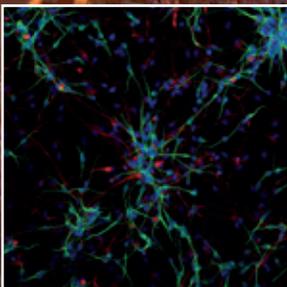


# *les dossiers* d'**AGROPOLIS** INTERNATIONAL

*Compétences de la communauté scientifique  
en région Occitanie*



## *Santé Globale*

*Homme, animal, plantes, environnement :  
pour des approches intégrées de la santé*

# AGROPOLIS INTERNATIONAL

Agriculture • Alimentation • Biodiversité • Environnement

**Implantée en Occitanie, l'association Agropolis International réunit un ensemble exceptionnel d'organismes et d'institutions impliqués dans les « sciences vertes ».** Fondée par les établissements régionaux de recherche et d'enseignement supérieur, avec le soutien de l'État et des collectivités territoriales, l'association constitue, depuis son origine, un espace de travail dédié au collectif. Ainsi, Agropolis International met en lien les différents acteurs investis dans les domaines de l'Agriculture, l'Alimentation, l'Environnement et la Biodiversité :

- Institutions de la communauté scientifique régionale
- Organismes de recherche étrangers et internationaux
- Collectivités territoriales
- Organisations de la société civile

Espace d'échange et de dialogue, de capitalisation et de diffusion des savoirs, laboratoire d'idées, structure d'appui aux projets collectifs et de promotion à l'international, lieu d'accueil de structures et d'événements... Agropolis International décline et adapte son savoir-faire acquis depuis plus de 30 ans dans les missions que lui confient ses membres.

**La collection des dossiers d'Agropolis International est un outil de présentation et de promotion des compétences de la communauté scientifique régionale d'Occitanie sur des grands enjeux scientifiques, technologiques et sociétaux,** dans les domaines thématiques de l'association et de ses membres.

Chaque dossier est consacré à une thématique spécifique. Les laboratoires de recherche et les formations concernés y sont présentés, et les travaux de recherche illustrés par des exemples concrets. Un dossier se décline en version papier et numérique, généralement en deux langues (français et anglais).

Ce 25<sup>ème</sup> Dossier thématique est consacré aux approches intégrées de la santé humaine, animale, végétale et environnementale. Il a été coordonné par un comité scientifique et éditorial composé de :

- **Mélanie Broin**, Agropolis International, Montpellier
- **Éric Delaporte**, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Montpellier
- **Michel Duru**, Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE), Toulouse
- **Jacques Izopet**, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse
- **Mathilde Paul**, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse (ENVT)
- **François Roger**, Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (Cirad), Montpellier
- **Frédéric Simard**, Institut de Recherche pour le Développement (IRD), Montpellier

## Couverture

Photo principale : Troupeau de brebis au pâturage sur un plateau de Lozère © Michel MEURET / INRA

Inserts de haut en bas : Punaise phytophage vectrice de maladies © Bernard AUBERT / CIRAD

Test de dépistage du paludisme dans une école au Bénin © Florence Migot-Nabias / IRD

Mouche tsé-tsé traitée avec de la poudre de marquage fluorescente rose au Vectopole de Montpellier © Patrick LANDMANN / IRD

Cellules neuronales humaines infectées par le virus Zika en microscopie à fluorescence © Pauline FERRARIS / IRD

# Santé Globale

## Homme, animal, plantes, environnement : pour des approches intégrées de la santé

Au cours des 40 dernières années, la récurrence d'épidémies dues à des agents infectieux connus ou nouveaux (sida, virus de la grippe aviaire, du SRAS, Ebola...) a généré une prise de conscience accrue des interconnexions entre santés humaine, animale et environnementale, et de l'effet des changements globaux sur ces interactions. À l'image des émergences dans d'autres domaines scientifiques, des courants de pensée, des stratégies et des pratiques reposant sur des approches systémiques, ici dans le champ de la santé, ont ainsi vu le jour. **Ce 25<sup>ème</sup> dossier d'Agropolis fait le point sur les multiples compétences et sur les approches systémiques en santé développées par la communauté scientifique active en région Occitanie.** Avec une masse critique de recherche en sciences médicales, sciences agronomiques et vétérinaires, sciences écologiques et environnementales et sciences sociales, cette communauté constitue en effet un terreau favorable au développement et au rayonnement de telles approches et à l'opérationnalisation de concepts et de méthodes originaux. Loin de prétendre à l'exhaustivité, ce dossier offre un panorama des approches en santé menées par les équipes scientifiques implantées en Occitanie, et dans les régions d'outre-mer lorsque ces équipes ont une tutelle en Occitanie. Il présente de multiples exemples, illustrant les partenariats mis en œuvre en France et dans le monde. Sont ici prises en compte également les questions de santé liées à notre alimentation et à notre façon de la produire. **Au total, ce ne sont pas moins de 66 unités de recherche auxquelles il est fait référence tout au long de ce dossier, illustrant la diversité, la complémentarité et la portée pour la région et, au-delà, pour le monde des travaux scientifiques originaux développés.**

Patrick Caron,  
Président d'Agropolis International

●	<i>Introduction</i>	<b>2</b>
●	<i>Facteurs d'émergence et de transmission des maladies infectieuses : les « ingrédients » d'une approche intégrée en santé</i>	<b>4</b>
●	1. Connaître et caractériser les agents pathogènes	<b>6</b>
●	2. Connaître et caractériser les réservoirs d'agents pathogènes	<b>8</b>
●	3. Connaître et caractériser les vecteurs d'agents pathogènes	<b>10</b>
●	4. Connaître et caractériser les interfaces	<b>12</b>
●	5. Comprendre et caractériser les phénomènes d'émergence	<b>17</b>
●	<i>Analyser, prévenir et contrôler les épidémies : les approches intégrées en santé à l'œuvre</i>	<b>22</b>
●	1. Créer un environnement favorable au rapprochement et à la collaboration entre acteurs	<b>22</b>
●	2. Associer en pratique plusieurs disciplines et acteurs dans l'analyse et la gestion des risques sanitaires	<b>25</b>
●	3. Une approche intégrée indispensable pour lutter contre la résistance aux antibiotiques	<b>28</b>
●	<i>Santé et alimentation : le concept de santé globale appliqué aux systèmes alimentaires</i>	<b>32</b>
●	1. Sécurité alimentaire et nutritionnelle et santé	<b>34</b>
●	2. Sécurité sanitaire et toxicologique des aliments et santé	<b>36</b>
●	3. Le concept de santé globale appliqué aux systèmes alimentaires	<b>38</b>
●	<i>Structuration de la recherche et de la formation en Occitanie</i>	<b>42</b>
●	1. Organisation et spécificités des recherches intégrées en santé	<b>42</b>
●	2. Offre de formation sur les approches intégrées en santé	<b>46</b>
●	<i>Références</i>	<b>48</b>

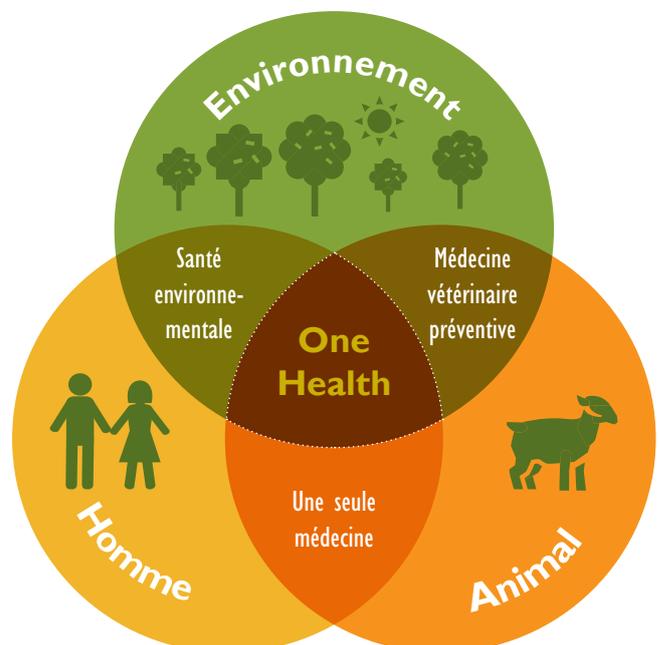
# Introduction

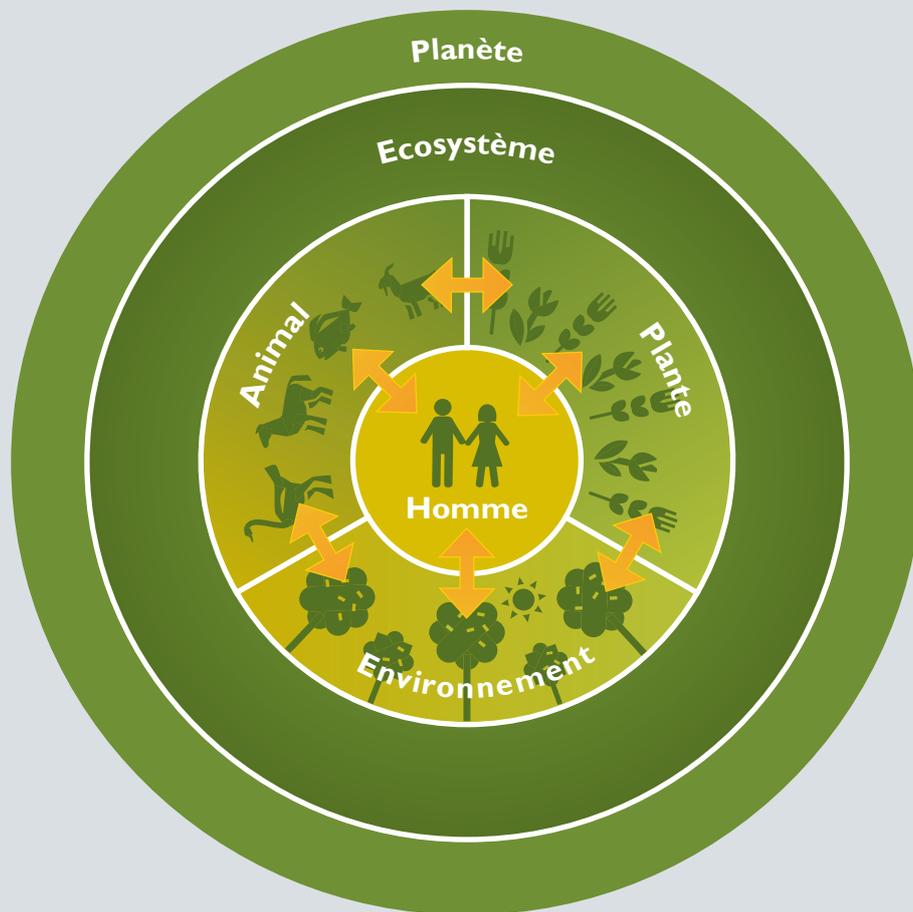
La fin du 20<sup>e</sup> et le début du 21<sup>e</sup> siècle ont vu l'émergence de courants de pensées proposant des approches intégrées de la santé. Ces approches ont en commun d'identifier l'interconnexion entre la santé humaine et animale et l'environnement. Ce lien homme-animal-environnement n'est bien sûr pas nouveau. Si les populations humaines de chasseurs-cueilleurs pouvaient contracter des maladies à partir des espèces chassées, c'est la domestication d'espèces sauvages qui a créé le premier grand pont épidémiologique entre les populations animales et humaines avec un impact sur la santé<sup>1</sup>. L'expansion et l'évolution des systèmes de production animale depuis lors n'ont cessé de créer des contextes favorables à l'émergence et à la diffusion d'agents pathogènes entre animaux et hommes. La fin du 20<sup>e</sup> siècle a cependant connu une accélération de ces phénomènes d'émergence d'agents infectieux connus ou inconnus : sida, virus de la grippe aviaire, du syndrome respiratoire aiguë sévère (SRAS) ou plus récemment Ebola en Afrique<sup>2</sup>. Les facteurs impliqués dans ces émergences relèvent des changements globaux déclenchés et alimentés par les activités humaines à travers la planète : destruction d'habitats ; dégradation des écosystèmes naturels ; perte de biodiversité ; intensification des systèmes d'élevage et de cultures ; urbanisation ; mises en contact inédites entre hommes, espèces domestiques et sauvages ; dérèglement climatique perturbant certaines dynamiques écologiques ; transports aériens et maritimes connectant des écosystèmes naturellement indépendants...

Cette nouvelle complexité et ces dynamiques épidémiologiques inédites aux interfaces homme-bétail-faune-environnement sont donc au cœur du foisonnement des approches intégrées en santé qui ont émergé au fil des crises sanitaires récentes. Au sens le plus restreint, le concept « *One Health* » propose une approche intégrée pour l'étude des zoonoses (maladies et infections dont les agents se transmettent naturellement des animaux vertébrés à l'être humain, et vice-versa) afin d'améliorer et d'optimiser la santé publique. Le concept « *EcoHealth* » considère quant à lui la santé des humains, des animaux et l'état des écosystèmes en mettant davantage l'accent sur les liens biodiversité-santé. Enfin, le concept « *Planetary Health* » prend en compte les limites physiques et biologiques planétaires pour définir la niche dans laquelle la santé, le bien-être et l'équité pour l'humanité peuvent se développer en prenant en compte les dimensions politiques, économiques et sociales (voir encadré ci-contre)<sup>3</sup>. Cette notion de « *Planetary Health* » ou « santé globale » propose un cadre d'analyse des interrelations entre activités humaines et bien-être de l'humanité dans une perspective de durabilité à long terme, dont les communautés scientifiques s'intéressant aux systèmes alimentaires commencent à se saisir. Ainsi début 2019 était publié un article de la Commission *EAT-Lancet* « pour une alimentation saine issue de production durable », marquant la première tentative de définition d'un ensemble d'objectifs universels pour un système alimentaire au service de la santé humaine et de la durabilité de la planète<sup>4</sup>.

