathematics with Applications*, vol. 66, No. 9 (November 2013), pp. 1695—1715.
- Eckhoff, Philip A., and others. Impact of mosquito gene drive on malaria elimination in a computational model with explicit spatial and temporal dynamics. *PNAS*, vol. 114, No. 2 (2017).
- Edgington, Matthew P., and Luke S. Alphey. Conditions for success of engineered underdominance gene drive systems. *Journal of Theoretical Biology*, vol. 430 (October 2017), pp. 128—140.

- Eldridge, Bruce F., and others. Arbovirus diseases. *Medical entomology*, In: Eldridge, B.F., Edman, J.D. (eds). Springer, Dordrecht, 2004.
- Ellis, David A., and others. Testing non-autonomous antimalarial gene drive effectors using self-eliminating drivers in the African mosquito vector *Anopheles gambiae*. *PLOS Genetics*, vol. 18, No. 6 (June 2022).
- Epelboin, Yanouk, and others. Zika virus: An updated review of competent or naturally infected mosquitoes. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, vol. 11, No. 1371 (November 2017).
- Epopa, Patric Stephane, and others. Seasonal malaria vector and transmission dynamics in western Burkina Faso. *Malaria Journal*, vol. 18, No. 113 (April 2019).
- Eritja, Roger, and others. Direct evidence of adult *Aedes albopictus* dispersal by car. *Scientific reports*, vol. 7, No. 14399 (October 2017).
- Esvelt, Kevin, M., and others. Emerging technology: concerning RNA-guided gene drives for the alteration of wild populations. *Elife*, No. 03401 (July 2014).
- European centre for disease prevention and control. *Aedes aegypti*— Factsheet for experts. Available at <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/facts/mosquito-factsheets/aedes-aegypti#Geographical>
- European centre for disease prevention and control. Increasing risk of mosquito-borne diseases in EU/EEA following spread of *Aedes* species, 22 June 2023.
- European food safety authority panel on genetically modified organisms. Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified animals. *EFSA Journal*, vol. 11, No. 3200 (May 2013).
- European food safety authority panel on genetically modified organisms, and others. Evaluation of existing guidelines for their adequacy for the food and feed risk assessment of genetically modified plants obtained through synthetic biology. *EFSA Journal*, vol. 20, No. 7 (July 2022).
- European food safety authority scientific community, and others. Guidance on the use of the weight of evidence approach in scientific assessments. *EFSA Journal*, vol.15. No. 4971 (August 2017).
- European food safety authority, *Using problem formulation for fit- for- purpose pre- market environmental risk assessments of regulated stressors*. April 2019.
- _____. Adequacy and sufficiency evaluation of existing EFSA guidelines for the molecular characterisation, environmental risk assessment and post-market environmental monitoring of genetically modified insects containing engineered gene drives. *EFSA Journal*, vol. 18, No. 1 (November 2020).
- _____. Guidance on the environmental risk assessment of genetically modified plants. *EFSA Journal*, vol. 8, No. 11 (November 2010).
- _____. Glossary, taxonomy terms. November 2016a. Available at <https://www.efsa.europa.eu/en/glossary-taxonomy-terms>.
- _____. Hazard vs. risk. November 2016b. Available at <https://www.efsa.europa.eu/en/discover/infographics/hazard-vs-risk>.
- European food safety scientific community, and others. Guidance on uncertainty analysis in scientific assessments. *EFSA Journal*, vol. 16, no. 5123 (January 2018).

European union. Commission Directive (EU) 2018/350 of 8 March 2018 amending directive 2001/18/EC of the European Parliament and of the council as regards the environmental risk assessment of genetically modified organisms. *Official Journal of the European Union* (2018).

Europe. ISO 14971 Basic concepts – hazard, hazardous situation and harm. Available at <https://exceedqm.com/new-blog/iso-14971-basic-concepts-hazard-hazardous-situation-and-harm>.

Facchinelli, Luca, and others. Large-cage assessment of a transgenic sex-ratio distortion strain on populations of an African malaria vector. *Parasites & Vectors*, vol. 12, No. 70 (February 2019).

Food and agriculture organization. Integrated pest management. Available at <https://www.fao.org/pest-and-pesticide-management/ipm/integrated-pest-management/en/>. (FAO, 2024)

Foster, Woodbridge A., and Edward D. Walker. Chapter 15— Mosquitoes (*Culicidae*). In *Medical and Veterinary Entomology*, Mullen, Gary R., and Lance A., eds. Third edition, Durden Academic Press, 2019.

Foundation for the National Institutes of Health, Hayes, Keith, R., and others. Identifying and detecting potentially adverse ecological outcomes associated with the release of gene-drive modified organisms. *Journal of Responsible Innovation*, vol. 5, No. 1 (January 2018).

Franz, Alexander W. E., and others. Engineering RNA interference-based resistance to dengue virus type 2 in genetically modified *Aedes aegypti*. *PNAS*, vol. 103, No. 11 (March 2006), pp. 4198 – 4203.

Friedman, Robert, M., John M. Marshall, Omar S. Akbari. Gene drives: New and improved. *Issues in Science and Technology*, vol. 36, No. 2 (2020), pp. 72—78.

Frieß, Johannes L, Arnim von Gleich, and Bernd Giese. Gene drives as a new quality in GMO releases—a comparative technology characterization. *PeerJ*, (May 2019).

Frieß, Johannes L., and others. Review of gene drive modelling and implications for risk assessment of gene drive organisms. *Ecological Modelling*, vol. 478, No. 110285 (April 2023).

Galizi, Roberto, and others. A CRISPR-Cas9 sex-ratio distortion system for genetic control. *Nature*, vol. 6, No. 31139 (August 2016).

Galizi, Roberto, and others. A synthetic sex ratio distortion system for the control of the human malaria mosquito. *Nature*, vol. 5, No. 3977 (June 2014).

Fulton, Elizabeth A. Approaches to end-to-end ecosystem models. *Journal of Marine Systems*, vol. 81, No. 1-2 (April 2010), pp. 171 – 183.

Gantz, Valentino M., and others. Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the malaria vector mosquito *Anopheles stephensi*. *PNAS*, vol. 112, No. 49 (November 2015).

Garcia-Alonso, Monica, and Alan Raybould. Protection goals in environmental risk assessment: A practical approach. *Transgenic research*. Vol. 23 (December 2014), pp. 945—956.

Geci, René, Katie Willis, and Austin Burt. Gene drive designs for efficient and localisable population suppression using Y-linked editors. *PLOS genetics*, vol. 18, No. 12 (December 2022).

Giese, Bernd, and others. Gene drives: Dynamics and regulatory matters—a report from the workshop “evaluation of spatial and temporal control of gene drives,” April 4–5, 2019, Vienna. *BioEssays*, vol. 41, No. 11 (October 2019).

- Girardin, Léo, Vincent Calvez, and Florence Débarre. Catch me if you can: A spatial model for a brake-driven gene drive reversal. *Bulletin of Mathematical Biology*, vol. 81 (October 2019), pp. 5054 – 5088.
- Giunti, Giulia, and others. What do we know about the invasive mosquitoes *Aedes atropalpus* and *Aedes triseriatus*? *Current Tropical Medicine Reports*, vol. 10, (February 2023), pp. 41—46.
- Golnar, Andrew, J., and others. Embracing dynamic models for gene drive management. *Trends in Biotechnology*, vol. 39, No. 3 (March 2021), pp. 211—214.
- Gould, Fred, and others. A killer–rescue system for self-limiting gene drive of anti-pathogen constructs. *Proceedings of the Royal Society B*, vol. 275, No. 1653, (December 2008).
- Gregor, K.M., and others. Rift Valley fever virus detection in susceptible hosts with special emphasis in insects. *Scientific reports*, vol. 11, No. 9822 (May 2021).
- Guichard, Annabel, and others. Efficient allelic-drive in *Drosophila*. *Nat. Commun.*, vol. 10, No. 1640 (April 2019).
- Guo, Ya, and others. Aphid viruses: A brief view of a long history. *Front. Insect Sci.*, vol. 2 (February 2022).
- Haddow, A. J., and others. Twelve isolations of Zika virus from *Aedes (Stegomyia) africanus (Theobald)* taken in and above a Uganda forest. *Bull World Health Organ*, vol. 31, No. 1 (1964), pp. 57—69.
- Hamel, Rodolphe, and others. Identification of the Tembusu virus in mosquitoes in Northern Thailand. *Viruses*, vol. 16, No. 7 (June 2023).
- Hammond, Andrew, and others. A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the malaria mosquito vector *Anopheles gambiae*. *Nature Biotechnology*, vol. 34 (January 2016), pp. 78—83.
- Hammond, Andrew, and others. Gene-drive suppression of mosquito populations in large cages as a bridge between lab and field. *Nature Communications*, vol. 12, No. 4589 (July 2021).
- Harbach, Ralph E., and Richard C Wilkerson. The insupportable validity of mosquito subspecies (*Diptera: Culicidae*) and their exclusion from culicid classification. *Zootaxa*, vol. 5303, No. 1 (June 2023).
- Hartley, Sarah, and others. Engagement on risk assessment for gene drive mosquitoes by EFSA and target malaria. *Environmental Science and Policy*, vol. 142 (April 2023), pp. 183—193.
- Harvey-Samuel, Tim, and others. CRISPR-based gene drives generate super-mendelian inheritance in the disease vector *Culex quinquefasciatus*. *BioRxiv*, (June 2023).
- Hay, Bruce A., Georg Oberhofer, and Ming Guo. Engineering the composition and fate of wild populations with gene drive. *Annual Review of Entomology*, vol. 66 (2021), pp. 407—434.
- Hayes, Keith R., and others. Meeting the challenge of quantitative risk assessment for genetic control techniques: A framework and some methods applied to the common Carp (*Cyprinus carpio*) in Australia. *Biological Invasions*, vol. 16, (2014), pp. 1273—1288.
- Hayes, Keith, R., and others. “Risk assessment for controlling mosquito vectors with engineered nucleases: controlled field release for sterile male construct”. Hobart, Tasmania, May 2018a.

Hayes, Keith, R., and others. Identifying and detecting potentially adverse ecological outcomes associated with the release of gene-drive modified organisms. *Journal of responsible innovation*, vol. 5 (January 2018b), pp. S139—S158.

Hayes, Keith, H. M. Regan, and M. A. Burgman. *Introduction to the concepts and methods of uncertainty analysis*. In: Environmental risk assessment of genetically modified organisms, Volume 3. Methodologies for transgenic fish, 2007.

Hegde, Shivanand, and Grant L. Hughes. Population modification of *Anopheles* mosquitoes for malaria control: Pathways to implementation. *Pathogens and Global Health*, vol. 111, No. 8 (2017).

Hilborn, Ray, and Marc Mangel. *The Ecological Detective: Confronting Models with Data (MPB-28)*. Princeton University Press, 1997.

Hoch, A. L., and others. An outbreak of Mayaro virus disease in Belterra, Brazil. III. Entomological and ecological studies. *Am J Trop Med Hyg*, vol. 30, No. 3 (May 1981), pp. 689—698.

Hoermann, Astrid, and others. Converting endogenous genes of the malaria mosquito into simple non-autonomous gene drives for population replacement. *Elife*, vol. 10, No. 58791 (April 2021).

Hoermann, Astrid, and others. Gene drive mosquitoes can aid malaria elimination by retarding Plasmodium sporogonic development. *Science Advances*, vol. 8, No. 38 (September 2022).

Holman, Luke. Evolutionary simulations of Z-linked suppression gene drives. *Proceedings of the Royal Society B*, vol. 286, No. 1912 (October 2019).

Holt, Robert D., and Michael B. Bonsall. Apparent Competition. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, vol. 48, No. 1146 (November 2017), pp. 447—471.

Hosack, Geoffrey R., Adrien Ickowicz, and Keith R. Hayes. Quantifying the risk of vector-borne disease transmission attributable to genetically modified vectors. *Royal Society Open Science*, vol. 8, No. 3 (March 2021).

Hosack, Geoffrey R., and others. *Risk assessment for controlling mosquito vectors with engineered nucleases: paternal male bias construct*. Report No. EP2022-4945. Hobart, Australia: CSIRO, 2023. Available at <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/lymphatic-filariasis>.

Hume, C.C., Emily J. Lyons, and Karen P. Day. Human migration, mosquitoes and the evolution of *Plasmodium falciparum*. *Trends in Parasitology*, vol. 19, No. 3 (March 2003), pp. 144—149.

Huestis, Diana L., and others. Windborne long-distance migration of malaria mosquitoes in the Sahel. *Nature*, vol. 574, (October 2019), pp. 404—408.

Ickowicz, Adrien, and others. Predicting the spread and persistence of genetically modified dominant sterile male mosquitoes. *Parasite and Vectors*, vol. 14, No. 480 (September 2021).

Institute of Medicine, Board on Population Health and Public Health Practice, and Committee on Decision Making Under Uncertainty. *Environmental decisions in the face of uncertainty*. The National Academies Press, Washington DC, 2013.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2013. Environmental Decisions in the Face of Uncertainty. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/12568>.

International union for conservation of nature, the invasive species specialist group. Global invasive species database. 2024. Available at https://www.iucngisd.org/gisd/100_worst.php.

ISO 14971:2019 content from: Exceed™ “ISO 14971 Basic Concepts – Hazard, Hazardous Situation and Harm”. Available at: <https://exceedqm.com/new-blog/iso-14971-basic-concepts-hazard-hazardous-situation-and-harm> (accessed 9 Jan 2024)

James, Stephanie L., and others. 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*, vol. 98, No. 6 (June 2018), pp. 18—0083.