Quel qu'en soit le périmètre, ces approches systémiques ont en commun de connecter les différentes disciplines ; de gérer les différentes échelles spatiales et temporelles ; d'élargir le cercle de partage des connaissances par une mise en œuvre intersectorielle ; et de co-construire des modes de gestion en impliquant toutes les parties prenantes (par la recherche-action) et en tenant compte des notions d'équité de genre et de justice sociale. Ces principes ne sont néanmoins pas spécifiques au domaine de la santé et peuvent s'appliquer à n'importe quel système complexe comprenant des populations humaines, par exemple la gestion des ressources naturelles qui a été un domaine précurseur en la matière<sup>5</sup>. Les programmes de formation des futurs experts dans les différentes disciplines concernées doivent être adaptés pour prendre en compte ces principes.

Rassemblant une masse critique de recherche en sciences médicales, sciences agronomiques et vétérinaires, sciences écologiques et environnementales et sciences sociales, la communauté scientifique d'Occitanie constitue un terreau favorable à l'appropriation de telles approches et au développement de concepts et méthodes originaux. Ce dossier en donne un aperçu, considérant tout d'abord l'étude des mécanismes en jeu dans les phénomènes d'émergence épidémiques, puis la mise en œuvre d'approches intégrées en santé pour les prévenir et les contrôler, et enfin l'analyse des liens entre santé humaine et alimentation dans ses multiples dimensions : nutrition, sécurité alimentaire, qualité sanitaire et toxicologique des aliments, impact environnemental de la production alimentaire. La dernière partie présente l'environnement scientifique des unités de recherche pluri-institutionnelles (citées par leur *ACRONYME* tout au long de ce dossier, voir le tableau pages 44-45 pour les informations sur les unités de recherche) et les formations académiques délivrées sur les approches intégrées en santé.





## Les approches intégrées en santé

### Définitions de la santé

Selon l'Organisation mondiale de la santé, la **santé humaine** ne consiste pas seulement en l'absence de maladie ou d'infirmité, mais en un état de bien-être physique, mental et social, et représente l'un des droits fondamentaux de tout être humain.

La **santé publique** concerne la prise en charge collective de la santé d'une population dans son milieu de vie, qu'il s'agisse des soins, de la prévention, de l'éducation ou de l'hygiène sociale.

La **santé internationale** est la branche de la santé publique axée sur les problématiques des pays en développement et les efforts d'aide des pays industrialisés.

La **santé mondiale** est un domaine d'étude, de recherche et de pratique qui accorde la priorité à l'amélioration de la santé et à la réalisation de l'équité en matière de santé pour tous dans le monde.

La **santé environnementale** comprend les aspects de la santé humaine, y compris la qualité de la vie, qui sont déterminés par les facteurs physiques, chimiques, biologiques, sociaux, psychosociaux et esthétiques de notre environnement.

La **santé animale** concerne l'animal domestique (de compagnie ou de rente) et l'animal sauvage. C'est un enjeu éthique, économique et sanitaire car de nombreuses maladies sont zoonotiques (c'est-à-dire pouvant se transmettre à l'homme). La **santé publique vétérinaire** recouvre l'ensemble des actions qui sont en rapport direct ou indirect avec les animaux, leurs produits et sous-produits, dès lors qu'elles contribuent à la protection, à la conservation et à l'amélioration de la santé de l'homme.

La **santé des plantes** est un domaine qui s'intéresse aux agresseurs des cultures (agents pathogènes, insectes ravageurs, etc.) qui compromettent les récoltes tant en quantité qu'en qualité; ainsi qu'aux méthodes de protection des cultures.

La **santé des écosystèmes** peut se définir comme une construction sociale transdisciplinaire caractérisant l'état d'un socio-écosystème par rapport à une gamme de services attendus de celui-ci.

### Approches intégrées en santé<sup>3</sup>

Le concept « **One Health** » vise à mettre en lumière les relations entre la santé humaine, la santé animale et les écosystèmes et à faire le lien entre l'écologie et la médecine humaine et vétérinaire. L'approche « **One Health** » se concentre principalement sur les maladies infectieuses, qu'elles se transmettent des animaux aux humains ou inversement, leur émergence en lien avec les changements globaux, la résistance aux antimicrobiens, et la sécurité sanitaire des aliments.

Le concept « **EcoHealth** » prône une approche écosystémique de la santé, tendant à se concentrer sur les problèmes environnementaux et socio-économiques et initialement conçu par des écologistes spécialistes des maladies qui travaillent dans le domaine de la conservation de la biodiversité.

Le concept de « **Planetary Health** » prend en compte les limites physiques et biologiques planétaires au sein desquelles la santé, le bien-être et l'équité pour l'humanité peuvent se développer, d'un point de vue politique, économique et social. En d'autres termes, la santé planétaire, ou encore santé globale, considère la santé de la civilisation humaine et l'état des systèmes naturels dont elle dépend.

# Facteurs d'émergence et de transmission des maladies infectieuses : les « ingrédients » d'une approche intégrée en santé

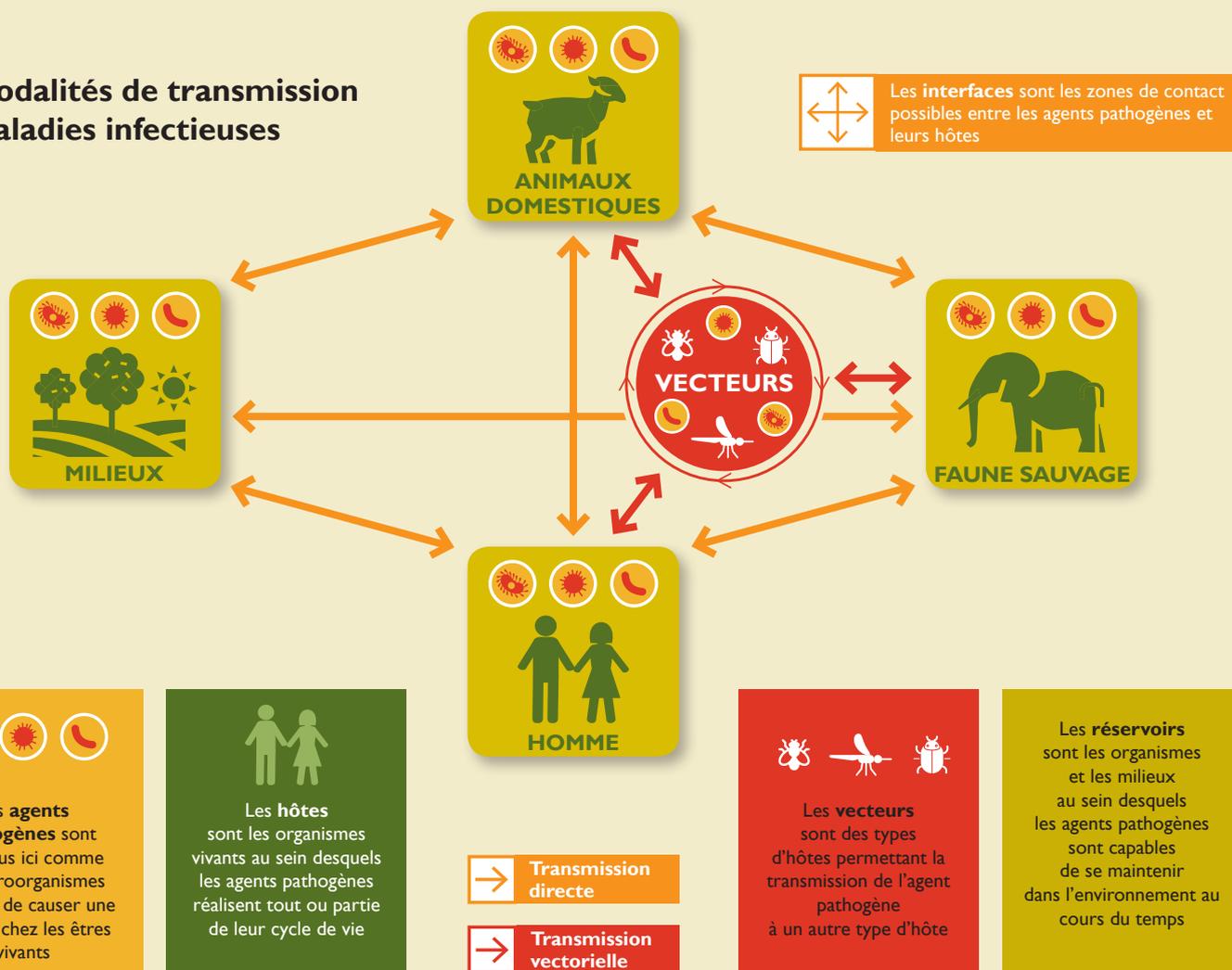
Comme l'illustre la figure ci-dessous, cinq principaux éléments entrent en jeu dans les mécanismes d'émergence et de transmission des maladies infectieuses :

- la présence et l'abondance d'**agents pathogènes** (1) au sein de **réservoirs** (2) (humains, animaux ou dans l'environnement) ;
- leur éventuelle circulation par le biais de **vecteurs** (3) ;
- les **interfaces** (4) entre les agents pathogènes et leurs différents hôtes, c'est-à-dire la mise en contact physique des hôtes avec les pathogènes et leurs modes d'interaction biologique conduisant ou non à l'infection de l'hôte, à la prolifération de l'agent pathogène dans l'organisme et à sa transmission à un nouvel hôte ;
- enfin, l'**évolution** dans le temps (5) des agents pathogènes, de leurs hôtes et de leurs éventuels vecteurs, en lien avec les changements de leur environnement.



Etude des virus en laboratoire

## Les modalités de transmission des maladies infectieuses



Bien que centré sur les zoonoses, ce chapitre considère l'émergence et la transmission des maladies infectieuses, indépendamment du fait qu'elles touchent l'homme, les animaux ou les plantes, car les mécanismes impliqués sont les mêmes quel que soit l'hôte. La communauté scientifique de la région Occitanie aborde ces multiples facettes de la relation agents pathogènes-hôtes, pour de nombreux hôtes (homme, animaux domestiques et sauvages, plantes cultivées et sauvages) et une large gamme d'agents pathogènes (virus, bactéries, parasites protozoaires et métazoaires, prions) responsables de diverses maladies (voir le tableau ci-dessous pour les maladies touchant l'homme). Les laboratoires, jouissant souvent d'une renommée nationale et internationale, mènent des études à différentes échelles spatiales et temporelles et les connaissances produites à ces multiples

niveaux sont intégrées de manière à répondre aux enjeux scientifiques et sociétaux liés aux maladies infectieuses.

Virus, bactéries et parasites sont aussi responsables d'environ un cancer sur six chez l'homme au niveau mondial. Par exemple, un cas sur deux de cancer du col de l'utérus est attribuable au papillomavirus humain, et 80 % des cas de cancer du foie et de l'estomac sont dus à des infections (notamment par les virus de l'hépatite B et C). Certains de ces virus oncogènes sont étudiés dans les laboratoires d'Occitanie : l'**IRIM** s'intéresse aux rétrovirus, comme le virus T-lymphotropique humain – causant une forme de leucémie, ou le virus de la leucémie murine (touchant les rongeurs), utilisé comme modèle d'étude ; tandis que **MIVEGEC** et **PHARMA-DEV** étudient l'écologie et l'évolution des papillomavirus.

## Exemples d'agents pathogènes touchant l'homme étudiés par la communauté scientifique de la région Occitanie

Agents pathogènes et mode de transmission	Maladies	Labellisation des laboratoires
 <b>Virus</b> : agents infectieux nécessitant un hôte, souvent une cellule, dont ils utilisent le métabolisme et les constituants pour se répliquer. Sous leur forme extracellulaire, les virus sont constitués au minimum d'un acide nucléique (ADN ou ARN) généralement englobé dans une capsid de protéines.		
Virus à transmission directe (ex. virus de l'hépatite A, C, E, VIH, influenza, Ebola...)	Hépatites, sida, gripes, fièvre hémorragique Ebola	Le <b>CPTP</b> est Centre national de référence pour les virus de l'hépatite A et E
Virus transmis aux mammifères par les moustiques (ex. virus de la dengue, Zika, du Nil occidental, Usutu, du Chikungunya...)	Fièvres, fièvres hémorragiques, arthropathies, encéphalites, microcéphalie	<b>TRANSVIHMI</b> est Laboratoire de référence de l'Organisation mondiale de la santé pour le VIH
Virus à transmission vectorielle et directe (ex. <i>Bunyaviridae</i> )	Fièvre de la Vallée du Rift, fièvre hémorragique de Crimée-Congo	<b>ASTRE</b> est Centre national de référence pour la fièvre de la Vallée du Rift
Virus dont les mécanismes de transmission sont encore mal connus (ex. coronarivirus)	Syndrome respiratoire du Moyen-Orient	
 <b>Bactéries</b> : organismes vivants microscopiques, le plus souvent unicellulaires (parfois pluricellulaires dans le cas des bactéries filamenteuses), dont les cellules ne comprennent pas de noyau (organismes procaryotes). La plupart des espèces bactériennes ne vivent pas individuellement en suspension, mais en communautés complexes adhérant à des surfaces au sein d'un gel muqueux (biofilm).		
<i>Escherichia coli</i>	Entéropathies	<b>l'IRSD</b> participe aux comités d'experts de Santé Publique France et de l'Anses (Agence nationale de sécurité sanitaire : alimentation, environnement, travail)  <b>VBMI</b> est Centre national de référence pour <i>Brucella</i>
<i>Vibrio</i>	Choléra, entéropathies	
<i>Staphylococcus</i>	Intoxications alimentaires, infections localisées	
<i>Mycobacterium</i>	Tuberculose	
<i>Mycoplasma</i>	Pneumonies	
<i>Brucella</i>	Brucellose	
<i>Leptospira</i>	Leptospirose	
<i>Borrelia</i> (transmission vectorielle : tiques)	Borrélioses, Maladie de Lyme	
 <b>Protozoaires</b> : organismes unicellulaires, dont la cellule possède un noyau, vivant exclusivement dans l'eau ou dans les sols humides ou à l'intérieur d'un organisme.		
<i>Plasmodium</i> (transmission vectorielle : moustiques)	Paludisme	<b>MIVEGEC</b> est Centre national de référence pour <i>Toxoplasma</i> et <i>Leishmania</i>  <b>INTERTRYP</b> est Laboratoire de Référence de l'Organisation mondiale de la santé animale et Centre collaborateur de l'Organisation mondiale de la santé pour les trypanosomiases
<i>Toxoplasma</i> (transmission directe)	Toxoplasmose	
<i>Trypanosoma</i> (transmission vectorielle : mouches, punaises, sangsues)	Maladie du sommeil, nagana (trypanosomiase animale africaine), maladie de Chagas	
<i>Leishmania</i> (transmission vectorielle : phlébotomes)	Leishmaniose	
<i>Babesia</i> (transmission vectorielle : tiques)	Babésiose	
 <b>Vers parasites</b> : organismes eucaryotes pluricellulaires appartenant à divers groupes dont les helminthes (ou vers plats), les trématodes (schistosomes) et les nématodes (ou vers ronds).		
Schistosomes	Bilharzioses	<b>IHPE</b> dispose de la plus grande collection au monde de souches vivantes de schistosomes
Nématodes (transmission directe et vectorielle : simulies, chrysops, moustiques)	Parasitoses gastro-intestinales, filarioses	
Ténia (transmission directe)	Cysticercose	
 <b>Prions</b> : agents pathogènes constitués d'une protéine dont la conformation ou le repliement est anormal et qui, au contraire d'agents infectieux tels que les virus, les bactéries, ou les parasites, ne disposent pas d'acide nucléique (ADN ou ARN) comme support de l'information infectieuse.		
Prions (transmission directe)	Encéphalopathies spongiformes transmissibles	

## 1. Connaître et caractériser les agents pathogènes

Les approches intégrées en santé s'appuient sur un vaste *corpus* de connaissances dans différents domaines, à commencer par la microbiologie, la science qui étudie les microorganismes, qu'il s'agisse des bactéries, des champignons, des protozoaires ou des virus, du point de vue de leur physiologie, de leur génétique et de leurs interactions avec les autres organismes vivants. Les agents pathogènes spécifiquement étudiés par la communauté scientifique en Occitanie peuvent présenter un intérêt direct en matière de santé publique, lorsqu'ils causent des maladies transmissibles à l'homme (voir tableau page précédente) ; ou bien un intérêt scientifique, en tant que modèles pour l'étude des mécanismes de transmission et d'émergence des maladies ; ou encore un intérêt économique, s'agissant des maladies des plantes cultivées et des animaux d'élevage ; voire un intérêt écologique, lorsque l'on s'intéresse aux interactions entre hôtes et pathogènes du point de vue de l'équilibre des écosystèmes, dans un contexte de changements globaux. En termes de santé publique, les agents pathogènes étudiés par la communauté scientifique en Occitanie peuvent être responsables aussi bien de maladies endémiques (présentes en permanence dans une région particulière ou dans un certain groupe d'individus, par

exemple la grippe, le paludisme, le sida, la tuberculose, l'hépatite E ou les infections à bactéries multi-résistantes) que de maladies émergentes (dont l'incidence a récemment augmenté ou risque d'augmenter dans un futur proche et qui se manifestent sous forme d'épidémies, par exemple les fièvres à virus Ebola ou Zika), jusqu'aux maladies tropicales dites « négligées » (insuffisamment prises en compte par les pouvoirs publics malgré leur impact dramatique sur la santé humaine et animale dans les pays en développement (voir encadré ci-dessous).

Différentes approches sont développées pour rechercher, identifier et caractériser les agents pathogènes. Une première approche consiste à appréhender l'ensemble des agents pathogènes dans un milieu donné : par exemple, le **LBBM** et **MARBEC** s'intéressent au milieu marin, **HSM** aux milieux aquatiques d'eau douce, **MIVEGEC** aux forêts tropicales, pour lesquelles des méthodes originales sont utilisées pour accéder à la diversité des pathogènes (voir encadré ci-contre). Une deuxième approche possible consiste à considérer les agents pathogènes du point de vue d'un groupe d'espèces hôtes donné : par exemple, **IHAP** s'intéresse

## Un fort engagement envers les maladies tropicales négligées

En raison d'un accès limité à l'eau potable, à l'hygiène, à l'assainissement et aux services de santé, les populations à faible revenu des pays en développement sont victimes de nombreuses affections appelées « maladies tropicales négligées », du fait qu'elles bénéficient de moins d'attention que les trois grands fléaux mondiaux que sont l'infection par le VIH, la tuberculose et le paludisme. Ainsi, parmi les dix-huit maladies figurant sur la liste des maladies tropicales négligées de l'Organisation mondiale de la santé, plusieurs sont étudiées par la communauté scientifique en Occitanie : la rage, la cysticercose à *Taenia solium*, la maladie de Chagas, la maladie du sommeil, la leishmaniose, la filariose lymphatique, l'ulcère de Buruli, la bilharziose, principalement par **INTERTRYP**, **IHPE**, **MIVEGEC**, **TRANSVIHMI**, **ASTRE**. La science est ici mise au service des initiatives et programmes nationaux et internationaux visant à l'élimination de ces maladies infectieuses afin d'améliorer la santé publique et la santé animale et d'accroître la sécurité alimentaire. Ceci passe par une meilleure compréhension des mécanismes de transmission ; et par le développement de nouveaux outils pour le diagnostic, de nouvelles molécules prophylactiques ou thérapeutiques (y compris des vaccins), d'outils innovants de contrôle des vecteurs et de recommandations en matière de politiques publiques.

Diagnostic rapide de l'onchocercose, maladie tropicale négligée, grâce à un appareil couplé à un téléphone mobile, le «LoaScope», lors de la campagne de traitement de l'onchocercose au Cameroun en 2015





© Michel DUKHAN / IRD

## Des mouches piqueuses pour faire des prises de sang chez les animaux sauvages

Avec ses partenaires, *MIVEGEC* a eu recours à une méthode astucieuse pour identifier les agents infectieux circulant chez les vertébrés sauvages dans les forêts tropicales africaines : des mouches hématophages ont été utilisées comme « seringues volantes » pour accéder à des échantillons de sang provenant des vertébrés forestiers<sup>6</sup>. Des mouches hématophages gorgées de sang, au nombre de 1 230, ont été capturées dans les forêts gabonaises. Un tiers des échantillons sanguins ont pu être identifiés, provenant de 20 espèces de vertébrés : mammifères, oiseaux et reptiles. Près d'un de ces échantillons sur dix était infecté par différents parasites du paludisme, dont des espèces connues et d'autres nouvelles. Cette méthode, intéressante pour étudier la diversité des agents pathogènes circulant chez les vertébrés sauvages, pourrait être utilisée comme outil de détection précoce des agents pathogènes zoonotiques.

La mouché Tsé-Tsé, dotée d'une trompe piqueuse, transmet à l'homme ou à l'animal, en Afrique sub-saharienne, des organismes pathogènes appelés trypanosomes, agents de la maladie du sommeil

aux animaux d'élevage, *PVBMT* aux plantes maraichères, *BIOAGRESSEURS* au café et au cacao, *BIOM* au phytoplancton. Enfin, on peut s'intéresser à un type de microorganisme en particulier, responsable d'une maladie donnée : par exemple, *TRANSVIHMI* s'intéresse aux virus VIH, Ebola ou Zika ; *VBMI* aux bactéries du genre *Brucella* ; *VAP* au parasite du genre *Babesia* ; *IPBS* aux mycobactéries, etc.

**Une bonne connaissance de la diversité génétique des pathogènes permet le développement de méthodes de diagnostic, indispensable à tout dispositif de soin mais aussi de surveillance.**

Ainsi le *LBBM* élabore des capteurs miniatures capables de détecter la contamination des eaux de baignade par des bactéries<sup>7</sup> (de type *Escherichia coli*, indicateur de

contaminations fécales ou *Vibrio*, genre bactérien dont de nombreuses espèces sont pathogènes pour l'homme, notamment celle responsable du choléra), grâce à une reconnaissance de leur ADN. De même, des tests moléculaires performants, développés par le *CPTP*, ont permis de démontrer, au début des années 2000, la transmission autochtone en France métropolitaine du virus de l'hépatite E et plus récemment, lors de l'émergence du virus du Zika, la persistance prolongée de ce virus dans le sperme des hommes infectés contribuant à un risque de transmission sexuelle en marge du principal mécanisme de transmission qui reste vectoriel<sup>8,9</sup>. La caractérisation génétique des pathogènes permet aussi de retracer les événements de mise en contact et de recombinaison de différentes souches de virus, pouvant conduire à des phénomènes d'émergence. De nombreux agents pathogènes susceptibles de générer d'importantes épidémies sont ainsi surveillés de près par la communauté scientifique, comme par exemple les coronavirus responsables de syndromes respiratoires (voir encadré ci-dessous).

## Le syndrome respiratoire du Moyen-Orient, une maladie émergente sous haute surveillance

Le syndrome respiratoire du Moyen-Orient est une maladie mortelle, due à un coronavirus (MERS-CoV) affectant les dromadaires, très proche du virus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV). En 2002, le SRAS-CoV avait contaminé en un temps record 8 000 personnes dans 25 pays causant 800 décès. Quant au MERS-CoV, depuis sa première identification chez l'homme en 2012 en Arabie saoudite, il a infecté plus de 2 100 personnes et causé la mort de 813 d'entre elles. Ainsi, avec un taux de létalité chez l'homme de 35% environ, sans traitement ni vaccin disponible, cette maladie virale fait aujourd'hui partie, pour l'Organisation mondiale de la santé, des dix maladies émergentes prioritaires en termes de recherche et de diagnostic. Jusqu'à présent, seule la péninsule arabe a connu des cas d'infection humaine, alors que le dromadaire est également porteur du MERS-CoV dans de nombreux pays d'Afrique. Une collaboration internationale pilotée par l'Institut Pasteur de Hong-Kong et associant *ASTRE* et *MIVEGEC* a révélé des différences génétiques entre les souches de MERS-CoV qui circulent chez les dromadaires africains et ceux de la péninsule arabe, indiquant que ces souches sont isolées génétiquement les unes des autres<sup>10</sup>. Par ailleurs, des différences au niveau d'autres déterminants et co-facteurs liés à la transmission du virus à l'homme restent à élucider.



© Christian LAMONTAGNE / IRD

Le dromadaire, réservoir du virus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient

## 2. Connaître et caractériser les réservoirs d'agents pathogènes

Une fois les microorganismes connus, pour comprendre comment se propage une maladie, il est nécessaire de connaître la distribution et la mobilité de ces agents pathogènes, qui peuvent se trouver sous forme libre dans l'environnement, au sein d'un compartiment particulier (le sol, l'eau, l'air...), généralement avec une durée de vie limitée; ou au sein de leurs organismes hôtes et réservoirs. Les travaux de recherche peuvent s'intéresser à un type d'hôte particulier comme réservoir d'agents pathogènes: par exemple, le *CEFS* s'intéresse aux grands herbivores, cervidés et bovidés; le *CBGP* aux micromammifères, rongeurs et chauve-souris; *IPME* aux plantes cultivées; *MIVEGEC* et *ASTRE* aux insectes vecteurs, etc. Ainsi en recherchant systématiquement les virus circulant au sein de populations de moustiques en Camargue, la présence d'un virus méconnu a été révélée (voir encadré ci-dessous). Une autre approche consiste à rechercher l'ensemble des réservoirs pour

le pathogène responsable d'une maladie donnée: par exemple, *INTERTRYP* s'intéresse aux réservoirs des trypanosomes; tandis que *TRANSVIHMI*, après avoir découvert l'origine du VIH chez les grands singes d'Afrique centrale (voir page 21), a récemment mené une vaste étude sur les réservoirs du virus Ebola (voir encadré ci-contre). Une troisième approche consiste à analyser un compartiment de l'environnement en tant que réservoir de persistance et de diffusion d'agents pathogènes: par exemple, *HSM* s'intéresse aux réseaux d'eau urbains; le *LBBM* aux eaux douces et côtières, etc.