James, Stephanie L., and others. Toward the definition of efficacy and safety criteria for advancing gene drive-modified mosquitoes to field testing. *Vector Borne Zoonotic Diseases*, vol. 20, No. 4 (April 2020).

Jeyaprakasam, Nantha Kumar, and others. Blood meal analysis of *Anopheles* vectors of simian malaria based on laboratory and field studies. *Scientific Reports*, vol. 12, No. 354 (January 2022).

Jupatanakul, Natapong, and others. Engineered *Aedes aegypti* JAK/STAT Pathway-Mediated Immunity to Dengue Virus. *PLOS Neglected Tropical Diseases* (January 2017).

Kandul, Nikolay P., and others. A confinable home-and-rescue gene drive for population modification. *Elife*, vol. 10 (March 2021).

Kauffman, and Elizabeth B., Laura D. Kramer. Zika virus mosquito vectors: competence, biology, and vector control. *J Infect Dis*, vol. 216, No. 1093 (December 2017), pp. S976—S990.

Keiper, Felicity, and Ana Atanassova. Regulation of synthetic biology: Developments under the convention on biological diversity and its protocols. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 8 (April 2020).

Kelsey, Adam, and others. Global governing bodies: a pathway for gene drive governance for vector mosquito control. *Am J Trop Med Hyg*, vol. 103, No. 3 (September 2020), pp. 976—985.

Kim, Jaehee, and others. Incorporating ecology into gene drive modelling. *Ecology Letters*, vol. 26, No. 1 (September 2023), pp. S62—S80.

Kokotovich, Adam E., and others. Stakeholder engagement to inform the risk assessment and governance of gene drive technology to manage spotted-wing drosophila. *Journal of Environmental Management*, vol. 307 (April 2022).

Kormos, Ana, and others. Conceptual risk assessment of mosquito population modification gene-drive systems to control malaria transmission: Preliminary hazards list workshops. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, vol. 11 (October 2023).

Kuzma, Jennifer. Procedurally robust risk assessment framework for novel genetically engineered organisms and gene drives. *Regulation & Governance* (March 2019).

Kyrou, Kryos, and others. A CRISPR–Cas9 gene drive targeting doublesex causes complete population suppression in caged *Anopheles gambiae* mosquitoes. *Nature Biotechnology*, vol. 36, No. 4245 (September 2018), pp. 1062—1066.

Leftwich, Philip T., and others. Recent advances in threshold-dependent gene drives for mosquitoes. *Biochem Soc Trans*, vol. 46, No. 5 (2018), pp. 1203 – 1212.

Legros, Mathieu, and others. Gene drive strategies of pest control in agricultural systems: Challenges and opportunities. *Evolutionary Applications*, vol. 14, No. 9 (July 2021), pp. 2162 —2178.

Legros, Mathieu, and others. Modeling the dynamics of a non-limited and a self-limited gene drive system in structured *Aedes aegypti* populations. *pLoS ONE*, vol. 8, No. 12 (December 2013).

Leitschuh, Caroline M., and others. Developing gene drive technologies to eradicate invasive rodents from islands. *Journal of Responsible Innovation*, vol. 5, No. Suppl. 1 (2018), pp. S121 – S138.

Lessard, Bryan D., and others. Detection of the Japanese encephalitis vector mosquito *Culex tritaeniorhynchus* in Australia using molecular diagnostics and morphology. *Parasites & Vectors*, vol. 14, No. 411 (August 2021).

Levins, Richard, and others. Qualitative mathematics for understanding, prediction, and intervention in complex ecosystems. *Ecosyst. Health*, (1998), pp. 178—204.

Li, Ming, and others. Development of a confinable gene drive system in the human disease vector *Aedes aegypti*. *eLife*, vol. 9, No. e51701 (January 2020), pp. 1 – 22.

Li, Ming, Omar S. Akbari, and Bradley J. White. Highly efficient site-specific mutagenesis in malaria mosquitoes using CRISPR. *G3 Genes, Genomes, Genetics*, vol. 8, No. 2 (February 2018).

Little, Eliza A. H., and others. Host interactions of *Aedes albopictus*, an invasive vector of arboviruses. *pLoS Negl Trop Dis.*, vol. 15, No. 2 (February 2021).

Lopez Del Amo, Victor, and others. A transcomplementing gene drive provides a flexible platform for laboratory investigation and potential field deployment. *Nature Communications*, vol. 11, No. 352 (January 2020).

MacFarlane, Gus R., Simon Lillico, and Bruce Whitelaw. Gene drive: Past, present and future roads to vertebrate biocontrol. *Applied Biosciences*, vol. 2 (February 2023), pp. 52 – 70. 0

MacIntyre, Caitlin, and others. Survey of West Nile and Banzai Viruses in mosquitoes, South Africa, 2011–2018. *Emerging Infectious Diseases*, vol. 29, No. 1 (January 2023), pp. 164 – 169.

Maquart, Pierre-Olivier, Leakena Chann, and Sebastien Boyer. *Culex vishnui* (Diptera: *Culicidae*): An overlooked vector of arboviruses in South-East Asia. *Journal of Medical Entomology*, vol. 59, No. 4 (July 2022), pp. 1144 – 1153.

Marinho, Rafael A., and others. Effects of temperature on the life cycle, expansion, and dispersion of *Aedes aegypti* (Diptera: *Culicidae*) in three cities in Paraiba, Brazil. *J Vector Ecol.*, vol. 41, No. 1 (June 2016), pp. 1 – 10.

Marshall, John M., and Bruce A. Hay. Confinement of gene drive systems to local populations: A comparative analysis. *J. Theor Biol.*, vol. 294 (February 2012), pp. 153 – 171.

Massey, N. Claire, and others. A global bionomic database for the dominant vectors of human malaria. *Sci Data*, vol. 3, No. 160014 (March 2016).

Mastrandrea, Michael D., and others. The IPCC AR5 guidance note on consistent treatment of uncertainties: A common approach across the working groups. *Climatic Change*, vol. 108, No. 675 (August 2011).

Mathur, G., and others. Transgene-mediated suppression of dengue viruses in the salivary glands of the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti*. *Insect Molecular Biology*, vol. 19, No. 6 (December 2010), pp. 753 – 763.

Metchanun, Nawaphan, and others. Modeling impact and cost-effectiveness of driving-Y gene drives for malaria elimination in the Democratic Republic of the Congo. *Evolutionary Applications*, vol. 15, No. 1 (January 2012), pp. 132 – 148.

- Morchon, Rodrigo, and others. Heartworm Disease (*Dirofilaria immitis*) and their vectors in Europe – new distribution trends. *Frontiers in Physiology*, vol. 3, No. 196 (June 2012).
- Morgan, M. Granger. Use (and abuse) of expert elicitation in support of decision making for public policy. *PNAS*, vol. 111, No. 20 (May 2014), pp. 7176 – 7184.
- Morgan, Millet Granger, and Max Henrion. *Uncertainty: A Guide to Dealing with Uncertainty in Quantitative Risk and Policy Analysis*. Cambridge University Press, 1992.
- Morozov, Andrew. Modelling biological evolution: Recent progress, current challenges and future direction. *Interface Focus*, vol. 3, No. 6 (December 2013).
- Mravcova, Kristina, and others. Ťahyňa virus—A widespread, but neglected mosquito-borne virus in Europe. *Zoonoses and Public Health*, vol. 70, No. 5 (May 2023), pp. 371 – 382.
- Nash, Alexander, and others. Integral gene drives for population replacement. *Biol Open*, vol. 8, No. 1 (January 2019).
- National academies of sciences, engineering, and medicine (NASEM). *Gene drives on the Horizon: Advancing Science, Navigating Uncertainty, and Aligning Research with Public Values*. Washington, DC: The National Academies Press, 2016.
- Neve, Paul. Gene drive systems: Do they have a place in agricultural weed management? *Pest Management Science*, vol. 74, No. 12 (December 2018), pp. 2671 – 2679.
- Nienstedt, Karin M., and others. Development of a framework based on an ecosystem services approach for deriving specific protection goals for environmental risk assessment of pesticides. *Science of the Total Environment*, vol. 415 (January 2012), pp. 31—38.
- Noble, Charleston, and others. Current CRISPR gene drive systems are likely to be highly invasive in wild populations. *Genetics and Genomics, Evolutionary Biology*, vol. 7 (June 2018).
- Noble, Charleston, and others. Daisy-chain gene drives for the alteration of local populations. *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 116, No. 17 (April 2019), pp. 8275 – 8282.
- North, Ace R., Austin Burt, H. Charles J. Godfray. Modelling the potential of genetic control of malaria mosquitoes at national scale. *BMC Biology*, vol. 17, No. 26 (March 2019).
- _____. Modelling the suppression of a malaria vector using a CRISPR-Cas9 gene drive to reduce female fertility. *BMC Biology*, vol. 18, No. 98 (August 2020).
- Oberhofer, Georg, Tobin Ivy, and Bruce A. Hay (2020a). 2-Locus *Cleave and Rescue* selfish elements harness a recombination rate-dependent generational clock for self-limiting gene drive.
- _____. *Cleave and Rescue*, a novel selfish genetic element and general strategy for gene drive. *PNAS*, vol. 116, No. 13 (February 2019), pp. 6250 – 6250.
- _____. Gene drive and resilience through renewal with next generation *Cleave and Rescue* selfish genetic elements. *PNAS*, vol. 117, No. 16 (April 2020b), pp. 9013 – 9021.
- _____. Split versions of *Cleave and Rescue* selfish genetic elements for measured self-limiting gene drive. *pLoS genetics*, vol. 17, No. 2 (February 2021).
- Oerke, E. C., H-W Dehne, F. Schonbeck, and A. Weber. *Crop Production and Crop Protection: Estimated Losses in Major Food and Cash Crops*. Amsterdam: Cambridge University Press, 1994.
- Office of the Gene Technology Regulatory (OGTR) Risk analysis framework, 2005. Available at: https://www.ogtr.gov.au/sites/default/files/files/2021-07/risk_analysis_framework_january_2005.pdf

O'Hagan, Anthony, and others. *Uncertain Judgements: Eliciting Experts' Probabilities*. John Wiley & Sons, Ltd (TJ International, Padstow, Cornwall, 2006).

Olejarz, Jason W., and Martin A. Nowak. Gene drives for the extinction of wild metapopulations. *J Theor Biol.*, vol. 577 (January 2024).

Organisation for economic co-operation and development. *Chemicals and biotechnology committee, consensus document on environmental considerations for risk/safety assessment for the release of transgenic plants*. Paris, 27 July 2023.

_____. Consensus document on the biology of mosquito *Aedes aegypti*. Paris, 9 July 2018.

_____. *Frascati Manual 2015, Guidelines for collecting and reporting data on research and experimental development*. Paris: OECD Publishing, 2015.

_____. *Safety Assessment of Transgenic Organisms in the Environment, Volume 10: OECD Consensus Document on Environmental Considerations for the Release of Transgenic Plants, Harmonisation of Regulatory Oversight in Biotechnology*. Paris, OECD Publishing, 2015.

_____. *Safety Considerations for Biotechnology*. Paris: OECD Publishing, 1992.

Otto, Sarah P, and Troy Day. *A Biologist's Guide to Mathematical Modeling in Ecology and Evolution*. Princeton, New Jersey: Princeton University Press, 2007.

Paupy, C., and others. *Aedes albopictus*, an arbovirus vector: From the darkness to the light. *Microbes infect.*, vol. 11, No. 14 – 15 (December 2009), pp. 1177 – 85.

Pereira, Thiago Nunes, and others. Emergent arboviruses: A review about *Mayaro virus* and *Oropouche orthobunyavirus*. *Front. Trop. Dis.*, vol. 2, No. 737436 (November 2021).

Perry, Joe N., and others. Commentary: Statistical aspects of environmental risk assessment of GM plants for effects on non-target organisms. *Environmental Biosafety Research*, vol. 8, No. 2 (April – June 2009), pp. 65 – 78.

Peterson, Jeannine, Paul S. Mead, and Martin E. Schriefer. *Francisella tularensis*: An arthropod-borne pathogen. *Vet res.*, vol. 40, No. 2 (March – April 2009).

Pham, Thai Binh, and others. Experimental population modification of the malaria vector mosquito, *Anopheles stephensi*. *pLoS genetics*, vol. 15, No. 12 (December 2019).

Piedrahita, Stefani, and others. *Anopheles* blood meal sources and entomological indicators related to plasmodium transmission in malaria endemic areas of Colombia. *Acta Trop.*, vol. 233 (September 2022).

Pimentel, David. *Techniques for Reducing Pesticide Use: Economic and Environmental Benefits*. Wiley, 1997.

Preston, G. R., and others. South Africa works towards eradicating introduced house mice from sub-Antarctic Marion Island: the largest island yet attempted for mice. *International Conference on island invasives* (March 2019).

Puccia, Charles J., and Richard Levins. *Qualitative Modeling of Complex Systems: An Introduction to Loop Analysis and Time Averaging*. Boston, Massachusetts: Harvard University Press, 1986.

Quinn, Charlotte, and others. CRISPR-mediated knock-in of transgenes into the malaria vector *Anopheles funestus*. *G3 Genes Genomes Genetics*, vol. 11, No. 8 (August 2021).

- Qureshi, Alima, and John B. Connolly. A systematic review assessing the potential for release of vector species from competition following insecticide-based population suppression of *Anopheles* species in Africa. *Parasites and Vectors*, vol. 14, No. 1 (September 2021).
- Raban, Robyn. Manipulating the destiny of wild populations using CRISPR. *Annual Review of Genetics*, vol. 57 (November 2023), pp. 361 – 390.
- Raban, Robyn R., John M. Marshall, and Omar S. Akbari. Progress towards engineering gene drives for population control. *J Exp Biol.*, vol. 223, No. Suppl 1 (February 2020).
- Rabitz, Florian. Gene drives and the international biodiversity regime. *Special issue: New frontiers in Ocean Environmental Governance*, vol. 28, No. 3 (November 2019), pp. 339 – 348.
- _____. The international governance of gene drive organisms. *Environmental Politics*, vol. 31, No. 6 (2022), pp. 949 – 968.
- Ramirez-Francel, Leidy Azucena, and others. Bats and their vital ecosystem services: A global review.
- Rašić, Gordana, and others. Monitoring needs for gene drive mosquito projects: Lessons from vector control field trials and invasive species. *Frontiers in Genetics*, vol. 12, (January 2022).
- Raybould, Alan. Hypothesis-led ecological risk assessment of GM crops to support decision-making about product use. In *GMOs Topics in Biodiversity and Conservation*, A. Chaurasia, D. L. Hawksworth, M. Pessoa de Miranda, eds. Springer, Cham, 2020.
- Raybould, Alan. Problem formulation and hypothesis testing for environmental risk assessments of genetically modified crops. *Environ. Biosafety Res.*, vol. 5 (2006), pp. 119 – 125.
- Raybould, Alan. The bucket and the searchlight: formulating and testing risk hypotheses about the weediness and invasiveness potential of transgenic crops. *Environ Biosafety Res.*, vol. 9, No. 3 (July-September 2010), pp. 123 – 133.
- Raybould, Alan, and Phil Macdonald. Policy-Led comparative environmental risk assessment of genetically modified crops: Testing for increased risk rather than profiling phenotypes leads to predictable and transparent decision-making. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, vol. 10 (April 2018).
- Reeves, R. Guy, and others. First steps towards underdominant genetic transformation of insect populations. *PLOS ONE*, vol. 9, No. 5 (May 2014).
- Regan, Helen M., Mark Colyvan, and Mark A. Burgman. A taxonomy and treatment of uncertainty for ecology and conservation biology. *Ecological Applications*, vol. 12, No. 2 (April 2002).
- Reid, Walter V. *Millennium Ecosystem Assessment Ecosystems and Human Well-being: Synthesis*. Island Press, Washington, DC, 2005.
- Reinhold, Joanna M., Claudio R. Lazzari, and Chloe Lahondere. Effects of the environmental temperature on *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* mosquitoes: A review. *Insects*, vol. 9, No. 4 (November 2018).
- Restif, Olivier, and others. Model-guided fieldwork: Practical guidelines for multidisciplinary research on wildlife ecological and epidemiological dynamics. *Ecology Letter*, vol. 15, No. 10 (October 2012), pp. 1083—1094.
- Richard, Vaea, Tuterarii Paoaafaite, and Van-Mai Cao-Lormeau. Vector competence of *Aedes aegypti* and *Aedes polynesiensis* populations from French Polynesia for chikungunya virus. *pLoS Negl Trop Dis.*, vol. 10, No. 5 (May 2016).

- Roberts, Andrew, and others. Perspective piece: Results from the workshop “problem formulation for the use of gene drive in mosquitoes”. *Am J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 96, No. 3 (March 2017a), pp. 530 – 533.
- Roberts, David R., and others. Cross-validation strategies for data with temporal, spatial, hierarchical, or phylogenetic structure. *Ecography*, vol. 40, No. (August 2017b), pp. 913 – 929.
- Rode, Nicolas O., and others. Population management using gene drive: Molecular design, models of spread dynamics and assessment of ecological risks. *Conservation genetics*, vol. 20 (April 2019), pp. 671 – 690.
- Rode, Nicolas O., Virginie Courtier-Orgogozo, Debarre, Florence. Can a population targeted by a CRISPR-based homing gene drive be rescued? *G3 Genes genomes genetics*, vol. 10, No. 9 (September 2020), pp. 3403 – 3415.
- Romeis, Jorg, and others. Assessment of risk of insect-resistant transgenic crops to nontarget arthropods. *Nat Biotechnol.*, vol. 26, No. 2 (February 2008), pp. 203 – 208.
- Romeis, Jorg, and others. The value of existing regulatory frameworks for the environmental risk assessment of agricultural pest control using gene drives. *Environmental science & policy*, vol. 108 (June 2020), pp. 19 – 36.
- Ruscoe, Wendy A., and others. Effects of harvesting and stubble management on abundance of pest rodents (*Mus Musculus*) in a conservation agriculture system. *Pest Management Science*, vol. 79, No. 12 (December 2023), pp. 4757–64.
- Ruscoe, Wendy A., and others. Conservation agriculture practices have changed habitat use by rodent pests: Implications for management of feral house mice. *Journal of Pest Science*, vol. 95, No. 1 (April 2021), pp. 493–503.
- Sanchez C., Hector M., and others. “MGDrivE: A modular simulation framework for the spread of gene drives through spatially explicit mosquito populations”. *Methods in ecology and evolution*, vol. 11, No. 2 (February 2020a), pp. 193 – 345.
- Sanchez C., Hector M., and others. Modeling confinement and reversibility of threshold-dependent gene drive systems in spatially-explicit *Aedes aegypti* populations, *BMC Biol.*, vol. 18, No. 50 (May 2020b).
- Sanz Juste, Sara, and others. Next-generation CRISPR gene-drive systems using Cas12a nuclease. *Nat Commun*, vol. 14, No. 6388 (October 2023).
- Sanvido, O., and others. Evaluating environmental risks of genetically modified crops: Ecological harm criteria for regulatory decision-making. *Environmental science & policy*, vol. 15 (January 2012), pp. 82 – 91.
- Shinde, Divya P., and others. Yellow Fever: Roles of animal models and arthropod vector studies in understanding epidemic emergence. *Microorganisms*, vol. 10, No. 8, 1578 (August 2022).
- Silva Da Silva, Fábio, and others. Mitochondrial genome sequencing and phylogeny of *Haemagogus albomaculatus*, *Haemagogus leucocelaenus*, *Haemagogus spegazzinii*, and *Haemagogus tropicalis* (Diptera: Culicidae). *Scientific reports*, vol. 10, No. 16948, (October 2020)
- Simon, Samson, Matthias Otto, and Magaret Engelhard. Synthetic gene drive: Between continuity and novelty. *EMBO Rep.*, vol. 19, No. 5 (May 2018).

- Simoni, Alekos, and others. A male-biased sex-distorter gene drive for the human malaria vector *Anopheles gambiae*. *Nature biotechnology*, vol. 38 (May 2020), pp. 1054 – 1060.
- Spiegelhalter, David J., and Hauke Riesch. Don't know, can't know: Embracing deeper uncertainties when analysing risks. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 369, No. 1956 (December 2011).
- Sudeep, A. B., and P. Shil. *Aedes vittatus* (Bigot) mosquito: An emerging threat to public health, *J vector borne dis.*, vol. 54, No. 4 (October – December 2017), pp. 295 – 300.
- Sudweeks, Jaye, and others. Locally Fixed Alleles: A method to localize gene drive to island populations. *Scientific reports*, vol. 9, No. 15821 (November 2019).
- Suter II, Glen W. *Ecological Risk Assessment*, second edition. CRC press 2006.
- Swan, Tom, and others. A literature review of dispersal pathways of *Aedes albopictus* across different spatial scales: Implications for vector surveillance. *Parasites & vectors*, vol. 15, No. 303 (August 2022).
- Takken Willem, and Niels O. Verhulst. Host preferences of blood-feeding mosquitoes. *Annu Rev Entomol*, vol. 58 (January 2013), pp. 433 – 53.
- Talapko, Jasminka, and others. Malaria: The past and the present. *Microorganisms*, vol. 7, No. 179 (June 2019).
- Tantely, Luciano M., Sebastien Boyer, and Dider Fontenille. A review of mosquitoes associated with rift valley fever virus in Madagascar. *Am J Trop Med Hyg.*, vol. 92, No. 4 (April 2015), pp. 722 – 9.
- Teem, John L., and others. Problem formulation for gene drive mosquitoes designed to reduce malaria transmission in Africa: Results from four regional consultations 2016–2018. *Malaria Journal*, vol. 18, No. 347 (October 2019).
- Terradas, Gerard, and others. Genetic conversion of a split-drive into a full-drive element. *Nature Communications*, vol. 14, No. 191 (January 2023).
- Terradas, Gerard, and others. Inherently confinable split-drive systems in *Drosophila*. *Nature communications*, vol. 12, No. 1480 (March 2021).
- Then, Christoph (2020a). Limits of knowledge and tipping points in the risk assessment of gene drive organisms. In *Gene Drives at Tipping Points*, A. von Gleich, and W. Schröder, eds. Springer, Cham.
- Then, Christoph, Katharina Kawall, and Nina Valenzuela. Spatiotemporal controllability and environmental risk assessment of genetically engineered gene drive organisms from the perspective of European union genetically modified organism regulation. *Integr Environ Assess Manag.*, vol. 16, No. 5 (September 2020b), pp. 555 – 568.
- Tofelde, Stefanie, and others. Times associated with source-to-sink propagation of environmental signals during landscape transience. *Front. Earth Sci.*, vol. 9 (April 2021).
- Torres, Rolando, and others. Enzootic mosquito vector species at equine encephalitis transmission foci in the República de Panamá. *pLoS ONE*, vol. 12, No. 9 (September 2017).
- Tuladhar, Rubina, and others. CRISPR-Cas9-based mutagenesis frequently provokes on-target mRNA misregulation. *Nature Communications*, vol. 10, No. 4056 (September 2019).
- Turelli, Michael, and Nicolas H. Barton. Deploying dengue-suppressing *Wolbachia*: robust models predict slow but effective spatial spread in *Aedes aegypti*. *Theor Popul Biol*, vol. 115 (June 2017), pp. 45 – 60.

United Nations, Convention on Biological Diversity (CBD), Treaty Series, vol. 1760, No. 30619.

Secretariat of the Convention on Biological Diversity (2000) Cartagena Protocol on Biosafety to the Convention on Biological Diversity: text and annexes. Available at: <https://www.cbd.int/doc/legal/cartagena-protocol-en.pdf>

_____. Liability and Redress, Article 14.2. May 2007. Available at <https://www.cbd.int/liability>.

_____. Report of the Ad Hoc Technical Expert Group on Risk Assessment, Montreal, Canada, 30 March – 3 April 2020. CBD/CP/RA/AHTEG/2020/1/5.

_____. Convention on Biological Diversity. 1992. <https://www.cbd.int/doc/legal/cbd-en.pdf>

United Nations. Report of the United Nations conference on environment and development. Rio de Janeiro, August 1992. A/CONF.151/26 (Vol. I). Available at https://www.un.org/en/development/desa/population/migration/generalassembly/docs/globalcompact/A_CONF.151_26_Vol.I_Declaration.pdf.

University of Washington Institute for Health Metrics and Evaluation “Global Health Data Exchange” Available at <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> (Date accessed 13 March 2023).

U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA). *Guidelines for Ecological Risk* (April 1998). Available at https://www.epa.gov/sites/default/files/2014-11/documents/eco_risk_assessment1998.pdf

Valderrama, J. Andrés, and others. A bacterial gene-drive system efficiently edits and inactivates a high copy number antibiotic resistance locus. *Nat Commun*, vol. 10, No. 5726 (December 2019).

Verkuijl, Sebald A. N., and others. A CRISPR endonuclease gene drive reveals distinct mechanisms of inheritance bias. *Nature Communications*, vol. 13, No. 7145 (November 2022).

Verma, Prateek, and others. The Effect of Mating Complexity on Gene Drive Dynamics. *Am Nat.*, vol. 201, No. 1 (January 2023).

Waddell, Lisa, and others. Cache Valley virus: A scoping review of the global evidence. *Zoonoses public health*, vol. 66, No. 7 (November 2019), pp. 739 – 758.

Wang, Guan-Hong, and others. Symbionts and gene drive: Two strategies to combat vector-borne disease. *Trends in genetics*, vol. 38, No. 7 (July 2022).

Warmbrod, K. L., and others. Gene drives: Pursuing opportunities, minimizing risk. *Center for Health Security*, Baltimore: John Hopkins Center for Health Security (2020).

Webster, Sophia H., Michael R. Vella, and Maxwell J, Scott. Development and testing of a novel killer–rescue self-limiting gene drive system in *Drosophila melanogaster*. *Proceedings of the Royal Society B*, vol. 287, No. 1925 (April 2020).

Wellington, W. G. Changes in mosquito flight associated with natural changes in polarized light. *Cambridge University Press* (May 2012).

Wells, Mark, and Ricarda A. Steinbrecher. *Current and proposed insect targets for gene drive development*. A horizon scanning survey, EcoNexus, October 2023.

_____. *Gene Drive Development: Current and proposed non-insect targets, including vertebrates, snails, fungi and plants*. A horizon scanning survey, EcoNexus, November 2023.

Wilkman, Lukas, and others. Mosquito-borne viruses causing human disease in Fennoscandia—Past, current, and future perspectives. *Frontiers in medicine*, vol. 10 (March 2023).

Willis, Katie, and Austin Burt. Double drives and private alleles for localised population genetic control. *pLoS genetics*, vol. 17, No. 3 (March 2021).

Wolt, Jeffrey D., and others. Problem formulation in the environmental risk assessment for genetically modified plants. *Transgenic Research*, vol. 19, No. 3 (2010), pp. 425-436.

World health organization, global malaria programme. “*World Malaria Report 2023*”. Geneva, 2023a. Available at <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/reports/world-malaria-report-2023>.