**Une bonne connaissance des réservoirs avérés et potentiels d'agents pathogènes est nécessaire à la mise en œuvre de mesures préventives pour limiter la propagation des épidémies.**

Les scientifiques ont mené une campagne d'identification des virus associés aux moustiques en Camargue

### À la recherche des virus circulant parmi les moustiques de Camargue

En recherchant des virus associés aux moustiques en Camargue, un consortium coordonné par *ASTRE* et associant l'EID-Méditerranée (opérateur public en charge de la lutte contre les moustiques sur le littoral méditerranéen) ont identifié chez l'espèce de moustique *Culex pipiens* deux souches du virus Usutu (USUV), appartenant au genre des Flavivirus<sup>11,12</sup>. Découvert en 1959 en Afrique australe, USUV est transmis par les moustiques au sein de certaines espèces d'oiseaux chez lesquelles il peut provoquer des mortalités importantes, s'attaquant au système neurologique. Parmi les deux souches du virus détectées en Camargue, de façon répétée dans plusieurs sites entre juin et septembre 2015, l'une est mise en cause dans des mortalités d'oiseaux observées en Europe en 2016, et l'autre dans un cas de transmission à l'homme décrit en 2016 à Montpellier par *PCCI*<sup>13</sup>. Au total, 49 cas d'infections humaines par USUV ont été rapportés en Europe ces 10 dernières années, principalement en Italie, aucune mortelle mais certaines ayant causé des atteintes neurologiques sévères telles que des méningo-encéphalites. Largement méconnu par rapport à d'autres virus avec un cycle de transmission semblable (comme le virus de la fièvre du Nil occidental responsable en 2018 d'une importante épidémie en Europe, avec plus de 2000 cas répertoriés – dont 27 en France – et 181 décès associés), USUV est donc à surveiller de près, comme nous y invite l'histoire récente de flambées épidémiques et relativement inattendues d'autres Flavivirus tels que le Chikungunya ou le Zika.

Elle permet en outre d'identifier de nouveaux réservoirs encore non connus : ainsi, le **CPTP** a pu identifier le lapin comme réservoir de souches de virus de l'hépatite E transmissibles à l'homme<sup>17,18</sup>. Elle permet également de comprendre les facteurs qui déterminent la présence d'agents pathogènes dans un milieu : par exemple, **HSM** a étudié l'influence d'apports d'eau douce lors d'épisodes pluvieux et de la température de l'eau sur la dynamique des *Vibrio* pathogènes dans les lagunes du Golfe d'Aigues-Mortes<sup>19</sup>. Elle permet enfin de constituer des bases de données géoréférencées associant la présence des espèces à des facteurs écologiques afin d'évaluer les risques : le **CBGP** a ainsi évalué le risque d'émergence de l'*Orthohantavirus puumala*, transmis par le campagnol roussâtre *Myodes glareolus*, responsable de la néphropathie épidémique, dans des zones géographiques européennes<sup>20</sup>.



© Jean-Jacques LEMASSON / IRD

## À la recherche des réservoirs du virus Ebola en Afrique

Depuis la première épidémie d'Ebola en Afrique centrale en 1976, 28 épidémies ont été recensées en Afrique tropicale ; dont celle de 2015-2016 en Afrique de l'Ouest qui a provoqué plus de 11 000 décès sur plus de 28 000 cas confirmés, probables et suspects ; suivies de trois autres émergences successives entre mai 2017 et juillet 2018, toutes en République Démocratique du Congo. Une virulence et une fréquence qui inquiètent les autorités sanitaires et qui ont conduit la communauté scientifique à accentuer ses recherches sur les origines et les probabilités de transmission du virus Ebola entre animaux et populations humaines.

Une structure opérationnelle internationale et régionale de recherche sur les infections rétrovirales a ainsi été mise en place, associant **TRANSVIHMI** et **ASTRE** à Montpellier ; le Centre de recherche sur les maladies émergentes, ré-émergentes et la médecine nucléaire à Yaoundé (Cameroun), l'Institut national de recherche biomédicale à Kinshasa (République Démocratique du Congo) et le Centre de recherche et de formation de Conakry en Guinée. Cette coopération, soutenue par MUSE (voir page 43) vise non seulement à renforcer les capacités des pays les plus à risque en matière de diagnostic et de prise en charge ; mais aussi à mieux comprendre l'origine de ces épidémies, qui reste toujours aussi mystérieuse, rendant la surveillance et la prévention d'autant plus difficiles.

Quatre types de virus Ebola (genre *Ebolavirus*, famille *Filoviridae*) pathogènes pour l'homme sont actuellement connus. Des chauves-souris frugivores et insectivores, des primates non humains et des mammifères sauvages et domestiques sont suspectés de jouer un rôle d'espèce réservoir, relais ou amplificatrice, mais de nombreuses inconnues subsistent quant aux modes et voies de circulation du virus. Deux vastes études ont été menées sur des milliers d'animaux pour détecter des signes de présence ou de contact avec le virus dans le sang ou les selles de primates non humains et de chauves-souris à travers 21 sites sur plusieurs pays d'Afrique<sup>14,15</sup>. Au final, huit espèces de chauve-souris mais seulement un singe ont montré des signes de contact avec le virus. Cela conforte donc l'hypothèse que les singes sont seulement des hôtes intermédiaires du virus, et non les réservoirs, tandis que les chauves-souris semblent jouer un rôle important dans l'épidémiologie du virus<sup>16</sup>. Les chercheurs s'attellent désormais à un projet encore plus ambitieux : suivre, à travers le temps, la prévalence du virus au sein de colonies de chauves-souris, afin de mieux comprendre leur rôle de réservoir.





## Exemples de cycles de pathogènes à transmission vectorielle

### 3. Connaître et caractériser les vecteurs d'agents pathogènes

Certains agents pathogènes sont transmis d'un vertébré (homme ou animal) à l'autre par l'intermédiaire d'un vecteur, généralement un arthropode hématophage (moustique, tique, phlébotome, glossine...).

La connaissance de la biologie et de l'écologie des vecteurs constitue donc un troisième pilier essentiel des approches intégrées en santé.

Le vecteur s'infecte en piquant un hôte porteur du pathogène, puis transmet l'agent infectieux à un nouvel hôte à l'occasion d'une prochaine piqûre. Certains Flavivirus transmis par les moustiques *Aedes* (dengue, Chikungunya, Zika) se transmettent aussi des moustiques femelles à leur descendance, du fait de leur capacité à persister plusieurs mois dans les œufs du moustique. Les vecteurs sont aussi des hôtes et des réservoirs de pathogènes. Par exemple, les parasites du genre *Plasmodium*, agents du paludisme, effectuent leur cycle de reproduction sexuée dans l'intestin du moustique, ce qui en fait, biologiquement parlant, l'hôte définitif. Pour certains arbovirus, les mammifères sont des hôtes intermédiaires, parfois accidentels, parfois amplificateurs mais parfois aussi une impasse épidémiologique, lorsqu'une transmission vectorielle entre mammifères est impossible : c'est le cas, par exemple, du virus de la fièvre du Nil occidental, dont l'hôte principal est l'oiseau (voir figure ci-dessus).

Les insectes et acariens vecteurs de pathogènes possèdent généralement un potentiel évolutif élevé de par leur temps de génération court et un mode de reproduction sexuée qui maintient une forte diversité génétique dans les populations naturelles. Ils s'adaptent rapidement aux modifications de leur environnement, montrant une certaine plasticité, et peuvent ainsi coloniser de nouvelles niches écologiques ou résister à un traitement (insecticides ou acaricides). Cette capacité d'évolution relativement rapide modifie l'épidémiologie des maladies transmises par les vecteurs et joue un rôle déterminant dans les émergences et réémergences de nombreuses maladies, partout sur la planète.

La communauté scientifique d'Occitanie dispose d'une solide expertise sur les arthropodes vecteurs, internationalement reconnue, comme en témoigne la création à Montpellier du Vectopole Sud, pôle d'excellence français et européen dans le domaine des arthropodes vecteurs en santé humaine et animale et ravageurs de culture, ou encore les collaborations étroites et durables tissées avec d'autres équipes de recherche dans le monde, afin de constituer des pôles de références, comme en Afrique de l'Ouest (voir encadré ci-contre). Ainsi, *INTERTRYP* étudie la biologie et l'écologie de la mouche tsé-tsé, vecteur de la maladie du sommeil, causée par un parasite du genre *Trypanosoma*, avec une attention particulière sur les capacités d'adaptation du vecteur aux milieux anthropisés. *MIVEGEC* développe des connaissances approfondies sur les différentes espèces de moustiques vectrices du paludisme (du genre *Anopheles*) et des virus de la dengue, du Chikungunya ou Zika (du genre *Aedes*). Plusieurs projets de recherche sont conduits au Gabon et au Brésil sur le rôle éventuel du moustique tigre, *Aedes albopictus*, comme « vecteur-pont » entre la faune sauvage, la faune domestique et l'homme.

**En développant des connaissances sur la biologie et l'écologie des espèces vectrices, les scientifiques contribuent à améliorer les systèmes de prévention, de contrôle et de lutte contre les maladies.**

Par exemple, en analysant la connexion des populations de mouches *Culicoides*, insectes vecteurs du virus de la fièvre catarrhale ovine (maladie animale non transmissible à l'homme mais responsable d'épizooties massives depuis 1998 en Méditerranée et en Europe), *ASTRE* a pu retracer le parcours des souches du virus et décrypter les voies de propagation de la maladie<sup>22</sup>. Une connaissance fine de la biologie et de l'écologie du vecteur au sein d'un socio-écosystème donné est également nécessaire à la mise en œuvre de la technique de l'insecte stérile,

## Arthropodes vecteurs et ravageurs : même combat !

Si certains insectes sont vecteurs de maladies, d'autres se nourrissent de parties de plantes (tiges, feuilles, fruits, etc.) et causent d'importantes pertes de rendement agricole au niveau mondial. Avec les changements globaux, les comportements invasifs de certains de ces insectes ravageurs risquent d'être exacerbés. Tout comme s'agissant des insectes vecteurs, l'enjeu est de pouvoir maîtriser leurs populations, ici afin de protéger les cultures ; et ce en limitant le recours aux insecticides, qui sont toxiques pour la faune non ciblée comme les insectes pollinisateurs ou auxiliaires. Ainsi, les unités de recherche montpelliéraines travaillant sur les arthropodes d'intérêt médical, vétérinaire et agricole ont mutualisé leurs infrastructures et leurs compétences au sein du Vectopole Sud, pour développer des applications en termes de surveillance, d'alerte et de lutte contre les arthropodes vecteurs et ravageurs. Du côté de la santé végétale, *DGIMI* s'intéresse notamment à trois espèces de noctuelles, espèces invasives de lépidoptères (papillons), dont les chenilles polyphages causent des dégâts sur diverses cultures vivrières. Les mécanismes d'interactions entre les insectes, leur cortège de pathogènes et parasites et leurs plantes hôtes sont décryptés. Du côté de la santé humaine et animale, moustiques, tiques et autres

mouches et moucheron vecteurs de pathogènes d'intérêt médical et vétérinaire sont passés à la loupe par *INTERTRYP*, *ASTRE* et *MIVEGEC*, ce dernier étant le laboratoire principal du Centre national d'expertise sur les vecteurs.

## Coup double contre les insectes ravageurs des cultures et vecteurs de pathogènes humains

Certains milieux agricoles sont particulièrement favorables à la pullulation des moustiques, notamment les zones de cultures maraîchères et les rizières où l'eau est présente de manière prolongée. Les femelles de moustiques à la recherche d'un lieu de ponte sont donc naturellement appelées vers ces surfaces en eau, d'autant plus que les engrais exercent sur elles un pouvoir attractif. *MIVEGEC*, laboratoire labélisé centre collaborateur de l'Organisation mondiale de la santé pour l'utilisation des insecticides en santé publique, étudie une approche novatrice qui consisterait à incorporer à l'engrais épandu dans les champs un insecticide ciblant à la fois les larves de moustique et les insectes ravageurs des cultures<sup>21</sup>. Agronomes, agriculteurs et services de lutte anti-vectorielle pourraient ainsi réfléchir ensemble à des actions communes de lutte, techniquement et financièrement bénéfiques aux trois parties et réduisant l'impact sur l'environnement.

qui consiste à lâcher en milieu naturel des mâles stérilisés élevés en laboratoire qui, en s'accouplant avec les femelles, génèrent des pontes non viables, ayant pour effet de réduire les populations de vecteurs. C'est ainsi que la mouche tsé-tsé, vectrice de trypanosomes (agent de la maladie du sommeil chez l'homme et de la 'nagana' chez les bovins) a pu être éliminée d'une zone définie de la région des Niayes au Sénégal, grâce à une collaboration entre *INTERTRYP*, *ASTRE*, l'Institut sénégalais de recherches agricoles, les services vétérinaires, le Ministère de l'agriculture du Sénégal et l'Agence internationale de l'énergie atomique. Les méthodes et technologies issues de ce projet, comme les modèles de distribution, le système breveté de lâcher aérien ou encore le contrôle qualité seront utiles aux autres pays africains impliqués dans la campagne panafricaine d'élimination de la mouche tsé-tsé et des trypanosomiasis lancée en 2001 par l'Union africaine<sup>23</sup>.