_____. WHO malaria terminology. Geneva, 2021a. Available at <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/349442/9789240038400-eng.pdf?sequence=1>.

_____. Guidance framework for testing genetically modified mosquitoes, first edition (2014). Available at <https://tdr.who.int/publications/i/item/2014-06-26-the-guidance-framework-for-testing-genetically-modified-mosquitoes>

_____. Guidance framework for testing genetically modified mosquitoes, second edition (2021b). Available at <https://www.who.int/publications/i/item/9789240025233>

_____. Chikungunya. Fact sheets, 8 December 2022a. Available at <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chikungunya>.

_____. Dengue and severe dengue. Fact sheet, 17 March 2023b. Available at <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>.

_____. Integrated risk assessment, Report prepared for the WHO/UNEP/ILO International Programme on Chemical Safety. 2001. Available at https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/67358/WHO_IPCS_IRA_01_12.pdf?sequence=1.

_____. Lymphatic filariasis. Fact sheet, 1 June 2023c.

_____. Report on insecticide resistance in *Aedes mosquitoes* (*Aedes aegypti*, *Ae. Albopictus*, *Ae. Vittatus*) in WHO South-East Asia Region countries. Regional Office for South-East Asia, eds. Meeting report, 4 April 2023d.

_____. Vector-borne diseases. Fact sheets, 2 March 2020. Available at <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>.

_____. WHO scales up response to worldwide surge in dengue. 14 November 2019. Available at <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-scales-up-response-to-worldwide-surge-in-dengue>.

_____. Yellow fever. Fact sheet. 31 May 2023e. Available at <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>.

_____. Zika virus. Fact sheet. 8 December 2022b. Available at <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus>.

Xu, Xiang-Ru Shannon, and others. Active genetic neutralizing elements for halting or deleting gene drives. *Molecular Cell*, vol. 80, No. 2 (October 2020), pp. 246 – 262.

Xu, Chonggang, and others. Understanding uncertainties in model-based predictions of *Aedes aegypti* population dynamics. *PLOS Neglected Tropical Diseases* (September 2010).

Yaro, Alpha Seydou, and others. Diversity, composition, altitude, and seasonality of high-altitude windborne migrating mosquitoes in the Sahel: Implications for disease transmission. *Frontiers in Epidemiology*, vol. 2 (October 2022).

Zapletal, Josef, and others. Making gene drives biodegradable. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, vol. 376, No. 1818 (December 2020).

Annexe I

Informations complémentaires sur la modélisation

Presque toutes les évaluations de risques utilisent au moins l'un des quatre types de modèles suivants :

- Modèles conceptuels : représentations qualitatives des composants du système et des interactions entre ces composants, considérés comme les plus pertinents pour l'évaluation des risques (voir section 4.1.3 « Détermination des trajectoires néfastes possibles ») ;
- Modèles mathématiques qualitatifs : un type particulier de modèle conceptuel permettant de prédire la manière dont les composantes du système concerné changeront - c'est-à-dire augmenteront, diminueront ou resteront inchangées - sans préciser dans quelle mesure, lorsqu'une ou plusieurs composantes sont soumises à un changement durable ;
- Modèles basés sur les processus : utilisation de descriptions mathématiques du système pour prédire comment et dans quelle mesure l'ampleur des variables pertinentes du système changera dans le temps et/ou l'espace.
- Modèles statistiques : utilisation de types particuliers de descriptions mathématiques pour décrire les propriétés et le comportement des composants du système qui sont intrinsèquement variables, avec un accent particulier sur la description des tendances observées dans les données.

Modèles conceptuels

Toutes les évaluations des risques commencent par des modèles mentaux implicites du problème en question. L'objectif principal d'un exercice de modélisation conceptuelle est d'améliorer la transparence de l'évaluation des risques en rendant ces modèles implicites explicites et donc susceptibles d'être comparés et de faire l'objet d'un examen indépendant. Dans la formulation du problème, cet objectif est généralement atteint en utilisant des diagrammes de blocs pour représenter les trajectoires néfastes possibles. Des exemples pertinents pour l'OVM-FG de ce type de modèle conceptuel peuvent être trouvés dans Alcalay et al. (2021), Connolly et al. (2021), et Kormos et al. (2023). D'autres types de modèles conceptuels qui peuvent également être utiles aux étapes 1 et 2 d'une évaluation des risques comprennent les arbres de défaillance et les arbres d'événements (Hayes et al., 2018a ; 2018b ; Hosack et al., 2023).

De nombreuses techniques de modélisation conceptuelle, y compris les arbres de défaillance et les schémas fonctionnels, utilisent des représentations linéaires d'un système et ne sont donc pas bien adaptées aux situations où la rétroaction a une influence importante sur la manière dont un système réagit au changement. Dans ces situations, les modèles mathématiques qualitatifs constituent un complément utile.

Modèles mathématiques qualitatifs

Les modèles mathématiques qualitatifs possèdent les mêmes propriétés utiles que les modèles conceptuels imaginés ; ils sont transparents, relativement faciles à construire et constituent donc un moyen rentable d'explorer les effets de différentes structures de modèles (un type important d'incertitude épistémique) et un bon moyen de s'engager avec divers groupes de parties prenantes, les peuples autochtones et les communautés locales. En outre, ils fournissent des informations qui peuvent être utiles dans les systèmes où la rétroaction négative (positive) - un processus dans lequel un changement

initial d'une variable du système entraîne un retour à (un éloignement de) sa valeur initiale - est une caractéristique importante (Levins, 1998).

La modélisation mathématique qualitative décrit les systèmes à l'aide de digraphes signés qui représentent le système comme une série de nœuds (variables du système) reliés par des arêtes qui décrivent les interactions entre les variables du système qui ont un effet positif ou négatif sur les nœuds qu'elles rejoignent. Une fois construit, le digraphe signé permet à l'analyste d'étudier les propriétés de stabilité du modèle, de prédire la direction du changement suite à une modification soutenue d'une ou plusieurs variables du système et d'estimer la détermination du signe - une indication de la confiance dans les prédictions du modèle qualitatif (voir par exemple Dambacher et al., 2003).

Une formation aux méthodes mathématiques quantitatives est nécessaire pour comprendre pleinement la théorie, les hypothèses et l'utilité de la modélisation mathématique qualitative. Levins (1998) propose une bonne introduction, tandis que Puccia et Levins (1986) fournissent une description complète de la méthode et des mathématiques sous-jacentes. Parmi les exemples de son utilisation qui sont pertinents pour l'évaluation des risques liés aux OVM-FG, on peut citer Hayes et al. (2014) et Hosack et al. (2023).

Modèles basés sur les processus

Les modèles basés sur les processus représentent les systèmes à l'aide de l'un des trois types d'équations mathématiques suivants : i) une équation de récursivité qui décrit la valeur des variables dans l'unité de temps suivante en fonction de leur valeur dans l'unité de temps actuelle ; ii) une équation de différence qui spécifie l'ampleur du changement des variables entre les points temporels ; et iii) une équation différentielle qui décrit la vitesse à laquelle les variables changent dans le temps (Otto et Day, 2007).

Les modèles basés sur les processus permettent aux analystes d'identifier les propriétés d'équilibre du système et de prédire comment ses variables changeront, à la fois en termes de direction et d'ampleur, si le système est perturbé. Un grand nombre de modèles basés sur les processus ont été utilisés pour décrire des systèmes pertinents pour l'évaluation des risques liés aux OVM-FG, allant de modèles relativement simples de populations en isolement (par exemple, Facchinelli et al., 2019) à des modèles plus complexes qui prédisent comment de multiples populations dans la nature pourraient varier dans le temps et dans l'espace (par exemple, Beeton et al., 2022). Aucun des modèles de forçage génétique actuels liés aux OVM ne s'approche toutefois de la complexité des grands modèles portant sur l'ensemble de l'écosystème, qui sont employés dans d'autres domaines (Fulton, 2010).

En élaborant des modèles basés sur les processus, l'analyste doit faire des choix importants concernant : i) les processus et les composants du monde réel à inclure dans le modèle et ceux à exclure ; ii) la manière de décrire mathématiquement les processus inclus ; iii) les valeurs ou les modèles de distribution de probabilité des paramètres ; iv) la résolution du modèle dans le temps et l'espace (par exemple, les prévisions sont-elles faites sur des pas de temps quotidiens, mensuels ou annuels) ; v) les valeurs initiales des paramètres ; et vi) les règles qui régissent ce qui se passe aux limites du modèle. Parmi ces choix, le premier aura généralement la plus grande influence sur les prévisions de risque et doit donc être effectué avec soin.

Les orientations en la matière préconisent généralement des modèles plus simples - avec le moins de paramètres incertains possible - plutôt que des modèles plus vastes, en particulier si l'objectif final est de prévoir avec précision. En outre, les modèles plus simples sont plus faciles à comprendre et à interpréter. Hilborn et Mangel (1997) avertissent cependant que les modèles plus simples peuvent sous-représenter l'incertitude réelle, et que la théorie biologique peut dicter un modèle plus complexe avec des caractéristiques plus réalistes comme un meilleur choix parce qu'il permet un plus large éventail de

résultats biologiquement plausibles. Dans une évaluation des risques de l'OVM-FG, les données sur les résultats observés peuvent ne pas être disponibles avant (ou même peu après) l'achèvement de l'évaluation. La précision prédictive des modèles de processus utilisés dans l'évaluation peut donc être inconnue au moment où les décisions concernant la dissémination sur le terrain doivent être prises. Dans ces circonstances, la complexité des modèles de processus doit être guidée par l'éventail des résultats plausibles identifiés grâce aux trajectoires néfastes possibles et aux processus écologiques qui permettent d'atteindre ces résultats. Les phénomènes génétiques, démographiques et écologiques qui deviennent de plus en plus pertinents à mesure que les OVM-FG progressent dans un protocole de dissémination, et des exemples de la manière dont ces phénomènes sont (ou ne sont pas actuellement) pris en compte dans les modèles d'OVM-FG, sont examinés dans un certain nombre d'examen récents (Comb et al., 2023 ; Frieß et al., 2023).

Modèles statistiques

Un des principaux objectifs d'un modèle statistique est de reproduire avec précision la variation qui existe dans les phénomènes du monde réel. Les modèles statistiques permettent à l'analyste de déduire la variation qui existe dans une population plus large à partir de la variation observée dans un échantillon (généralement beaucoup plus petit), et donc de prédire avec précision la probabilité de tous les résultats possibles, y compris les résultats qui n'ont pas été observés dans l'échantillon, mais qui existent en réalité dans la population plus large. Une distinction importante dans ce contexte est la variation dans un échantillon qui est créée par les imperfections dans la façon dont nous observons et mesurons les choses (erreur de mesure), et la variation créée par une combinaison de forces environnementales agissant sur, et la variabilité innée dans, les choses que nous observons (erreur de processus). Une inférence précise sur la variabilité des paramètres au niveau de la population - tels que les paramètres d'un modèle basé sur les processus - exige que ces deux sources de variabilité soient séparées dans ce que l'on appelle souvent des « modèles hiérarchiques » (Clark, 2007 ; Bolker, 2008). Des exemples pertinents de cette approche dans le domaine des OVM-FG peuvent être trouvés dans Ickowicz et al. (2021) et Hosack et al. (2023).

L'utilisation de techniques de modélisation modernes pour l'évaluation des risques liés aux OVM-FG nécessite un haut degré de formation dans les modèles basés sur les processus utilisés pour représenter les systèmes écologiques et biologiques, la théorie probabiliste utilisée pour attribuer des modèles de distribution de probabilité aux paramètres de ces modèles, ainsi que les méthodes de calcul qui permettent de faire des inférences sur la variabilité au niveau de la population en présence d'erreurs de mesure. En outre, les responsables de la réglementation des risques biotechnologiques qui ne disposent pas de cette formation peuvent avoir du mal à juger de la qualité scientifique et de la validité de toute approche de modélisation spécifique, bien que des orientations sur ces questions soient actuellement disponibles (Augusiak et al., 2014 ; Calder et al., 2018).

Annexe II

Informations complémentaires sur les incertitudes

De nombreuses sources fournissent des conseils sur la manière d'identifier et de traiter les différents types d'incertitude : Hayes et al. (2007a) fournissent une introduction non technique mettant en évidence des exemples pertinents pour les poissons vivants modifiés. Le groupe d'experts sur les OGM de l'EFSA (2013) propose une introduction similaire dans le contexte des animaux vivants modifiés. L'EFSA (2018) recommande une série de procédures pour évaluer l'incertitude dans l'évaluation scientifique. Morgan et Henrion (1992), Cullen et Frey (1999) et Bedford et Cooke (2001) sont de bons manuels sur la manière d'aborder l'incertitude dans le cadre d'une évaluation quantitative (probabiliste) des risques.

Incertitude linguistique

L'incertitude linguistique survient pour de nombreuses raisons, mais principalement parce que les mots peuvent être vagues et ambigus, et que notre interprétation d'une proposition qualitative dépend du contexte dans lequel elle est faite (Regan et al., 2002). C'est pourquoi un même mot ou une même phrase peut avoir une signification différente pour différentes personnes (EFSA, 2018). L'incertitude linguistique est importante dans l'évaluation qualitative des risques car des termes tels que "petit effet", "faible probabilité" ou "risque négligeable" sont sujets à interprétation, c'est pourquoi les orientations actuelles recommandent presque toujours que ces termes soient soigneusement définis (voir par exemple le groupe OGM de l'EFSA, 2013) et que, dans la mesure du possible, les malentendus liés à la langue soient réduits au minimum en facilitant soigneusement la contribution des experts (Carey et Burgman, 2008).

Les expressions qualitatives de l'incertitude sont problématiques pour deux raisons. Premièrement, l'effet de l'incertitude sur l'évaluation du risque est confondu avec l'incertitude linguistique. Il est donc difficile pour les décideurs d'évaluer le degré de précision de la prévision du risque ou la distance qui la sépare de la valeur réelle. D'autre part, il n'existe pas de principe permettant de combiner les expressions qualitatives de l'incertitude concernant les différents éléments d'un calcul de risque en une expression globale de l'incertitude. Pour ces raisons, les orientations actuelles recommandent que, dans la mesure du possible, les expressions de l'incertitude épistémique ou de la variabilité soient quantifiées dans la mesure où cela est scientifiquement réalisable (EFSA, 2018).

Dans le cas des OVM-FG, la quantification de l'incertitude pourrait être plus difficile que pour d'autres évaluations des risques liés aux OVM, en raison de leur empreinte spatio-temporelle potentiellement plus importante, qui pourrait conduire à une exposition dans des environnements plus variables et hétérogènes, et en raison de la rareté des données empiriques sur leur comportement à l'état sauvage. Il est toutefois erroné de penser que la quantification de l'incertitude nécessite de nombreuses données. L'incertitude peut être quantifiée par le jugement d'experts (via une élicitation formelle) pour toute question ou quantité bien définie, à condition qu'il y ait au moins quelques preuves pertinentes (EFSA, 2018).

Plusieurs sources fournissent des conseils sur la manière de quantifier l'incertitude grâce à la consultation d'experts. Par exemple, Burgman (2005) fournit une introduction utile, Morgan (2014) donne une excellente vue d'ensemble des questions clés, tandis que O'Hagan et al (2006) fournissent un traitement complet. L'EFSA (2014) fournit des orientations sur trois approches dans le contexte d'une évaluation des risques liés à la sécurité sanitaire, mais les méthodes abordées sont applicables à d'autres domaines. Hayes et al. (2018b) et Hosack et al. (2023) donnent des exemples sur la manière de recourir

aux consultations pour réaliser une évaluation probabiliste des risques concernant les moustiques vivants modifiés.

Incertitude épistémique

L'évaluation des risques liés aux OVM-FG se heurtera d'abord à une incertitude épistémique dans la phase de formulation du problème, lors de l'identification des effets néfastes potentiels (section 4.1.2.) et lors de la détermination des trajectoires néfastes possibles (section 4.1.3.). Ces deux étapes s'appuient sur des modèles conceptuels pour déterminer comment les choses peuvent mal tourner si des OVM-FG sont libérés dans l'environnement, et ces modèles (comme tous les modèles) seront soumis à une incertitude structurelle (voir annexe I).

Dans ce contexte, l'incertitude relative à la structure du modèle se manifeste de deux manières : i) l'exercice de modélisation conceptuelle est-il complet, c'est-à-dire l'évaluation des risques a-t-elle permis de déterminer toutes les trajectoires néfastes possibles ? ii) les modèles conceptuels sont-ils adéquats, c'est-à-dire les trajectoires néfastes possibles recensées rendent-elles fidèlement compte de tous les processus critiques et événements intermédiaires entre la libération de l'OVM-FG et les effets néfastes. Ces sources d'incertitude sont communes à toutes les évaluations des risques. Toutefois, là encore, le manque d'expérience et l'empreinte spatiale et temporelle potentiellement importante peuvent les accentuer dans le cadre d'une évaluation des risques liés aux OVM-FG.

L'incertitude structurelle dans les modèles conceptuels qui sous-tendent une approche de formulation des problèmes peut être abordée de manière procédurale et méthodologique. Il est recommandé de veiller à ce que les parties prenantes concernées, les peuples autochtones, les communautés locales et les experts soient consultés lors de la détermination et de la description des trajectoires néfastes possibles. Comparer soigneusement les effets néfastes identifiés dans une formulation de problème relative à un OVM-FG avec ceux décrits dans a) les règlements en matière de biosécurité des autorités compétentes, b) les orientations pertinentes élaborées par des autorités internationales reconnues telles que l'EFSA (2013, 2020) et l'Académie nationale des sciences, de l'ingénierie et de la médecine (NASEM, 2016) ; et c) les documents produits par la communauté scientifique - tels que Benedict et al (2018), David et al (2013), Hayes et al (2018b), James et al (2020), Rode et al (2019), Teem et al (2019), et Connolly et al (2021) - permettront également de s'assurer que des trajectoires pertinentes n'ont pas été négligées par inadvertance.

Outre ces procédures recommandées, Hayes et al. (2007b, 2014) décrivent diverses méthodes de recensement des dangers que les analystes de risques peuvent utiliser pour s'assurer que toutes les trajectoires possibles ont été évaluées et décrites de manière exhaustive. Ces techniques encouragent les analystes à sortir des sentiers battus et leur fournissent un cadre appuyant la mise en œuvre de leur expertise et de leur imagination de manière systématique afin d'identifier les trajectoires néfastes possibles.

Il est difficile d'évaluer si l'incertitude structurelle des modèles conceptuels qui sous-tendent la formulation d'un problème a été traitée de manière exhaustive. En particulier, le nombre de voies d'exposition plausibles identifiées dans la formulation du problème n'est pas en soi un indicateur infaillible de l'exhaustivité de cette partie de l'évaluation des risques. Néanmoins, une formulation du problème concernant une nouvelle technologie complexe telle que les OVM-FG qui ne recense que très peu de trajectoires, ou des trajectoires très simples, sera probablement regardée avec un certain scepticisme. En fin de compte, les examinateurs et les décideurs doivent utiliser leur expertise, leur expérience et leur jugement pour décider si cette source d'incertitude dans l'étape de formulation du problème d'un processus d'évaluation des risques liés aux OVM-FG a été traitée de manière adéquate.

Variabilité

La variabilité, souvent appelée incertitude aléatoire, intervient dans l'évaluation des risques liés aux OVM parce qu'un grand nombre de processus environnementaux et démographiques pertinents ou de variables dans les trajectoires néfastes possibles sont intrinsèquement variables dans le temps et dans l'espace. Il est possible que certaines sources de variabilité puissent en théorie être expliquées par un modèle mécaniste très détaillé ou des mesures plus précises, mais dans la pratique, cela peut s'avérer inutile. La simple caractérisation de la variation et la propagation de son effet dans le cadre d'une évaluation des risques constituent souvent une stratégie suffisante et beaucoup plus rentable.

L'effet de la variabilité sur les prévisions de l'évaluation des risques peut être mesuré de plusieurs manières. Une approche courante consiste à répéter plusieurs fois les calculs de risque tout en laissant la possibilité de faire varier de manière réaliste les paramètres des modèles basés sur les processus de l'évaluation des risques (voir annexe I) à chaque répétition. Pour parvenir à ce réalisme, on attribue soigneusement une distribution de probabilités appropriée à chaque paramètre incertain. Le choix de la distribution de probabilité est guidé par la théorie, la variation observée du paramètre ou la conviction des experts. Xu et al. (2010), par exemple, utilisent une distribution de probabilité très souple (la distribution bêta) pour rendre compte des avis d'experts sur la variabilité des paramètres clés du cycle biologique des moustiques, notamment les taux de survie et la fécondité. De même, Hosack et al. (2021) ont utilisé la distribution normale commune (mais dans ce cas transformée) pour rendre compte des avis des experts sur la manière dont les paramètres qui régissent la compétence vectorielle des moustiques vivants modifiés varient à mesure que les moustiques s'habituent aux conditions de laboratoire.

Les représentations probabilistes de la variabilité dans les modèles d'évaluation des risques et les méthodes associées nécessaires pour propager leur effet sur les estimations des risques nécessitent une formation et une bonne compréhension de la théorie des probabilités. Les analystes souhaitant utiliser ces méthodes dans l'évaluation des risques liés aux OVM-FG doivent soit suivre une formation sur la théorie et les techniques sous-jacentes, soit demander de l'aide.

Incertitude profonde et « inconnues inconnues »

L'incertitude profonde survient dans des situations où l'incertitude épistémique ou la variabilité est si importante que les analystes ne savent pas, ou que les Parties à une décision ne peuvent pas se mettre d'accord sur : i) les modèles appropriés pour décrire les interactions entre les variables d'un système ; ii) les distributions de probabilité pour représenter l'incertitude sur les variables et les paramètres clés de ces modèles ; et/ou iii) la manière d'évaluer la désirabilité des résultats alternatifs (Institute of Medicine, 2013). L'évaluation des risques pour les OVM-FG qui sont conçus pour se propager sur de grandes échelles (continentales) ou persister pendant de longues périodes (décennies), peut se heurter à ce type d'incertitude. Then et al. (2020), par exemple, ont fait valoir que les « effets de génération suivante » qui peuvent se produire lorsque les OVM-FG se répliquent avec des populations cibles génétiquement diverses, au sein d'écosystèmes complexes, et les effets déclenchés par les interactions génome \times environnement, peuvent introduire un niveau élevé d'incertitude dans l'évaluation des risques liés aux OVM-FG.

Les orientations actuelles concernant la prise en compte de l'incertitude profonde dans l'évaluation des risques recommandent que les analystes comparent ou combinent les prévisions de plusieurs modèles qui sont cohérents avec les connaissances disponibles (Cox, 2012). Les analystes peuvent également recourir à l'analyse de scénarios pour déterminer les états futurs possibles du monde en décrivant des trajectoires néfastes hypothétiques, mais réalisables sur le plan conceptuel, lors de la formulation du

problème, et en utilisant de multiples valeurs uniques - par ex. meilleur des cas/pire des cas - ou des estimations délibérément imprécises - par ex. ordre de grandeur - paramètres du modèle (Spiegelhalter et Hauke, 2011). Dans ces situations, l'accent peut être mis non plus sur les prévisions de risque, mais sur l'identification de stratégies de gestion des risques qui sont efficaces dans de nombreux scénarios (idéalement tous), et sur l'identification de stratégies de surveillance après la libération qui permettent un retour d'information rapide et un apprentissage des résultats réels (Institute of Medicine, 2013).

Les modèles d'évaluation des risques comportent généralement de nombreux paramètres (voir annexe I) qui peuvent être plus ou moins bien compris ; la variation des taux de fécondité et de mortalité dans une population d'OVM-FG peut être bien comprise, alors que les coefficients de compétition interspécifique et les taux de dispersion à longue distance peuvent être mal compris. Dans ces circonstances, une stratégie mixte combinant des évaluations probabilistes de la variabilité pour des paramètres bien caractérisés, dans le cadre de scénarios reflétant des situations possibles de meilleur et de pire cas pour des paramètres mal caractérisés, peut être conseillée.

Toutefois, il n'existe pas de définition opérationnelle permettant de déterminer quand l'absence de consensus sur un modèle approprié ou sur la gamme de valeurs qu'un paramètre peut prendre devient un cas d'incertitude profonde (Institute of Medicine, 2013). En fin de compte, les analystes des risques, les examinateurs et les autorités de réglementation des risques biotechnologiques doivent juger si les modèles et les estimations des paramètres utilisés dans le cadre d'une évaluation des risques sont plausibles, conformes à la théorie et défendables à la lumière de la base de données probantes disponible.

Enfin, il est important de reconnaître qu'une analyse rigoureuse et systématique de l'incertitude dans le cadre d'une évaluation des risques nécessite des compétences spécialisées et des ressources informatiques, et que le nombre de voies d'exposition plausibles qui peuvent être imaginées au cours de la phase de formulation du problème sera toujours soumis à des contraintes pratiques. En outre, les modèles multiples et les analyses de scénarios ne peuvent pas protéger contre la forme la plus profonde d'incertitude - les « inconnues inconnues » - c'est-à-dire les inconnues qui se trouvent au-delà des éléments dont nous savons que nous ignorons tout. Les orientations actuelles sur ce sujet sont toutefois très claires : les décideurs doivent comprendre que, par définition, les « inconnues inconnues » ne peuvent être ni quantifiées ni décrites dans aucun type d'évaluation des risques et doivent donc prendre les mesures qui s'imposent (EFSA, 2018).

Annexe III

Cadre d'orientation de l'Organisation mondiale de la Santé pour l'expérimentation des moustiques génétiquement modifiés

L'OMS a publié la deuxième édition de son « Cadre d'orientation pour l'expérimentation des moustiques génétiquement modifiés », dans lequel les MVM sont appelés « moustiques génétiquement modifiés » (MGM) et les MVM-FG « moustiques obtenus par forçage génétique » (MFG). L'OMS recommande qu'un critère de sécurité pour faire passer un MVM-FG du laboratoire à l'essai sur le terrain soit « une justification bien motivée selon laquelle les MFG ne nuiront pas plus à la santé humaine que les moustiques sauvages du même bagage génétique et ne nuiront pas plus à l'écosystème que d'autres interventions conventionnelles de lutte antivectorielle. » (OMS, 2021b, section 3.7).

À titre de comparaison (l'utilisation d'OVM-FG n'est pas une méthode de lutte biologique), l'OMS souligne qu'il existe déjà un précédent biologiquement pertinent dans les essais d'agents de lutte biologique, qui sont également censés se propager et persister dans l'environnement, sont capables de mouvements transfrontières et, en outre, ne peuvent pas être rappelés une fois libérés (OMS, 2021b, section 5.3.5). Avant la dissémination sur le terrain d'agents de lutte biologique, la Convention internationale pour la protection des végétaux, placée sous l'égide de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, préconise une évaluation rigoureuse et scientifique des risques pour l'environnement, fondée sur les normes internationales pour les mesures phytosanitaires. De nombreuses juridictions ont mis en place des systèmes réglementaires nationaux fondés sur cette approche.