Une approche semblable est mise au point par *MIVEGEC* pour le contrôle des populations du moustique tigre *Aedes albopictus* à la Réunion<sup>24,25</sup>. L'enjeu est important car les épidémies de dengue, transmise par ce moustique, ne cessent de gagner de nouvelles zones géographiques, du fait de la circulation des souches virales via les voyageurs infectés ; de l'introduction et de la persistance des moustiques vecteurs dans de nouveaux territoires ainsi que leurs résistances croissantes vis-à-vis des insecticides. Plus de 100 pays, regroupant un quart de la population mondiale, sont désormais considérés à risque d'épidémie de dengue. Des travaux en biologie évolutive fondamentale sur l'adaptation des moustiques à différents environnements, développés notamment par l'*ISEM*, ouvrent également la voie à d'autres approches appliquées en lutte anti-vectorielle, comme par exemple l'utilisation de la bactérie symbiotique *Wolbachia* (voir encadré ci-contre).

## Une bactérie symbiotique des moustiques pour lutter contre la transmission de virus

*Wolbachia* est une bactérie symbiotique qui se développe dans les cellules des arthropodes, se transmettant de génération en génération via les femelles. Chez les moustiques, les embryons issus d'un croisement entre un mâle infecté et une femelle non infectée (ou infectée par une autre souche de *Wolbachia* « incompatible ») ne sont pas viables, en raison d'un phénomène « d'incompatibilité cytoplasmique ». En favorisant la reproduction des seules femelles infectées, ce mécanisme augmente considérablement l'efficacité de la propagation des *Wolbachia*, dont la prévalence peut ainsi facilement atteindre 100 % dans une population naturelle de moustiques. Par ailleurs, il a été montré que l'infection par *Wolbachia* confère à l'insecte un effet protecteur vis-à-vis de l'infection par certains virus transmissibles à l'homme, tels que le virus de la dengue.

Une meilleure compréhension des bases génétiques de cette incompatibilité<sup>26,27</sup> – objet de travaux de recherche de l'*ISEM* et *PIMIT* – permettra une utilisation optimale des *Wolbachia* en tant qu'agents de lutte anti-vectorielle, selon deux mécanismes : soit via une stratégie dite « de suppression » pour réduire la densité des vecteurs, en lâchant dans la population ciblée des moustiques mâles infectés par *Wolbachia* (comme dans la technique du mâle stérile) ; soit via une stratégie dite « de remplacement » pour remplacer une population ciblée de moustiques par des individus infectés par une souche de *Wolbachia* conférant une protection vis-à-vis de l'infection par des virus pathogènes pour l'homme et donc visant à interrompre la transmission.

La première approche de suppression a été testée en conditions naturelles et semi-naturelles en Birmanie, en Polynésie française et dans le Kentucky avec une diminution importante de la population de moustiques ciblée. La seconde approche de remplacement est actuellement à l'essai en Colombie, au Brésil, en Indonésie et au Vietnam, dans le cadre d'un programme international d'élimination de la dengue, avec une certaine efficacité.

#### 4. Connaître et caractériser les interfaces

Le phénomène d'infection de l'hôte par l'agent pathogène nécessite une mise en contact physique et une interaction biologique entre les individus. Trois échelles emboîtées d'analyse de ces interactions sont à prendre en considération : le niveau cellulaire et moléculaire ; le niveau des individus et des populations ; et celui du paysage et de l'interconnexion entre les espèces et les milieux (voir figure ci-dessous).

##### Interactions moléculaires

L'infection de l'hôte par l'agent pathogène se produit au niveau cellulaire et moléculaire. De nombreuses équipes scientifiques cherchent à décrypter ces processus. Il s'agit de décrire les voies d'entrée du pathogène dans l'organisme hôte ; les interactions moléculaires en jeu de part et d'autre ; la virulence du pathogène ; la réponse immunitaire et autres réactions de défense activées chez l'hôte.

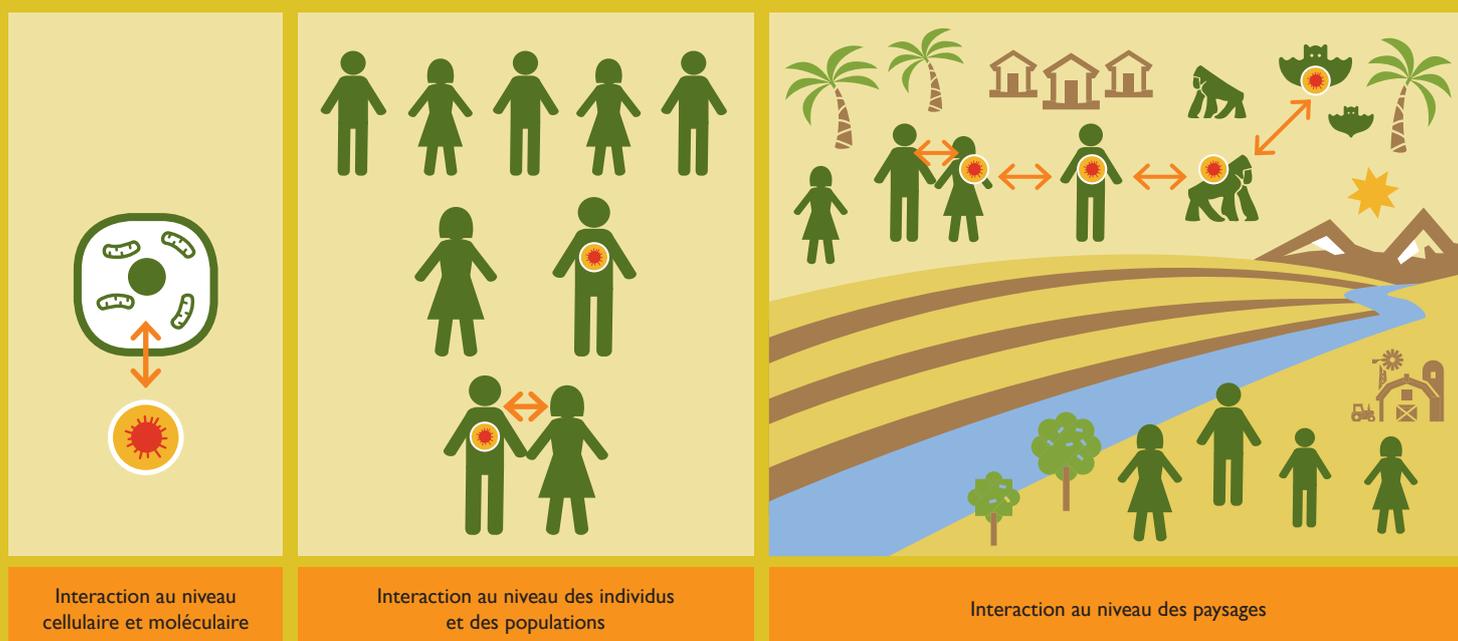
**La compréhension des mécanismes moléculaires d'interaction entre le pathogène et l'hôte est nécessaire pour l'identification de cibles thérapeutiques et le développement de traitements ou de vaccins.**

Le *CPTP*, l'*IPBS*, l'*IRIM*, *VAP*, *MIVEGEC*, *TRANSVIHMI*, *ASTRE* étudient ces interactions entre hôtes animaux et agents pathogènes bactériens (*Brucella*, *Coxiella burnetii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Leptospira*...); viraux (VIH, dengue, Chikungunya, Zika, hépatite E, grippe, rougeole...); ou parasites (*Toxoplasma*, *Plasmodium*, *Leishmania*, *Babesia*...). Ainsi, concernant la tuberculose, causée par la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*, l'*IPBS* a découvert plusieurs cibles thérapeutiques pour de nouveaux antibiotiques, et participe aux grands programmes européens de recherche de nouveaux vaccins antituberculeux, plus efficaces que le BCG. *MIVEGEC* contribue à la caractérisation de l'infection des cellules humaines par le virus Zika, en vue d'identifier des cibles thérapeutiques (voir encadré ci-contre). Le *LRSV*, *GAFI*, *BGPI*, *IPME*, le *LIPM*, étudient ces interactions entre hôtes végétaux et agents pathogènes viraux, bactériens ou de type champignons filamenteux et oomycètes (causant différentes formes de « pourritures »).

##### Des microorganismes qui soignent aussi

Les communautés microbiennes sont aussi une source importante de molécules thérapeutiques : plus d'une sur deux approuvées depuis 1940, et plus de 80 % des agents anti-infectieux et anti-cancéreux découverts

### Les différentes échelles d'interactions entre pathogènes et hôtes

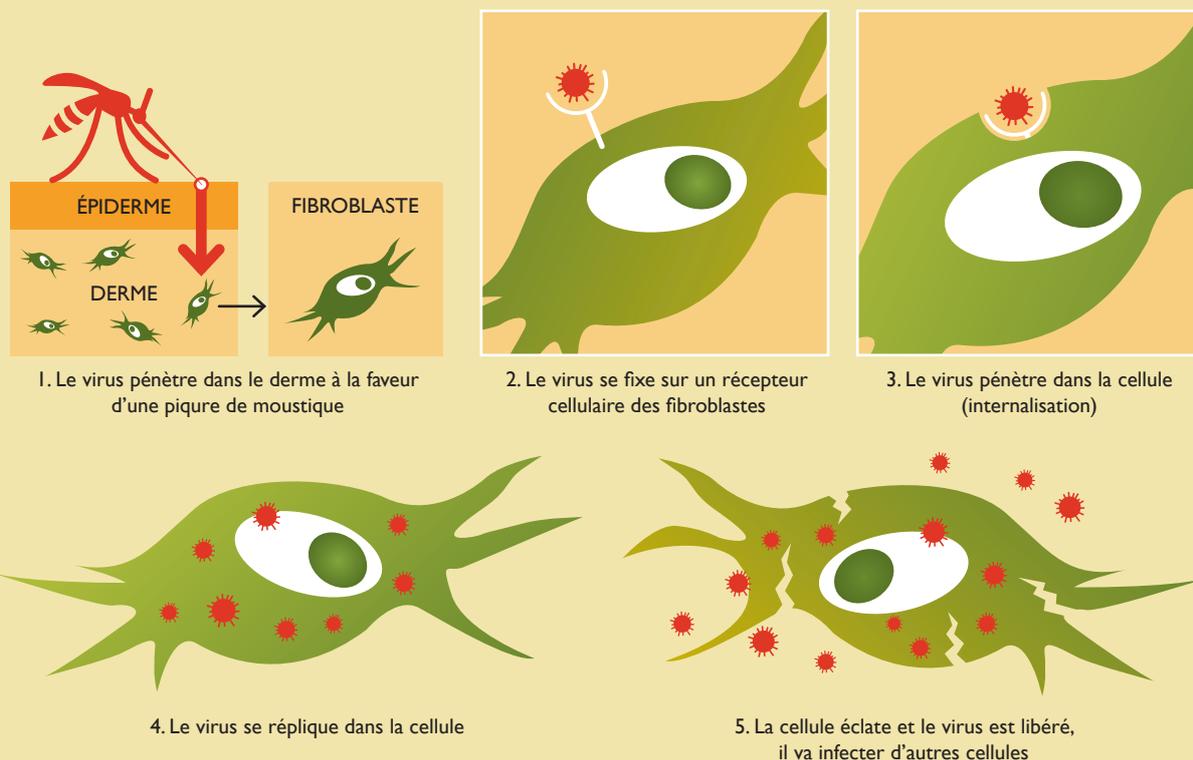


Typiquement, la vaccination agit aux différents niveaux d'interfaces : le vaccin reproduit au niveau moléculaire les interactions entre l'hôte et l'agent pathogène, stimulant les défenses naturelles de l'hôte (la réponse immunitaire). Un individu vacciné devient

ainsi résistant à la maladie, il est donc protégé individuellement. Mais la protection pour l'ensemble de la population ne devient efficace qu'à partir du moment où une certaine proportion des individus est vaccinée, limitant les possibilités de survie du patho-

gène au sein de réservoirs et donc de propagation de la maladie. Des différences de couverture vaccinale peuvent expliquer que des maladies aient pu être éliminées dans certaines régions mais pas dans d'autres.

## Comment le virus Zika infecte les cellules humaines



Depuis l'épidémie de 2007 en Micronésie qui l'a révélé, le virus Zika a sévi en Polynésie fin 2013, avec 55 000 personnes touchées, puis atteint le Brésil et l'ensemble de l'Amérique du Sud et centrale à partir de 2015. Un consortium scientifique international associant **MIVEGEC** a récemment révélé comment le virus infecte l'homme suite à une piqûre de moustique (*Aedes aegypti* et *albopictus*) puis se propage chez le malade<sup>29</sup>. Lorsque l'insecte pique un humain, sa pièce buccale tâtonne la peau à la recherche d'un vaisseau sanguin. Ce faisant, elle dépose des particules virales dans le derme de la victime. Le virus infecte particulièrement un type de cellules, les fibroblastes, où il se réplique jusqu'à leur mort par auto-dégradation et éclatement. Le virus va ainsi se multiplier dans l'organisme et infecter d'autres cellules, pouvant éventuellement atteindre le fœtus et le système nerveux. Le récepteur cellulaire permettant l'entrée du virus au niveau des fibroblastes a été identifié, ouvrant des pistes pour l'élaboration d'un traitement.