La libération du parasitoïde néotropical *Apoanagyrus (Epidinocarsis) lopezi* (Hymenoptera : Encyrtidae) d'Amérique du Sud dans 22 pays d'Afrique pour lutter efficacement contre l'introduction accidentelle de la cochenille du manioc *Phenacoccus manihoti* est un exemple pertinent de libération d'un agent de lutte biologique sur le terrain qui a également entraîné un mouvement transfrontière. Dans le même ordre d'idées, en Australie, au Vietnam et en Indonésie, une évaluation rigoureuse des risques environnementaux a été réalisée avant les études sur le terrain des *Aedes aegypti* infectés par *Wolbachia* qui, bien que n'étant pas réglementés en tant que MGM, ne pouvaient pas être rappelés une fois libérés dans l'environnement (OMS, 2021b). Il convient de noter que, dans le cas d'une *Wolbachia* introduite, il serait en principe possible de la « rappeler » pour revenir à l'état initial non infecté par une stratégie d'« envahissement » ramenant la fréquence de l'infection en dessous d'un seuil donné, mais cela semble peu plausible, sauf pour des populations petites et isolées (Turelli et Barton, 2017).

L'OMS considère que l'évaluation des risques environnementaux avant toute proposition de dissémination sur le terrain est essentielle, reconnaissant que celle-ci interviendrait aux niveaux institutionnel et national, et qu'elle est généralement étayée par la législation nationale sur la biosécurité qui, dans le cas de 172 pays, est elle-même dérivée du Protocole de Cartagena sur la prévention des risques biotechnologiques relatif à la Convention sur la diversité biologique (OMS, 2021b, section 5). Dans le contexte des MFG autonomes, non localisables et à faible seuil, l'OMS conseille que les considérations pour passer d'essais en intérieur physiquement confinés à des essais sur le terrain supposent i) un examen approfondi des risques environnementaux fondé sur des essais en laboratoire et en insectarium des moustiques obtenus par forçage génétique, ii) des données entomologiques, épidémiologiques et écologiques provenant des emplacements proposés sur le terrain et iii) une modélisation mathématique simulant le comportement du système de forçage génétique sur le terrain (OMS, 2021b, section 1.5.1).

Annexe IV

Classification taxonomique des culicidés¹⁵

Sous-famille	Tribu	Genre
Anophilinae		<i>Anopheles</i> (An.), <i>Bironella</i> (Bi.), <i>Chagasia</i> (Ch.)
Culicinae	Aedeomyiini	<i>Aedeomyia</i> (Ad.)
	Aedini	<i>Aedes</i> (Ae.), <i>Armigeres</i> (Ar.), <i>Eretmapodites</i> (Er.) <i>Haemagogus</i> (Hg.), <i>Heizmannia</i> (Hz.), <i>Opifex</i> (Op.), <i>Psorophora</i> (Ps.), <i>Udaya</i> (Ud.), <i>Zeugomyia</i> (Ze.)
	Culicini	<i>Culex</i> (Cx.), <i>Deinocerites</i> (De.), <i>Galindomyia</i> (Ga.)
	Culisetini	<i>Culiseta</i> (Cs.)
	Ficalbiini	<i>Ficalbia</i> (Fi.), <i>Mimomyia</i> (Mi.)
	Hodgesiini	<i>Hodgesia</i> (Ho.)
	Mansoniini	<i>Coquillettidia</i> (Cq.), <i>Mansonia</i> (Ma.)
	Orthropodomyiini	<i>Orthopodomyia</i> (Or.)
	Sabethini	<i>Sabethes</i> (Sa.), <i>Wyeomyia</i> (Wy.), <i>Phoniomyia</i> (Ph.), <i>Limatus</i> (Li.), <i>Trichoprosopon</i> (Tr.), <i>Shannoniana</i> (Sh.), <i>Runchomyia</i> (Ru.), <i>Johnbelkinia</i> (Jb.), <i>Isostomyia</i> (Is.), <i>Tripteroides</i> (Tp.), <i>Malaya</i> (Ml.), <i>Topomyia</i> (To.), <i>Maorigoeldia</i> (Mg.)
	Toxorhynchitini	<i>Toxorhynchites</i> (Tx.)
	Uranotaeniini	<i>Uranotaenia</i> (Ur.)

¹⁵ Adapté de Foster et Walker (2019).

Annexe V

Liste non exhaustive de moustiques vecteurs de maladies

Hôte	Espèce de moustique	Maladie	Pathogène	Référence (s)
Humain	<i>Aedes aegypti</i>	Chikungunya	Virus	OMS, 2022a
		Dengue	Virus	OMS, 2023b
		Fièvre Mayaro**	Virus	Celone et al., 2021
		Filariose lymphatique	Nématode	OMS, 2023c
		Fièvre de la vallée du Rift	Virus	Gregor et al., 2021
		Fièvre jaune urbaine	Virus	Shinde et al., 2022; OMS, 2023e
		Fièvre Zika	Virus	Kauffman & Kramer, 2017
	<i>Ae. africanus</i>	Fièvre Zika	Virus	Haddow et al., 1964
	<i>Ae. albopictus</i>	Chikungunya	Virus	OMS, 2022a
		Dengue		OMS, 2019
		Virus du canyon Jamestown	Virus	Paupy et al., 2009
		Filariose lymphatique	Nématode	OMS, 2023c
		Fièvre Mayaro	Virus	Celone et al., 2021
		Virus Potosi	Virus	Paupy et al., 2009
		Fièvre Zika	Virus	Kauffman & Kramer, 2017; OMS, 2019, 2022b
	<i>Ae. atropalpus</i>	Encéphalite de La Crosse	Virus	Giunti et al., 2023
		Fièvre du Nil occidental	Virus	Giunti et al., 2023
	<i>Ae. bromeliae</i>	Dengue	Virus	Foster et Walker, 2019
		Fièvre jaune	Virus	
	<i>Ae. cantans</i>	Virus Tahyna**	Virus	Cai et al., 2023
	<i>Ae. caspius</i>	Virus Tahyna	Virus	Calzolari et al., 2022
	<i>Ae. cinereus</i>	Fièvre du lapin (Tularemia)	Bacteria	Petersen et al., 2009
	<i>Ae. communis</i>	Fièvre Sindbis	Virus	Wilkman et al., 2023
	<i>Ae. dorsalis</i>	Encéphalite californienne	Virus	Foster et Walker, 2019
	<i>Ae. excrucians</i>	Fièvre Sindbis	Virus	Wilkman et al., 2023
	<i>Ae. furcifer</i>	Dengue	Virus	Foster et Walker, 2019
	<i>Ae. hensilli</i>	Fièvre Zika	Virus	Duffy et al., 2009
	<i>Ae. japonicus japonicus</i>	Fièvre de la Vallée Cache**	Virus	Waddell et al., 2019
	<i>Ae. luteocephalus</i>	Dengue	Virus	Foster et Walker, 2019
		Fièvre jaune	Virus	
		Fièvre Zika	Virus	Epelbion et al., 2017
	<i>Ae. melanimon</i>	Virus de l'encéphalite californienne	Virus	Foster et Walker, 2019
	<i>Ae. niveus</i>	Filariose lymphatique	Nématode	Foster et Walker, 2019
	<i>Ae. opok</i>	Dengue	Virus	Foster et Walker, 2019
	<i>Ae. polynesiensis</i>	Chikungunya	Virus	Richard et al., 2016
		Dengue	Virus	Foster et Walker, 2019

		Filariose lymphatique	Nématode	
<i>Ae. pseudoscutellaris</i>		Dengue	Virus	Foster et Walker, 2019
		Filariose lymphatique	Nématode	Foster et Walker, 2019
<i>Ae. rotumae</i>		Dengue	Virus	Foster et Walker, 2019
<i>Ae. scapularis</i>		Fièvre de la Vallée Cache**	Virus	Waddell et al., 2019
<i>Ae. scutellaris</i>		Dengue	Virus	Foster et Walker, 2019
<i>Ae. sollicitans</i>		Fièvre de la Vallée Cache**	Virus	Waddell et al., 2019
<i>Ae. taeniorhynchus</i>		Fièvre de la Vallée Cache**	Virus	Waddell et al., 2019
<i>Ae. taylori</i>		Dengue	Virus	Foster et Walker, 2019
<i>Ae. triseriatus</i>		Encéphalite de La Crosse	Virus	
<i>Ae. vexans</i>		Fièvre de la Vallée Cache**	Virus	Waddell et al., 2019
		Virus Tahyna	Virus	Cai et al., 2023; Mravcova et al., 2023
<i>Ae. vittatus</i>		Fièvre jaune **	Virus	Sudeep et Shil, 2017
<i>Anopheles gambiae</i>		Paludisme	Plasmodium	Djihinto et al., 2022
		Filariose lymphatique	Nématode	Foster et Walker, 2019
<i>An. arabiensis</i>		Paludisme	Plasmodium	Djihinto et al., 2022
		Filariose lymphatique	Nématode	Foster et Walker, 2019
<i>An. Barbirostris</i>		Filariose lymphatique	Nématode	Foster et Walker, 2019
<i>An. coluzzii</i>		Paludisme	Plasmodium	Djihinto et al., 2022
<i>An. funestus</i>		Paludisme	Plasmodium	Djihinto et al., 2022
<i>An. stephensi</i>		Paludisme	Plasmodium	Djihinto et al., 2022
<i>Anopheles punctipennis</i>		Fièvre de la Vallée Cache**	Virus	Waddell et al., 2019
<i>An. quadrimaculatus</i>		Fièvre de la Vallée Cache**	Virus	Waddell et al., 2019
<i>Coquillettidia richiardii</i>		Fièvre Sindbis	Virus	Wilkman et al., 2023
<i>Culex annulirostris</i>		Encéphalite de la vallée de Murray	Virus	Braddick et al., 2023
<i>Cx. antennatus</i>		Fièvre de la vallée du Rift	Virus	Tantely et al., 2015
<i>Cx. nigripalpus</i>		Encéphalite de Saint-Louis	Virus	Curren et al., 2018
<i>Cx. pipiens</i>		Fièvre de la vallée du Rift	Virus	Foster & Walker, 2019
		Encéphalite de Saint-Louis	Virus	Curren et al., 2018
		Virus Usutu	Virus	Braack et al., 2018;
		Fièvre du Nil occidental	Virus	Colpitts et al., 2012
<i>Cx. quinquefasciatus</i>		Filariose lymphatique	Nématode	Foster & Walker, 2019
		Encéphalite de Saint-Louis	Virus	Curren et al., 2018
		Fièvre du Nil occidental	Virus	Colpitts et al., 2012

	<i>Cx. rubinotus</i>	Virus Banzi	Virus	Braack et al., 2018; MacIntyre et al., 2023
	<i>Cx. stigmatosoma</i>	Fièvre du Nil occidental	Virus	Colpitts et al., 2012
	<i>Cx. tarsalis</i>	Encéphalite de Saint-Louis	Virus	Curren et al., 2018
		Fièvre du Nil occidental	Virus	Colpitts et al., 2012
	<i>Cx. thriambus</i>	Fièvre du Nil occidental	Virus	Colpitts et al., 2012
	<i>Cx. tritaeniorhynchus</i>	Encéphalite japonaise	Virus	Lessard et al., 2021
	<i>Cx. univittatus</i>	Virus du Nil occidental	Virus	Cornel et al., 1993
	<i>Cx. vishnui</i>	Encéphalite japonaise	Virus	Maquart et al., 2022
	<i>Haemagogus janthinomys</i>	Fièvre Mayaro	Virus	Hoch et al., 1981; Periera et al., 2021; Celone et al., 2022
		Fièvre jaune	Virus	Celone et al., 2022
	<i>Hg. leucocelaenus</i>	Fièvre jaune	Virus	Da Silva et al., 2020
	<i>Hg. lucifer</i>	Fièvre jaune	Virus	Foster et Walker, 2019
	<i>Mansonia annulifera</i>	Filariose lymphatique	Nématode	Foster et Walker, 2019
	<i>Ma. uniformis</i>	Filariose lymphatique	Nématode	Foster et Walker, 2019
Autres animaux	<i>Ae. albopictus</i>	Virus de l'encéphalite équine orientale	Virus	Little et al., 2021
		Vers du cœur du chien	Nématode	Morchon et al., 2012
	<i>Ae. circumluteolus</i>	Virus de Wesselsbron	Virus	Foster et Walker, 2019
	<i>Ae. mcintoshi</i>	Virus de Wesselsbron	Virus	Foster et Walker, 2019
	<i>Cx. tarsalis</i>	Virus de l'encéphalite équine occidentale	Virus	Eldridge et al., 2004
	<i>Cx. tritaeniorhynchus</i>	Virus Tembusu	Virus	Hamel et al., 2023
	<i>Cx. taeniopus</i>	Virus de l'encéphalite équine vénézuélienne	Virus	Torres et al., 2017
	<i>Culiseta melanura</i>	Virus de l'encéphalite équine orientale	Virus	Armstrong et Andreadis, 2010
	<i>Psorophora confinnis</i>	Virus de l'encéphalite équine vénézuélienne	Virus	Torres et al., 2017

Note: * Vecteur connu/compétent; ** Infection sauvage

Annexe VI

Situation actuelle du développement de moustiques vivants modifiés issus du forçage génétique dans le cadre de la lutte contre les vecteurs de maladies