D'ailleurs, en s'intéressant à la pharmacopée traditionnelle de la Réunion, des chercheurs de **PIMIT** ont trouvé que des extraits du « bois de gouyave marron » (*Psiloxylon mauritanum*) et du « bois de gaulette » (*Doratoxylum apetalum*), deux arbustes endémiques des forêts réunionnaises, avaient un effet inhibiteur de l'infection par plusieurs souches du virus Zika, mais aussi de la dengue<sup>30,31</sup>. Les expériences menées sur des cellules *in vitro* montrent que les extraits végétaux agissent au niveau de l'entrée du virus dans les cellules, interférant l'un avec la fixation des particules virales aux cellules hôtes, l'autre avec l'internalisation des particules virales dans les cellules, sans présenter d'effet toxique cellulaire. Ces plantes constituent donc de bons candidats pour identifier et caractériser des composés antiviraux permettant de lutter contre les Flavivirus importants sur le plan médical.

depuis 1980, ont une origine naturelle ou sont inspirés de produits naturels et proviennent en grande part des microorganismes. Les champignons endophytes, qui vivent de manière symbiotique au sein des tissus végétaux, sont de bons candidats pour ce type de molécules. En effet, ils sont en compétition pour leur milieu de vie avec d'autres microorganismes, éventuellement pathogènes pour la plante, dont ils ont tout intérêt à empêcher la prolifération. C'est pourquoi leur capacité à sécréter des molécules antibiotiques, ayant pour effet d'éliminer la concurrence, a été favorisée par la sélection naturelle. Ainsi le champignon puise ses ressources dans la plante, mais celle-ci en retour se trouve protégée des agents pathogènes, chacun y trouvant son compte.

**PHARMA-DEV** a isolé à partir du roucou (*Bixa orellana*), une plante tinctoriale cultivée en Amazonie, de nouvelles molécules très efficaces contre la leishmaniose, une maladie parasitaire vectorielle affectant l'homme et le chien et présente en région tempérée, notamment en Occitanie<sup>28</sup>. Le développement d'un médicament à usage humain et vétérinaire est à l'étude. Dans une démarche similaire le **LBBM**, à Banyuls-sur-Mer, étudie les champignons endophytes de la posidonie (*Posidonia oceanica*), une plante aquatique abondante en Méditerranée. Des extraits de plantes réunionnaises semblent aussi avoir une certaine efficacité contre les virus du Zika et de la dengue (voir encadré ci-dessus).

## Bases génétiques de la tolérance à la maladie du sommeil chez l'homme



© Vincent JAMONNEAU / IRD

Dépistage de la maladie du sommeil en Côte d'Ivoire

### Interactions entre individus

Au-delà de l'évènement d'infection de l'hôte, le développement et la propagation du pathogène vont dépendre de facteurs intrinsèques aux individus, d'une part, et de la structuration des populations (densité, proportion d'individus résistants...), d'autre part. En effet, la sensibilité de l'hôte au pathogène et sa propension à déclarer des symptômes suite à l'infection sont variables selon les individus, sur une gamme plus ou moins vaste, pouvant aller, dans certains cas, de l'absence totale de symptôme jusqu'à la mort. *MIVEGEC* a pu par exemple démontrer que la diversité spécifique des vecteurs et la variabilité de la sensibilité des réservoirs jouent un rôle déterminant dans la transmission du virus de la fièvre du Nil occidental<sup>32,33</sup>. Ces différences de sensibilité peuvent s'expliquer par des facteurs génétiques, physiologiques (les interactions entre micro-organismes au sein du même hôte peuvent notamment avoir des effets positifs ou négatifs) ou environnementaux (voir encadrés ci-contre et ci-dessous).

**Identifier les bases génétiques de la résistance aux pathogènes et les facteurs physiologiques et environnementaux qui l'influencent permet de sélectionner des races d'animaux ou des variétés de plantes et de mettre au point des modes de conduite des élevages et des cultures qui favorisent la résistance aux maladies.**

Un individu peut vivre de très longues années avec le pathogène *Trypanosoma brucei gambiense*, agent de la maladie du sommeil, avant de tomber malade, ou de s'en débarrasser. Un phénomène bien connu pour les trypanosomes des ruminants et intégré de longue date dans les programmes de sélection de races résistantes. Une vaste étude de synthèse réalisée par *INTERTRYP* révèle que chez l'homme, les « porteurs sains » pourraient en fait être bien plus nombreux que les personnes développant la maladie. Reposant en partie sur une mutation de l'ADN, cette tolérance aurait été naturellement sélectionnée parmi les populations habitant en zone d'endémie<sup>34</sup>. Les porteurs sains sont donc capables, suite à une piqûre par une mouche tsé-tsé infectée, de limiter la prolifération des parasites dans leur organisme et de contrôler ainsi leurs effets pathologiques. Cette découverte offre l'opportunité aux chercheurs d'étudier les réponses immunitaires qui permettent à l'organisme de contrôler l'infection, ouvrant des pistes de vaccins et de cibles thérapeutiques, inexistantes à ce jour.

Cependant, ces personnes contaminées qui s'ignorent échappent aux dispositifs de santé publique et pourraient maintenir un réservoir naturel de ces parasites, surtout dans les zones où le vecteur est présent. L'élimination de la maladie du sommeil chez l'homme à l'horizon 2020, conformément à la feuille de route de l'Organisation mondiale de la santé, nécessite de prendre en compte la fréquence de ces porteurs sains dans les régions endémiques d'Afrique tropicale.

Champ de riz au Kenya étudié par les chercheurs



© Eugénie HEBRAD / IRD

### Des interactions entre microorganismes aux effets variables

Un même individu est exposé simultanément à une multitude de microorganismes, pathogènes ou non, qui interagissent également entre eux, avec des effets variables. Chez les plantes, ces interactions complexes avec les communautés microbiennes peuvent affecter la nutrition des plantes, leur résistance à divers stress abiotiques et biotiques, mais aussi la multiplication des agents pathogènes et l'évolution de leur virulence. Par exemple, au Cambodge, *IPME* a

montré que certaines bactéries des sols ont pour effet de réduire l'infection des nématodes parasites du genre *Meloidogyne*, fléau qui affecte grandement les rendements de la riziculture. Alors que les pesticides d'origine chimique destinés à contrôler les nématodes ont été bannis de la plupart des pays à cause de leur effet neurotoxique, ces bactéries – alliées à l'obtention de variétés de riz résistantes aux nématodes – constituent une piste intéressante pour contrôler ces parasites à grande échelle, dans le respect de l'environnement et de la santé humaine<sup>35</sup>.

Ailleurs, dans le périmètre irrigué de Banzon, au Burkina Faso, *IPME* a révélé qu'il n'était pas rare que les plants de riz soient infectés de manière concomitante par le virus de la panachure jaune et la bactérie pathogène *Xanthomonas oryzae*, ce qui a pour effet d'atténuer les effets du virus, tout en accentuant ceux de la bactérie<sup>36</sup>.

Parmi les microorganismes bénéfiques, les champignons mycorhiziens à arbuscules sont présents dans tous les sols, formant une symbiose mutualiste avec la majorité des plantes et jouant un rôle majeur dans leur nutrition et leur résistance aux stress. Des travaux en cours au *LIPM* visent à déterminer l'effet du génotype de la plante et des pratiques agronomiques sur la variabilité génétique de ces champignons symbiotiques et leur capacité à stimuler la croissance et la résistance de graminées modèles et cultivées. Plus généralement, l'unité s'intéresse aux relations entre le microbiote et le pathobiote et leurs effets en conditions naturelles<sup>37</sup>.

Un défi pour la recherche est de mieux comprendre ces multiples interactions entre plantes et microbiome afin de mettre au point des pratiques agroécologiques stimulant la croissance et la résistance des plantes aux maladies.

### Interactions entre populations

Par ailleurs, l'aptitude du pathogène à se propager repose également sur la connectivité des populations d'hôtes, vecteurs et pathogènes, celle-ci dépendant de la structure du paysage et des populations et de leurs modalités de déplacement. La gestion des ressources naturelles par l'homme peut ainsi jouer un rôle essentiel dans la régulation des transmissions (voir encadré ci-dessous). À partir de données de terrain, ces relations entre les populations d'hôtes et vecteurs de pathogènes sont décrites sous forme de modèles mathématiques qui peuvent être appliqués, après adaptation, à d'autres combinaisons d'espèces ou situations. Par exemple, à partir de l'étude de la transmission du paludisme aviaire à diverses espèces de passereaux par un moustique vecteur, le *CEFE* développe des modèles mathématiques prédictifs de l'évolution des populations de pathogènes en réponse à la structuration spatiale des populations d'hôtes.

Les comportements humains jouent aussi un rôle primordial dans les phénomènes d'émergences épidémiques. Les risques sanitaires et les réponses aux crises épidémiques sont interprétés par les populations qui les expliquent différemment en fonction des contextes sociopolitiques et culturels. Connaître leurs expériences, leurs savoirs et leurs perceptions hétérogènes, grâce aux recherches en sciences sociales, s'avère ainsi essentiel pour anticiper la propagation des maladies infectieuses et mettre en œuvre des mesures préventives et curatives efficaces. Par exemple, les enquêtes ethnographiques réalisées par *TRANSVIHMI* auprès des survivants d'Ebola en Guinée ont créé un cadre de confiance ayant permis de recueillir des informations habituellement dissimulées<sup>42</sup>. Les entretiens ont notamment révélé une certaine non-adhérence aux

traitements préconisés des malades accueillis dans les centres de traitement Ebola, ce qui pourrait expliquer en partie l'échec des antiviraux testés.

**La gestion des questions sanitaires nécessite une approche collective et territorialisée de l'action, dont le fondement scientifique requiert des ponts entre l'agronomie, l'écologie et les sciences sociales.**

### Intégrer les connaissances aux différentes échelles

Ainsi, la caractérisation de la biologie et de l'écologie des agents pathogènes, de leurs hôtes et de leurs vecteurs, mais aussi des comportements humains, sont nécessaires.

**L'intégration des connaissances aux différentes échelles ouvre la voie à une meilleure compréhension des phénomènes épidémiques et au développement de méthodes permettant de bloquer l'infection ou de limiter la propagation de la maladie.**

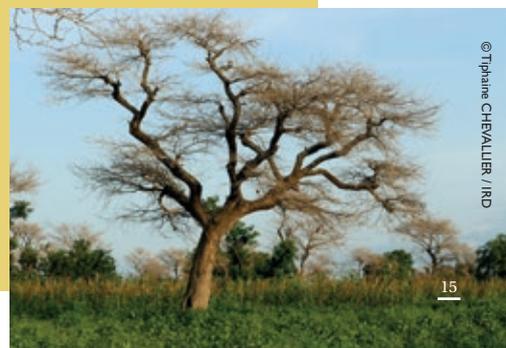
Ces méthodes peuvent être préventives (élaboration de vaccins, sélection de variétés de plantes ou races d'animaux résistants, sensibilisation des populations), curatives (mise au point de traitements) ou prédictives (facteurs de risques, modèles de propagation des épidémies, outils d'aide à la décision). Ainsi, les modèles de relations hôtes-vecteurs-pathogènes, combinés à des informations spatiales, peuvent être utilisés pour identifier les zones où les risques sanitaires sont les plus élevés et ainsi cibler les interventions (voir encadré page suivante).

## Influence du paysage sur les populations de vecteurs, ravageurs et agents pathogènes

Les ongulés sauvages sont en expansion, augmentant en effectif et colonisant de nouveaux habitats – notamment anthropisés – et sont ainsi davantage au contact du bétail et de l'homme. Ils sont des hôtes pour de nombreux agents pathogènes zoonotiques et certains arthropodes vecteurs comme les tiques. Le *CEFS* étudie les interactions entre populations d'ongulés, de vecteurs et de pathogènes. Il dispose pour cela d'une « zone atelier », dans les vallons et coteaux de Gascogne, où une population de chevreuils et son environnement sont suivis depuis 20 ans, ainsi que d'une installation expérimentale où des chevreuils sont élevés pour étudier leur impact sur l'écosystème. Une étude montre notamment que le nombre d'habitations (indicatrices de la présence du chat) au sein de l'espace de vie des chevreuils, ainsi que qu'un climat doux et humide, sont corrélés à une augmentation de la prévalence de la toxoplasmose chez les chevreuils<sup>38</sup>. Une autre étude a mis en avant le rôle du paysage (notamment la densité de haies et bosquets) et du climat sur l'abondance des populations de tiques (*Ixodes ricinus*, vecteur de la maladie de Lyme) et de rongeurs qu'elles parasitent<sup>39</sup>.

Dans un autre contexte, dans le bassin arachidier du Sénégal, *AIDA* et ses partenaires sénégalais ont montré l'importance d'une végétation diversifiée à l'échelle du paysage agricole sur la régulation naturelle de la mineuse de l'épi de mil, une chenille qui peut causer d'importants dégâts aux cultures. Dans ce système agroforestier où les agriculteurs n'ont pas recours aux insecticides, les pertes de récoltes sont seulement de 2 à 20 %, alors qu'elles s'élèveraient à plus de 90 % en l'absence de régulation de ce ravageur par ses ennemis naturels (insectes prédateurs ou parasitoïdes, oiseaux, chauves-souris) qui trouvent abri au sein de cette végétation diversifiée, notamment dans les arbres<sup>40</sup>. Cette régulation est régie par des processus écologiques dont l'échelle spatiale d'organisation dépasse largement celle de la parcelle cultivée. Ces travaux montrent que l'agriculture peut contribuer à la préservation de la biodiversité, qui en retour délivre des services tels que la régulation des ravageurs des cultures<sup>41</sup>.

Agroécologie  
au Sénégal



## Information et modélisation spatiales au service de l'aide à la décision

À partir des connaissances acquises sur la biologie et l'écologie des agents pathogènes et de leurs vecteurs, les informations et la modélisation spatiales permettent d'identifier et de cartographier les zones présentant un risque d'amplification d'une maladie existante ou d'émergence d'une maladie initialement absente. Ces analyses spatialisées sont utiles pour cibler les interventions de surveillance et de contrôle.

Différentes sources d'informations géographiques peuvent être utilisées, préexistantes ou collectées à dessein, selon leur disponibilité. Par exemple, *TETIS* a développé une méthode d'évaluation multicritère spatialisée, basée sur les connaissances et données existantes, pour cartographier les risques liés aux maladies vectorielles. Cette méthode a été appliquée, avec des résultats concluants, dans quatre pays d'Afrique de l'Est, au cas de la fièvre de la Vallée du Rift, maladie virale transmise par les moustiques touchant les ruminants et l'homme, et confrontée avec des données épidémiologiques existantes<sup>43</sup>. Ces modèles de risques ont pu être élaborés notamment grâce aux travaux de terrain menés par *ASTRE* sur les mécanismes de transmission, de persistance et de diffusion du virus à petite et grande échelle, et notamment le rôle des mouvements d'animaux et de la faune sauvage<sup>44,45</sup>.

À Madagascar, *ESPACE-DEV* et ses partenaires ont utilisé (i) des données sur l'incidence des cas déclarés de paludisme issues du système national de santé ; (ii) des données issues d'un modèle mathématique de distribution du parasite dans l'espace et dans le temps et (iii) des données anonymes fournies par un opérateur de téléphonie mobile pour caractériser les déplacements des individus. En combinant ces trois types d'information, ils ont pu en déduire les principaux « sources » et « puits » du parasite dans le pays ainsi que les principales voies physiques de transmission entre sources et puits<sup>46</sup>.

*ESPACE-DEV* a également mis au point et testé une méthode de télédétection, basée sur la technique du « radar à synthèse d'ouverture », pour caractériser les sites de ponte des moustiques vecteurs du paludisme en Amazonie. Associées à des données épidémiologiques et entomologiques, de telles informations permettent de cartographier les zones à risque<sup>47</sup>.

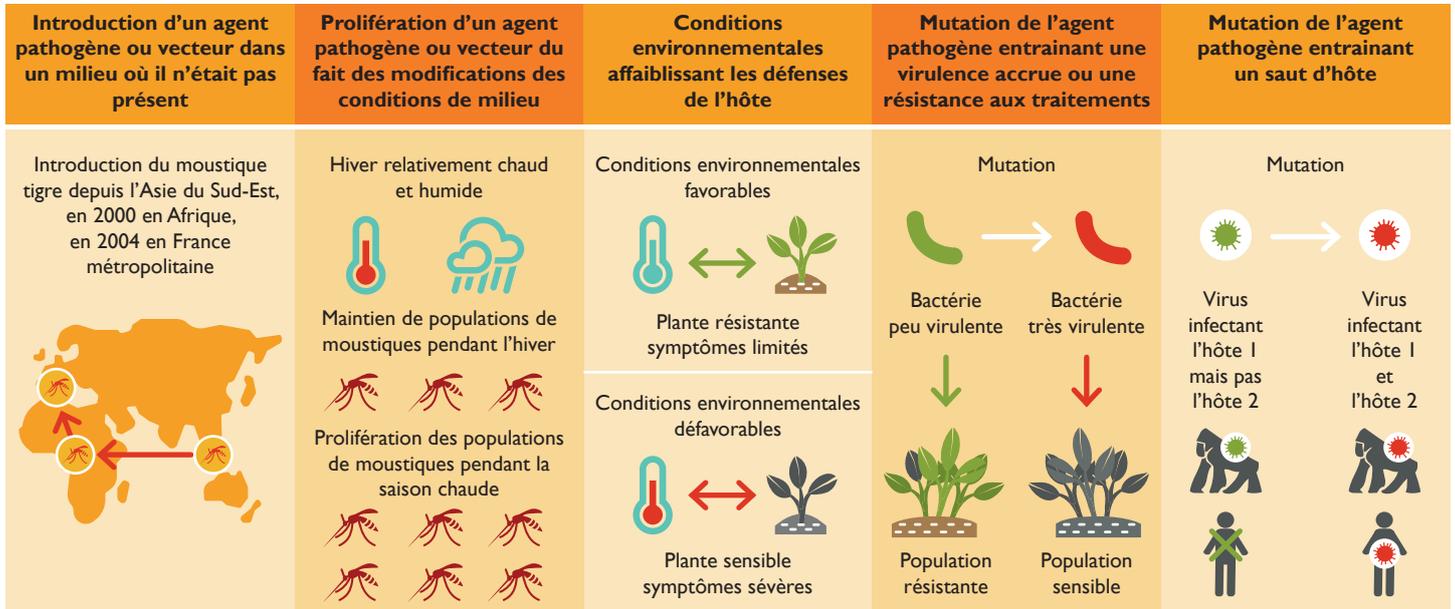
*MIVEGEC* a analysé la dynamique spatio-temporelle de l'épidémie de Chikungunya survenue en Martinique en 2014, à l'aide d'estimations de séries chronologiques établies à partir d'un réseau de praticiens sentinelles couvrant l'ensemble de l'île. L'épidémie s'est étendue à partir de la principale ville selon deux ondes de propagation vers le nord et vers le sud, probablement par des individus se déplaçant le long du réseau routier. Un modèle mathématique a ensuite été développé pour explorer les facteurs de la dynamique temporelle de ce virus transmis par les moustiques. L'originalité de cette étude a été de prendre en compte le comportement humain (à partir d'une analyse textuelle des messages publiés sur le réseau social Twitter), qui s'est révélé jouer un rôle clé de la propagation de l'épidémie. De tels résultats indiquent que des stratégies de santé publique ciblant spécifiquement le processus de propagation peuvent être mises en place efficacement.

De telles analyses spatialisées peuvent être également utilisées à des visées prospectives, par exemple pour estimer les risques sanitaires selon différents scénarios d'évolution du climat et de l'activité humaine. Une telle analyse, impliquant *ESPACE-DEV* et *TETIS*, est réalisée pour la dengue et la leptospirose dans plusieurs pays d'Asie du Sud-Est.

Cartographie des déplacements d'un chevreuil sur le site expérimental de Gardouch



## Les facteurs susceptibles de générer des phénomènes d'émergence épidémique



### 5. Comprendre et caractériser les phénomènes d'émergence

À ces trois dimensions spatiales (moléculaire/cellulaire; individuelle/intra-populationnelle; inter-populationnelle/ paysagère) s'ajoute une dynamique temporelle: l'évolution au cours du temps des milieux et des organismes. La Terre est un système dynamique. Sur le temps long, les continents bougent, le climat se modifie, les populations se déplacent, les espèces évoluent, de nouveaux équilibres se créent.

Les microorganismes ont généralement un temps de génération court, ils se reproduisent en grand nombre, ce qui leur procure un fort potentiel évolutif (par recombinaison génétique, transferts de gènes ou mutations) en fonction des pressions environnementales et biologiques qu'ils subissent. Sur le temps long, une interaction entre un microorganisme et son hôte, qu'elle soit de nature mutualiste (à bénéfice réciproque), parasitaire (bénéfique pour le parasite et préjudiciable pour l'hôte) ou commensale (bénéfique pour le microorganisme et neutre pour l'hôte), peut se modifier et même changer de nature. Ainsi dans le cadre d'une « coopération », stratégie adoptée par bon nombre d'espèces où les individus génèrent des ressources utilisées par toute la communauté, peuvent apparaître des tricheurs qui profitent du produit de la coopération sans participer à sa production. Dans le cadre d'une interaction parasitaire, la virulence peut se modifier en augmentant l'intensité du pouvoir pathogène. Les hôtes évoluent aussi face à la pression parasitaire, bien que souvent sur un temps plus long (du fait d'un temps de génération allongé), et peuvent acquérir naturellement

de nouvelles formes de résistance, que les pathogènes pourront ainsi mieux contourner, et ainsi de suite... Le *CEFE*, l'*ISEM* et *MIVEGEC* développent des approches théoriques et expérimentales pour mieux comprendre l'évolution des pathogènes et la coévolution avec leurs hôtes. En transposant à des échelles de temps courtes les concepts développés sur les processus co-évolutifs de long terme, cela permet d'éclairer sous un nouvel angle les réponses à court terme des organismes aux changements de leur environnement; et *vice-versa*. Depuis quelques millénaires et plus encore depuis quelques décennies, l'homme a considérablement accéléré le rythme des changements à l'échelle de la planète: il modifie les milieux et l'occupation des sols par l'agriculture et l'élevage, l'urbanisation, la déforestation; il chamboule le climat par l'émission dans l'atmosphère de gaz à effet de serre; il se déplace partout sur la planète et par tous les moyens emmenant dans son sillage, de manière volontaire ou non, tout un cortège d'espèces; il introduit des substances chimiques dans tous les compartiments du milieu (eau, sol, air...). À tel point que l'on considère être entré depuis la fin du 18<sup>e</sup> siècle et la révolution industrielle dans l'anthropocène, c'est-à-dire une période où les activités humaines ont une incidence globale significative sur l'écosystème terrestre.

**Ces changements globaux ne sont pas sans incidence sur l'émergence et la transmission des maladies comme l'illustre la figure ci-dessus.**

### **Introduction de vecteurs ou agents pathogènes**

Ces changements peuvent en effet entraîner l'introduction d'un nouvel agent pathogène ou d'un nouveau vecteur dans un milieu où il n'était pas présent. Par exemple, *MIVEGEC* suit l'introduction et la prolifération du moustique tigre, *Aedes albopictus*, vecteur d'arbovirus émergents tels que la dengue et le Chikungunya. Originaire d'Asie du Sud-Est, il est apparu en Afrique continentale dans les années 2000, en France métropolitaine dès 2004, et en région Occitanie en 2008, où il est partout devenu très invasif. Outre la nuisance que le moustique tigre provoque de par son abondance et son agressivité, il faut désormais considérer le risque de transmission virale lié au retour de voyageurs de zones endémiques. Ainsi, la ville de Montpellier a connu en 2014 un épisode autochtone d'infection au virus du Chikungunya<sup>48</sup> et plusieurs cas autochtones de dengue ont été détectés dans le Gard en 2015<sup>49</sup>. Un autre exemple est l'introduction et la prolifération en Thaïlande du ver de Nouvelle Guinée, un trématode libre, devenu vecteur d'un ver nématode préexistant en Thaïlande, parasite de l'homme et du rat (et dont le réservoir local est un escargot), responsable de méningites. Cette introduction est étudiée par des scientifiques de l'Université de Mahidol et d'*ASTRE*, qui se sont appuyés sur un réseau citoyen thaïlandais pour cartographier la présence du vecteur et suivre son évolution à des fins de prévention<sup>50</sup>.

### **Prolifération de vecteurs ou agents pathogènes existants**

Les changements globaux, en modifiant le milieu, peuvent aussi favoriser la prolifération d'agents pathogènes ou de vecteurs préexistants, comme observé par *MIVEGEC* à La Réunion en 2018 lors de l'épidémie de dengue. Le virus de la dengue est présent dans les îles du sud-ouest de l'océan Indien, avec des épisodes épidémiques récurrents durant la saison pluvieuse, le nombre de cas diminuant généralement durant l'hiver austral, en lien avec la diminution de la densité des moustiques vecteurs. Mais fin 2017 à La Réunion, on observait le maintien de foyers de transmission de dengue à l'ouest de l'île après

l'hiver austral, ce qui a généré début 2018, à la saison chaude et pluvieuse, une importante crise épidémique<sup>51</sup>. Le moustique tigre (*Aedes albopictus*), majoritaire sur l'île, est suspecté d'être le vecteur impliqué dans cette transmission épidémique, bien que l'espèce vectrice majeure (*Aedes aegypti*) soit aussi présente sous forme de populations résiduelles confinées dans certaines zones. Ces populations très localisées sont à surveiller, un risque d'expansion étant toujours possible.

### **Affaiblissement des défenses de l'hôte**

Les changements globaux peuvent également avoir pour effet d'affaiblir les capacités de défense de l'hôte, comme l'ont montré chez les plantes le *LIPM* et *IPME* (voir encadré ci-dessous). Dans leur environnement naturel, les plantes sont exposées à des stress biotiques (insectes, champignons, bactéries, virus...) ou abiotiques (variations de la température, de la quantité et de la qualité de la lumière, disponibilité en eau et minéraux, pollution...) qui peuvent se produire séquentiellement ou simultanément. Les réactions des plantes à ces types de stress ont été largement étudiées et bien caractérisées dans des systèmes simples, impliquant souvent une seule espèce végétale et un seul type de stress. En revanche, la réponse des plantes à des stress combinés reste mal connue. Les scénarios de changement climatique évoquent une augmentation de la température moyenne de 1,5 à 4,8 °C d'ici la fin du siècle et une augmentation de la fréquence des événements climatiques extrêmes, ce qui aura pour effet, dans certains contextes, d'accroître les stress abiotiques. Par ailleurs, les changements globaux accroissent les risques d'émergences de pathogènes, accentuant les stress biotiques. De surcroît, plusieurs mécanismes de résistance connus chez les plantes sont inhibés par une augmentation permanente de la température.