Maladies à transmission vectorielle cibles	Espèces de moustiques vecteurs cibles	Seuil de forçage génétique pour les lâchers sur le terrain	Persistance du forçage génétique dans les populations cibles	Propagation du forçage génétique dans les populations cibles	Mécanisme de forçage génétique	Effet escompté sur les populations cibles	Stade de développement du forçage génétique	Références
Paludisme	<i>An. gambiae</i> s.l.	Bas	Autonome	Non-localisé	Homing	Suppression	Modélisation, Souches générées et testées en insectarium sur les espèces cibles	Hammond et al. 2021; Kyrou et al. 2018; North et al., 2019
					Homing	Modification	Modélisation, Souches générées et testées en insectarium sur les espèces cibles	Carballar-Lejarazu et al., 2023
					Homing avec distorsion du sexe ratio	Suppression	Modélisation, Souches générées et testées en insectarium sur les espèces cibles	Simoni et al., 2020
					Homing basé sur un mécanisme intégral et modulaire	Modification, éventuellement en conjonction avec la suppression de la population	Modélisation, Souches générées et testées en insectarium sur les espèces cibles	Nash et al., 2019; Hoermann et al., 2021; Ellis et al., 2022; Hoermann et al., 2022
					Forçage Y	Suppression	Modélisation uniquement	Deredec et al., 2011
				Localisé	Double forçage,			

					Homing	Suppression ou modification	Modélisation uniquement	Sudweeks et al., 2019; Willis et Burt, 2021
	<i>An. funestus</i>	Bas	Autonome	Non-localisé	Homing	Suppression	Insertion génomique de transgènes médiée par CRISPR-Cas9 via la réparation dirigée par homologie chez les espèces cibles	Li et al., 2018; Quinn et al., 2021
	<i>An. stephensi</i>	Bas	Autonome	Non-localisé	Homing	Modification	Souches générées et testées en insectarium sur les espèces cibles	Gantz et al., 2015; Pham et al., 2019
					Système de sauvetage fondé sur l'antidote de la toxine, Homing	Modification	Souches générées et testées en insectarium sur les espèces cibles	Adolfi et al., 2020,
Dengue, Fièvre jaune, Chikungunya, Virus Zika	<i>Ae. aegypti</i>	Bas	Autonome	Non-localisé	Medea (Arrêt embryonnaire dominant d'effet maternel)	Modification	Modélisation	Legros et al., 2013
		Haut	Autonome	Localisé	Sous-dominance à deux locus	Modification	Modélisation	Edgington et Alphey, 2017, 2018; Sánchez et al., 2020
			Autolimitation	Localisé	Homing Forçage fractionné	Modification	Modélisation, Souches générées et testées dans le système modèle de la drosophile, Souches de moustiques générées et testées	Li et al., 2020; López Del Amo et al., 2020 ; Terradas et al. 2021; Anderson 2023
					Système de sauvetage fondé sur	Modification	Modélisation	Legros et al., 2013

					l'antidote de la toxine			
<i>Wuchereria bancrofti</i> Filariose lymphatique, Virus du Nil occidental, Encéphalite de Saint-Louis	<i>Cx. quinquefasciatus</i>	Haut	Autolimitation	Localisé	Homing, Forçage fractionné	Modification	Souches générées et testées en insectarium sur les espèces cibles	Harvey-Samuel et al., 2023
Potentiellement, plusieurs autres vecteurs (par exemple, les espèces <i>Anopheles</i> , <i>Aedes</i> ou <i>Culex</i> d'Amérique du Sud ou d'Asie-Pacifique).	Potentiellement plusieurs autres maladies (par exemple, le paludisme ou les infections à arbovirus d'Amérique du Sud ou des régions d'Asie-Pacifique).	Bas	Autonome	Non-localisé	Medea (Arrêt embryonnaire dominant d'effet maternel)	Modification	Modélisation, Souches générées et testées dans le système modèle de la drosophile uniquement	Chen et al., 2007; Buchman et al., 2018a
					Système de sauvetage fondé sur l'antidote de la toxine	Modification	Modélisation, Souches générées et testées dans le système modèle de la drosophile uniquement	Oberhofer et al., 2019, 2020b
		Haut	Autolimitation	Localisé	Système de sauvetage fondé sur l'antidote de la toxine, Forçage fractionné	Modification ou suppression	Modélisation, Souches générées et testées dans le système modèle de la drosophile uniquement	Gould et al., 2008; Akbari et al., 2013; Champer et al., 2020a, 2020b; Oberhofer et al., 2020a et al., 2021
					Sous-dominance à un locus	Modification ou suppression	Modélisation, Souches générées et testées dans le système modèle de la drosophile uniquement	Reeves et al., 2014, Buchman et al., 2018b, 2021; Dhole et al., 2018, 2019

Annexe VII

Systèmes de forçage génétique

A. Homing

Dans ce cas, le forçage génétique entraîne l'expression germinale à la fois de l'endonucléase CRISPR-Cas9 et des ARN guides, qui, ensemble, reconnaissent et clivent des séquences spécifiques du génome (Burt et al., 2018 ; Connolly et al., 2023). Le gène forcé est inséré précisément à l'emplacement de sa cible génomique sur une des paires de chromosomes homologues d'un MVM. Dans les cellules germinales, l'ARN guide et Cas9 agissent de concert pour provoquer une cassure du double brin dans le site d'ADN cible du chromosome homologue qui ne contient pas de gènes forcés. Les mécanismes de réparation dirigés par l'homologue sont activés par les cellules germinales pour réparer la cassure double brin. Ils utilisent le chromosome homologue contenant les gènes forcés comme modèle de réparation. Les séquences voisines de part et d'autre du gène forcé, ainsi que le gène forcé lui-même, sont réparés pour former la cassure du double brin sur le site cible du chromosome homologue, auparavant de type sauvage. Ce processus de homing crée des paires de chromosomes homologues parentaux qui sont généralement homozygotes pour le gène forcé, ce qui entraîne une hérédité supermendélienne du gène forcé dans la descendance. Ainsi, une fois introduit dans les populations de moustiques qui s'accouplent, le gène forcé devrait augmenter en fréquence et se propager dans les populations de moustiques cibles.

B. Forçage Y

Cette technique de forçage génétique est également connue sous le nom de forçage méiotique. Comme chez l'homme, les moustiques mâles possèdent les deux chromosomes X et Y dans leurs cellules, tandis que les cellules femelles ne possèdent que deux copies parentales du chromosome X. Le gène forcé est placé sur le chromosome Y. Il n'est donc hérité que par les moustiques mâles. Le forçage génétique exprime également une endonucléase de l'ADN dans les cellules germinales mâles qui clive un site cible génomique sur le chromosome X. Cela signifie que les spermatozoïdes porteurs de chromosomes X produits par le moustique mâle sont coupés et deviennent inviables ; seuls les spermatozoïdes porteurs de chromosomes Y survivent. Lorsqu'un MVM-FG mâle s'accouple avec une femelle de type sauvage, seuls les descendants possédant un chromosome X de leur mère et un chromosome Y de leur père peuvent naître. Jusqu'à présent, ce système n'a été testé qu'en laboratoire (Simoni, 2020) ou par modélisation (Metchanun et al., 2022).

C. Système de sauvetage fondé sur l'antidote de la toxine

Divers systèmes de forçage génétique toxine-antidote consistent en une paire de transgènes génétiquement liés, l'un codant pour une toxine et l'autre pour un antidote (Hay et al., 2021). Le forçage génétique des MVM entraîne la mort des gamètes ou de la progéniture qui ne contiennent pas le gène forcé, ce qui conduit à une augmentation du nombre de MVM-FG par rapport aux moustiques de type sauvage. Par exemple, les systèmes Clivage et sauvetage (ClvR) ou Embryon récessif antidote toxine (TARE) utilisent l'expression germinale de la nucléase Cas9 et d'un ARN guide pour introduire des coupures dans un gène endogène du moustique nécessaire à sa viabilité. Les mécanismes de réparation des jonctions cellulaires produisent des mutations de perte de fonction dans ce gène endogène. Lorsqu'il est exprimé dans la lignée germinale, il crée des mutations de perte de fonction dans des gènes endogènes essentiels du MVM-FG. La partie antidote du gène forcé fournit une version recodée du gène endogène qui ne peut pas être clivée par la combinaison Cas9/ARN guide. Les descendants qui n'héritent pas du gène forcé ne survivront pas car ils ne possèdent pas la version recodée de sauvetage

du gène endogène. Par conséquent, les individus possédant le gène forcé augmentent en nombre par rapport aux moustiques de type sauvage et se propagent au sein de la population.

D. Arrêt embryonnaire dominant d'effet maternel

Le système de forçage génétique *Medea* (*Arrêt embryonnaire dominant d'effet maternel*) se compose de deux éléments génétiquement liés : une toxine exprimée par la mère et un antidote exprimé dans le zygote. La toxine est constituée de microARN exprimés par la mère qui inhibent l'expression d'un gène endogène de moustique nécessaire à l'embryogenèse précoce. L'antidote consiste en une version transgénique du même gène endogène de moustique nécessaire à l'embryogenèse précoce, mais qui a été recodé de manière à ne pas être inhibé par le microARN. Lorsque ce transgène antidote est exprimé dans l'embryon précoce, il remédie à la perte d'expression du gène endogène du moustique, de sorte que les embryons survivent. Les descendants des mères MVM-FG *Medea* qui n'héritent pas de la maladie meurent parce qu'ils ne peuvent pas produire l'antidote du transgène de sauvetage, tandis que ceux qui héritent du gène forcé produisent l'antidote du transgène de sauvetage et survivent, ce qui entraîne une augmentation du nombre de MVM-FG par rapport aux moustiques de type sauvage et la propagation de la maladie dans les populations cibles (Hay et al., 2021).

E. Sous-dominance

La sous-dominance est une méthode de forçage génétique qui a été proposée pour la modification des populations de moustiques vecteurs et qui permet une propagation localisée dans les populations de moustiques cibles (Wang et al., 2022a). En raison de ses exigences en matière de seuils de libération élevés, cette méthode peut être considérée comme une forme d'entraînement génétique localisé. Dans la sous-dominance à un locus, les hétérozygotes du gène forcé sont moins aptes que les types sauvages ou les homozygotes du gène forcé, ce qui conduit généralement à des caractéristiques autolimitatives. Dans le cas de la sous-dominance à deux locus, les moustiques porteurs d'aucun ou des deux gènes forcés différents sont plus aptes que ceux qui ne portent qu'un seul des deux gènes forcés, ce qui entraîne généralement une transmission génétique autonome.

F. Forçage fractionné

Les gènes fractionnés sont un type de gène forcé constitué d'au moins deux composants non liés insérés à différents endroits du génome, qui ne sont capables d'augmenter leur fréquence et de se propager dans les populations de moustiques cibles que lorsqu'ils sont couplés les uns avec les autres. (Champer et al, 2019b ; Li et al, 2020 ; Noble et al, 2019 ; Oberhofer et al, 2020a). Ils ont été principalement envisagés pour la modification des populations de moustiques. Certaines modélisations indiquent que ces MVM-FG augmenteraient en fréquence dans les populations de moustiques cibles, mais ne persisteraient que pendant un temps limité avant de diminuer en nombre en raison de la dissociation des deux éléments du gène forcé. Toutefois, des éléments probants suggèrent également que les gènes fractionnés peuvent persister au-delà de l'objectif prévu et fonctionner comme des gènes entiers (Teradas et al., 2023).

G. Double forçage avec allèles privés

Le double forçage consiste à utiliser deux éléments distincts pour produire un gène forcé fonctionnel (Willis et Burt, 2021). Le premier élément du gène forcé encode Cas9 qui, lorsqu'il est exprimé aux côtés d'un ARN guide qui reconnaît un locus génomique cible spécifique, ou « allèle privé », présent dans les populations de moustiques cibles mais pas dans les autres populations de moustiques, provoque le homing de cet élément du gène forcé à ce locus génomique cible. Un autre élément du gène forcé, distinct, code un ARN guide qui reconnaît un deuxième site génomique cible. Parallèlement à Cas9 exprimé à partir du premier élément, il permet le homing du second élément du gène forcé qui peut être utilisé dans des applications de suppression ou de modification de la population. Ensemble, les deux

éléments agissent dans les MVM-FG comme un gène à « double forçage » pour le homing à la fois sur le locus cible génomique requis pour la suppression ou la modification de la population et sur le locus cible génomique restreint à la population de moustiques cible. Cela signifie que le gène forcé double serait localisé, agissant comme un forçage génétique autonome et à faible seuil dans les populations de moustiques cibles, mais comme un forçage génétique autolimité et à seuil élevé dans les populations de moustiques non-cibles. En revanche, dans les populations non-cibles, ils agissent comme un forçage fractionné. La modélisation montre que de telles méthodes peuvent limiter la propagation et l'impact même si le niveau de différenciation génétique entre les populations cibles et non cibles est relativement modeste (Willis et Burt, 2021).

H. Forçage secondaire

Parmi les exemples de forçage secondaire, on peut citer le forçage par inversion, le forçage par immunisation (Esvlet et al., 2014 ; Girardin, Calvez et Debarre, 2019), le forçage par écrasement et l'e-CHACR, ERACR (Xu et al., 2020). Ces stratégies d'atténuation n'ont pas encore fait leurs preuves. Si l'on envisage l'utilisation de forçage secondaire, il est nécessaire de prendre en compte les nouveaux réarrangements génétiques potentiels, car il est prouvé que l'interaction des deux systèmes peut avoir des effets génétiques involontaires, ce qui ajoute encore plus d'imprévisibilité et de complexité aux résultats potentiels (Xu et al., 2020).

Liste des termes¹⁶

#	Terme	Définition(s) proposée(s)	Source
	<i>Demandeur</i>	<i>Individu ou organisation qui demande l'approbation ou l'autorisation d'une activité réglementée auprès d'une agence gouvernementale ou d'un organisme de réglementation compétent. Le demandeur peut être le développeur.</i>	S/O (original)
		<i>Définition connexe : développeur</i>	
	<i>Critère d'évaluation</i>	<i>Expression de la valeur environnementale devant être protégée, définie sur le plan opérationnel comme une entité (par exemple, une espèce, une population ou un habitat) et une caractéristique de celle-ci (par exemple, l'abondance, la distribution, la mortalité) qui peut être mesurée ou modélisée.</i>	Adapté de : EFSA GMO Panel, 2010 ; NASEM, 2016 ; OCDE, 2023 ; Organisation mondiale de la Santé, 2001.
		<i>Définition connexe : paramètre de mesure</i>	
	<i>Gène porteur</i>	<i>Gène ou cassette fonctionnel(le) lié(e) à l'insert génétique qui n'est pas nécessaire au bon fonctionnement du forçage génétique, mais qui vise à répandre le gène ou la cassette en question au sein d'une population cible.</i>	Alphey et al., 2020 - publication de la communauté de recherche sur le forçage génétique proposant une liste de définitions normalisées. Les mots « ingénierie » et « cibles » ont été ajoutés à la définition publiée pour faire le lien avec d'autres définitions de cette liste de termes.
		<i>Définitions connexes : Gène forcé, population cible</i>	
	<i>Mesures d'isolement</i>	<i>Ensemble de mesures visant à prévenir ou à réduire au minimum la dissémination involontaire d'organismes, tels qu'un moustique vivant modifié (voir organisme vivant modifié) contenant un gène forcé, d'une zone désignée dans le milieu environnant. Cela peut inclure des études menées en isolement physique (également appelé « confinement »), incluant des mesures telles que des barrières physiques comme des laboratoires intérieurs, des insectariums ou des cages de population. En extérieur, de grandes cages peuvent être utilisées et des</i>	Adapté du texte explicatif de : Organisation mondiale de la santé, 2021b

¹⁶ Cette liste de termes a pour but de faciliter la lecture et ne constitue pas une liste de définitions ou un glossaire.

		<p><i>mesures d'isolement écologique supplémentaires peuvent inclure une isolation géographique/spatiale et/ou climatique.</i></p> <p><i>Définitions connexes : gène forcé, organisme vivant modifié</i></p>	
	<i>Développeur</i>	<i>Entité(s) menant des activités de recherche-développement visant à créer ou à améliorer des produits (biens ou services) ou des procédés.</i>	Dérivé des descriptions de Beeckman et Rüdelsheim, 2020 ; OCDE, 2015
	<i>Écosystème</i>	<i>Complexe dynamique de communautés de plantes, d'animaux et de micro-organismes et de leur environnement non vivant interagissant en tant qu'unité fonctionnelle.</i>	Article 2 (Emploi des termes) de la Convention sur la diversité biologique
	<i>Services écosystémiques</i>	<p><i>Avantages tirés par les humains des écosystèmes ; on distingue quatre catégories de services écosystémiques, les services d'appui étant considérés comme la base des services des trois autres catégories. Ces quatre catégories de services écosystémiques sont : les services d'approvisionnement, de régulation, culturels et d'appui.</i></p> <p><i>Définition connexe : écosystème</i></p>	Reid, 2005 et Devos et al., 2015.
	<i>Forçage génétique (FG)</i>	<i>Système de forçage génétique réalisé grâce à des techniques de recombinaison de l'ADN.</i>	Adapté de : Alphey et al., 2020 ; Australian Academy of Sciences, 2017.
	<i>Habitat</i>	<i>Lieu ou type de site dans lequel un organisme ou une population existe à l'état naturel.</i>	Article 2 (Emploi des termes) de la Convention sur la diversité biologique
	<i>Domage</i>	<i>Préjudice ou dommage réel causé à l'environnement récepteur ou à la santé humaine ou animale. Un</i>	Adapté de : Protocole de Cartagena (article 15) (SCBD, 2000) ; ISO

		<i>dommage</i> peut également être appelé « effet défavorable ».	14791:2019 ; Organisation mondiale de la santé, 2021b
<i>Danger</i>		Source de <i>dommage</i> potentiel.	ISO 14791:2019 ; Office of the Gene Technology Regulator (Bureau du régulateur du génie génétique), 2005
		Définition connexe : <i>risque</i>	
<i>Recensement des risques</i>		Étape du processus d'évaluation des <i>risques</i> consistant à recenser les causes potentielles pouvant compromettre les objectifs de protection, ainsi que la trajectoire de causalité à l'origine de ces <i>effets défavorables</i> .	Adapté de : Bureau du régulateur du génie génétique, 2005 ; Organisation mondiale de la santé, 2021b
		Définitions connexes : <i>dommage, objectifs de protection, évaluation des risques</i>	
<i>Seuil haut</i>		La modélisation indique que les systèmes de forçage génétique peuvent avoir un niveau de seuil, c'est-à-dire le rapport entre les organismes porteurs de gènes forcés et les organismes sauvages, qui doit être dépassé pour que le forçage génétique se propage dans une <i>population cible</i> . Pour les systèmes à <i>seuil élevé</i> , ce rapport est relativement élevé (par rapport aux systèmes à <i>seuil bas</i>) et, en théorie, ils sont susceptibles de se propager de manière restreinte.	Adapté de : Alphey et al., 2020 ; Australian Academy of Sciences, 2017 ; Organisation mondiale de la santé, 2021b
		Définitions connexes : <i>forçage à seuil bas, forçage localisé, population cible</i>	
<i>Lutte intégrée contre les ravageurs</i>		Examen minutieux de toutes les techniques de lutte contre les ravageurs disponibles et intégration ultérieure de mesures appropriées qui découragent la prolifération des populations de ravageurs. Elle combine des stratégies et des pratiques de gestion biologiques, chimiques, physiques et spécifiques aux cultures (culturales) afin de produire des cultures saines et de minimiser l'utilisation de pesticides, en réduisant ou en minimisant les risques posés par les pesticides à la santé humaine et à l'environnement pour une gestion durable des ravageurs.	Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, 2024

	<i>Mécanismes d'interférence</i>	<i>Mécanisme de forçage génétique par lequel la construction transgénique biaise sa transmission en interférant avec l'hérédité ou la fonction des gènes de type sauvage. L'exemple le plus courant est celui de l'entraînement méiotique.</i>	Adapté de : NASEM, 2016 ; Organisation mondiale de la santé, 2021b
	<i>Limites des inquiétudes</i>	<p><i>Niveau de protection de l'environnement fixé pour un paramètre de mesure, exprimé en tant qu'effets écologiques minimaux jugés biologiquement pertinents et d'une ampleur suffisante pour causer des dommages.</i></p> <p><i>Définitions connexes : paramètre de mesure, dommage</i></p>	Groupe d'experts sur les OGM de l'EFSA, 2010
	<i>Organisme vivant modifié (OVM), moustique vivant modifié (MVM)</i>	<i>Tout organisme vivant présentant une nouvelle combinaison de matériel génétique obtenue par l'utilisation de la biotechnologie moderne.</i>	Protocole de Cartagena, article 3 g) (SCBD, 2000)
	<i>Seuil bas</i>	<p><i>La modélisation indique que les systèmes de forçage génétique peuvent avoir un niveau de seuil, c'est-à-dire le rapport entre les organismes porteurs de gènes et les organismes de type sauvage qui doit être dépassé pour que les gènes forcés se propagent dans une population cible. Pour les systèmes à seuil bas, ce rapport est relativement faible (par rapport au système à seuil haut) et, en théorie, une faible libération initiale d'individus porteurs du gène serait suffisante pour que le système se répande dans une vaste population cible.</i></p> <p><i>Définitions connexes : seuil élevé, gène forcé</i></p>	Adapté de : Alphey et al., 2020 ; Australian Academy of Sciences, 2017
	<i>Paramètres de mesure</i>	<p><i>Indicateur mesurable de l'évolution d'un critère d'évaluation, par exemple la densité et l'abondance d'une espèce.</i></p> <p><i>Définitions connexes critère d'évaluation</i></p>	Suter II, 2006

	<p><i>Essai de diffusion en milieu ouvert</i></p>	<p><i>Essai sur le terrain ou série d'essais séquentiels sur le terrain de taille, de durée et de complexité croissantes, menés sur un ou plusieurs sites et pouvant comporter des mesures d'isolement. Les essais visent à recueillir des données sur l'efficacité entomologique et épidémiologique, la dispersion, le comportement et les interactions écologiques.</i></p> <p><i>Définition connexe : mesures d'isolement</i></p>	<p>OMS 2021b</p>
	<p><i>Mécanismes de surréplication</i></p>	<p><i>Mécanisme de forçage génétique par lequel la construction transgénique biaise sa transmission en se répliquant plus souvent que les autres gènes. Les gènes de l'endonucléase de homing seraient capables d'assurer la transmission à l'aide de ce mécanisme.</i></p>	<p>Adapté de : MacFarlane et autres, 2023 ; OMS 2021b</p>
	<p><i>Trajectoires néfastes</i></p>	<p><i>Description scientifiquement plausible de la séquence d'étapes menant à un dommage. Ces trajectoires sont établies au cours du processus de formulation du problème.</i></p> <p><i>Définitions connexes : dommage</i></p>	<p>Adapté de : EFSA, 2020 ; OCDE, 2023</p>
	<p><i>Objectifs de protection</i></p>	<p><i>Composantes de l'environnement (par exemple, diversité biologique, diversité génétique, santé humaine et animale, habitats, écosystèmes, fonctions et services écosystémiques, santé des sols, qualité de l'eau) qui sont valorisées et doivent être protégées contre les dommages. Elles sont généralement identifiées dans les lois ou politiques pertinentes du pays et définissent le contexte de l'évaluation des risques environnementaux.</i></p> <p><i>Définitions connexes : habitat, dommage, évaluation des risques</i></p>	<p>Adapté de : Convention sur la diversité biologique, annexe I ; Groupe d'experts sur les OGM de l'EFSA, 2010 ; OCDE, 2023</p>
	<p><i>Régulateur</i></p>	<p><i>Entité réglementaire ou organisme gouvernemental chargé de réglementer certaines activités, par exemple, dans le cas d'activités liées aux OVM-FG, un régulateur peut être chargé de délivrer des approbations et des autorisations réglementaires, de contrôler la conformité et de faire appliquer les conditions réglementaires.</i></p>	<p>S/O</p>

	<i>Risque</i>	<i>Probabilité qu'un danger se traduise par un dommage.</i>	EFSA, 2016b
		<i>Définitions connexes : dommage, risque</i>	
	<i>Évaluation des risques</i>	<i>Processus d'évaluation des risques associés à certains dangers. Il comporte quatre étapes : recensement des dangers, caractérisation des dangers, évaluation de l'exposition et caractérisation des risques</i>	EFSA, 2016a ; Organisation mondiale de la santé 2021b
		<i>Définitions connexes : danger, identification du danger, caractérisation du risque</i>	
	<i>Évaluateur des risques</i>	<i>Entité qui effectue l'évaluation des risques. Par exemple, dans le cas d'une demande d'autorisation d'OVM-FG, un évaluateur de risques examine les données et informations scientifiques soumises par le demandeur afin d'évaluer les risques associés à l'activité réglementée proposée et peut formuler des recommandations en matière de gestion des risques.</i>	S/O
		<i>Définitions connexes demandeur, risque, évaluation des risques, gestion des risques</i>	
	<i>Caractérisation des risques</i>	<i>Étape finale du processus d'évaluation des risques, comprenant l'estimation du risque global posé aux objectifs de protection sur la base de la probabilité et des conséquences de la survenue d'effets néfastes.</i>	Adapté de : Organisation mondiale de la santé, 2021b
		<i>Définitions connexes : objectifs de protection, risques, évaluation des risques</i>	
	<i>Hypothèse de risques</i>	<i>Des hypothèses de risque correspondantes sont formulées pour chaque trajectoire néfaste envisagée, afin de permettre à l'évaluateur de risques de déterminer si cette trajectoire est susceptible de se concrétiser.</i>	Adapté de : OCDE, 2023
		<i>Définitions connexes : trajectoire néfaste, évaluateur de risques</i>	
	<i>Gestion des risques</i>	<i>La gestion des risques recensés par l'évaluation des risques grâce à la mise en œuvre de mesures appropriées visant à réduire les risques à un niveau acceptable.</i>	Adapté de : EFSA, 2016 ; Organisation mondiale de la santé, 2021b

		<i>Définitions connexes : risque, évaluation des risques</i>	
	<i>Gestionnaire de risques</i>	<i>Entité qui définit et/ou met en œuvre les mesures de gestion des risques. Dans certains pays, par exemple dans l'Union européenne, le gestionnaire de risque décide de la réglementation (voir aussi régulateur).</i>	
		<i>Définitions connexes : régulateur, gestion des risques</i>	
	<i>Signal</i>	<i>Changement mesurable d'un indicateur ou d'un paramètre d'intérêt qui peut être lié à un changement défavorable de l'environnement.</i>	Adapté de : Tofelde et al., 2021
	<i>Population cible</i>	<i>Population individuelle ou populations croisées de l'organisme cible sur lesquelles les caractéristiques spécifiquement conçues de l'OVM-FG sont censées agir.</i>	Adapté de : Organisation mondiale de la santé, 2021b ; EFSA, 2016a ; Connolly et autres, 2023b
	<i>Vecteur</i>	<i>Agent transportant un pathogène infectieux et le transmettant à un autre organisme vivant.</i>	Adapté de : Organisation mondiale de la santé, 2020