### **Virulence accrue et résistance aux traitements**

Les pressions exercées par les changements globaux peuvent aussi favoriser la sélection d'agents pathogènes contournant les défenses naturelles des hôtes, ou

## **Interactions plantes-environnement et résistance aux pathogènes**

Le *LIPM* étudie l'impact d'une élévation de la température sur les interactions entre la bactérie du sol *Ralstonia solanacearum*, responsable du flétrissement bactérien chez plus de 200 espèces végétales, et la tomate (*Solanum lycopersicum* L.) ou l'arabette (*Arabidopsis thaliana*), utilisées comme plantes modèles, afin de répondre aux questions suivantes<sup>52</sup>: Par quels mécanismes les réponses immunitaires des plantes sont-elles inhibées en conditions d'élévation de température? Quelles sont les bases génétiques des mécanismes de résistance robustes à l'élévation de température? Quel rôle joue le microbiote racinaire dans l'interaction plantes-pathogènes-environnement?

Une autre étude expérimentale menée par *IPME* a visé à déterminer l'influence des conditions environnementales sur la capacité des plants de café à lutter contre un champignon pathogène, responsable de la maladie de la rouille orangée causée par le champignon *Hemileia vastatrix*. Les résultats ont montré que, cultivées dans un environnement optimal, des plantes génétiquement sensibles au champignon avaient malgré tout la capacité de lui résister<sup>53</sup>. Si bien que lorsque leurs besoins sont satisfaits (en eau, substances minérales, conditions de température...), les plantes au champ peuvent présenter des niveaux de résistance aux pathogènes suffisants pour que l'on puisse se passer de pesticides. À l'inverse, on peut craindre que des conditions environnementales stressantes pour les plantes (sécheresse, canicule, excès d'humidité conduisant à une augmentation de la pression parasitaire...) affaiblissent les défenses naturelles des plantes et accentuent les dommages sanitaires. Les chercheurs ont identifié un indicateur de l'état général de santé de la plante, capable de prédire sa capacité à résister à l'infection par le pathogène, basé sur la « fluorescence de la chlorophylle », facilement mesurable à l'aide d'un petit appareil portatif<sup>54</sup>. Il est maintenant envisagé d'utiliser cette technologie prédictive directement au champ afin de valider son potentiel.

## Comprendre la résistance des moustiques aux insecticides

Après la seconde guerre mondiale, le recours aux insecticides chimiques a fortement limité les populations de moustiques et donc la propagation des maladies qu'ils transmettent. Cependant, ces traitements ont exercé sur les moustiques une pression de sélection qui a conduit à l'augmentation de la fréquence des individus résistants, constituant aujourd'hui une sérieuse menace pour la prévention de maladies telles que le paludisme, la dengue ou le Chikungunya.

Cette résistance aux insecticides est conférée par des mutations au niveau de l'ADN qui peuvent avoir deux effets distincts : soit modifier la structure des protéines cibles des insecticides, les rendant « insensibles » à ces derniers ; soit modifier la structure de protéines qui dégradent les insecticides, rendant cette dégradation plus efficace. De plus, une augmentation du nombre de copies des gènes codants pour les enzymes insensibles ou de biodégradation est observée. Les moustiques disposent ainsi d'un éventail de mécanismes de résistance qui leur permettaient de s'adapter rapidement à des stratégies et doses de traitements variées.

L'*ISEM* et *MIVEGEC* cherchent à mieux comprendre le processus de sélection naturelle et l'influence du type des mutations génétiques sur l'adaptation du moustique<sup>55,56,57</sup>. Ainsi, en analysant plus de 760 gènes potentiellement impliqués dans la résistance aux insecticides chez le moustique *Aedes aegypti*, les chercheurs ont montré que les modalités de la résistance diffèrent selon les continents. Ces résultats suggèrent que, outre les flux de gènes entre populations et l'apparition de mutations, l'environnement joue un rôle important dans l'apparition des résistances, par exemple l'utilisation de pesticides dans l'agriculture.

Afin de pouvoir gérer de façon durable les populations de moustiques et les risques épidémiques, plusieurs pistes sont explorées : la mise au point de tests moléculaires pour détecter les multiples formes de résistance ; une cartographie mondiale de ces mécanismes de résistance (réalisée par plus de 40 pays et 10 institutions sous l'égide de *MIVEGEC* et avec le soutien de l'Organisation mondiale de la santé) ; le développement de méthodes de contrôle alternatives aux insecticides chimiques (voir page 11) ; et une adaptation des méthodes de contrôle spécifique à chaque contexte.



© Carole FILIU MOUHALI / IRD

Etude de la résistance des moustiques aux insecticides

d'agents pathogènes et vecteurs résistants aux traitements. Ainsi, *BGPI* s'intéresse particulièrement aux champignons parasites de plantes (riz, cacaoyer, bananier) qui s'adaptent très rapidement aux contraintes, entraînant l'émergence de nouvelles maladies et la perte récurrente d'efficacité des moyens de lutte (résistance aux fongicides ou contournement de résistances variétales). Des chercheurs d'*IPME* ont réalisé une analyse spatiale des risques de contournement des résistances variétales par le virus de la panachure du riz en Afrique (voir page 27). *MIVEGEC* et l'*ISEM* étudient les mécanismes d'apparition de résistances aux insecticides chez les moustiques (voir encadré ci-dessus).

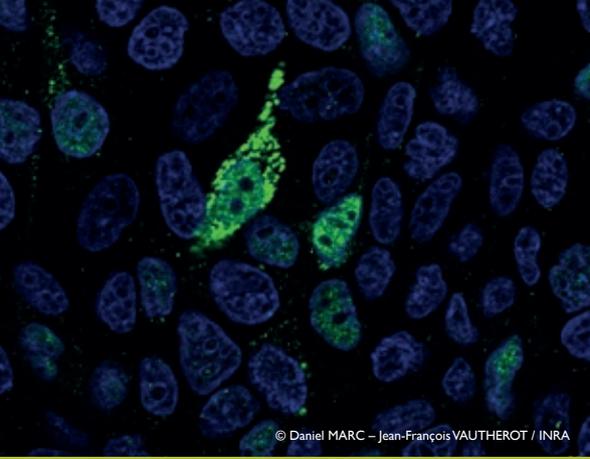
### Sauts d'hôtes

Enfin, les changements globaux peuvent accélérer l'émergence évolutive de nouveaux pathogènes, s'attaquant à de nouvelles espèces hôtes. En Corse par exemple, des épisodes d'infections humaines entre 2013 et 2016 par des vers parasites de type schistosome (transmis dans des eaux douces contaminées) sont apparus être dus à un hybride. L'analyse génétique du parasite incriminé réalisée par *IHPE* a en effet révélé une hybridation entre un schistosome endémique (*Schistosoma haematobium*, agent de la schistosomiase uro-génitale) et un schistosome d'origine tropicale (*Schistosoma bovis*, parasite touchant le bétail et les rongeurs). Cette découverte a suscité une approche multidisciplinaire associant écologues, vétérinaires et médecins afin de comprendre l'origine et la persistance de ce foyer de transmission<sup>58</sup>. Les écologues se sont intéressés à la dynamique d'infestation des mollusques hôtes intermédiaires, à la capacité de ce pathogène à résister aux faibles températures hivernales en Europe ainsi qu'au possible rôle réservoir des rongeurs. Les vétérinaires ont mené une vaste campagne de sérodiagnostic au sud de

la Corse au cours de laquelle plus de 3 500 animaux ont été testés (vaches, chèvres et moutons). Les médecins se sont focalisés sur les problèmes de diagnostic chez les patients exposés et ont montré que les tests classiques de diagnostic affichant habituellement jusqu'à 99 % de sensibilité devenaient moins efficaces sur le parasite hybride. En collaboration avec des industriels, un nouveau test a été développé, utilisant un cocktail d'antigènes qui permet de révéler l'infestation par des hybrides.

*IHAP* et *ASTRE* s'intéressent à la plasticité des virus de la grippe aviaire et à sa capacité à franchir la barrière d'espèce (voir encadré page suivante). *IHAP* étudie aussi la capacité des prions responsables de la tremblante des petits ruminants et du dépérissement chronique des cervidés à franchir la barrière d'espèce humaine, révélant l'existence d'un potentiel zoonotique jusqu'alors non apprécié des encéphalopathies spongiformes transmissibles d'origine animale (voir aussi page 36).

*MIVEGEC* cherche à comprendre comment les agents pathogènes du genre *Plasmodium* s'adaptent génétiquement à de nouveaux hôtes (humains, gorilles et chimpanzés). Chez les plantes, *PVBM* s'appuie sur les agroécosystèmes, caractérisés par une forte densité de plantes génétiquement homogènes, comme modèles pour étudier les mécanismes d'adaptation des microorganismes à leurs hôtes, que ce soit les modifications de la gamme d'hôtes (apparition d'épidémies sur de nouvelles espèces végétales) ou de l'agressivité (symptômes plus sévères). L'épidémie de sida, pour laquelle on dispose maintenant d'un vaste corpus d'informations scientifiques issues de plusieurs décennies de travaux de recherche, illustre à quel point un phénomène unique de transmission inter-espèce peut avoir des conséquences dramatiques en termes de santé publique, dans un monde globalisé (voir encadré page 21).



© Daniel MARC – Jean-François VAUTHEROT / INRA

## Virus de l'influenza sous haute surveillance

*IHAP* et *ASTRE* s'intéressent aux risques associés aux virus de l'influenza aviaire hautement pathogènes, dans le contexte des deux épizooties successives survenues en France lors des hivers 2015 et 2016<sup>59</sup> (pour *IHAP*) ou des épizooties sévissant régulièrement en Asie du Sud-Est et en Afrique (pour *ASTRE*). Bien que le potentiel zoonotique des virus de l'influenza aviaire recensés à ce jour en France soit faible, le contrôle de ces virus dans la population animale est considéré par la communauté scientifique comme l'un des moyens prioritaires pour limiter les cas d'infection humaine et éviter l'émergence d'un nouveau variant adapté à la transmission interhumaine.

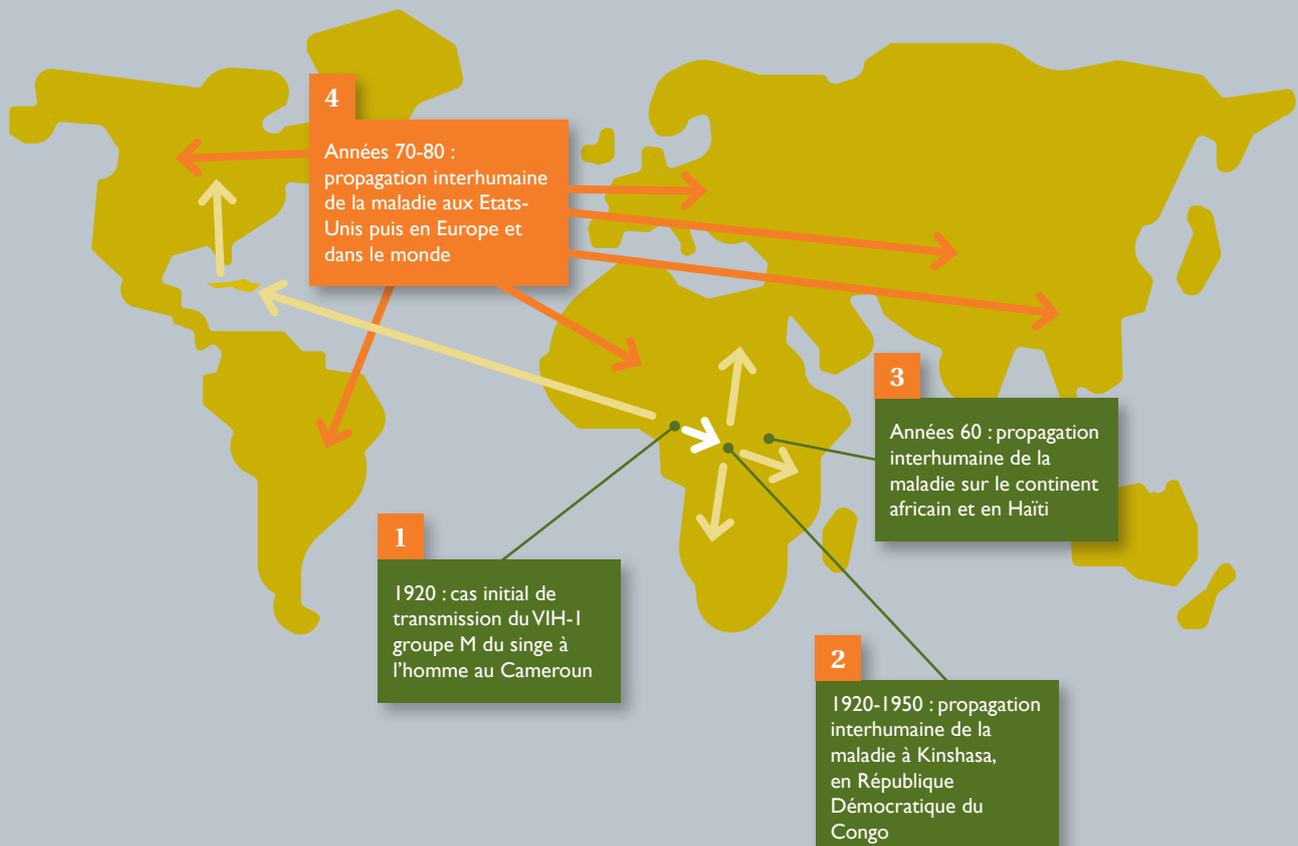
L'émergence d'une nouvelle souche pandémique d'origine aviaire ou porcine est toujours redoutée par l'Organisation mondiale de la santé.

En intégrant un *continuum* d'échelles et en combinant des approches de virologie et d'épidémiologie, les équipes d'*IHAP* étudient différentes facettes des épisodes récents d'influenza aviaire, dont la dynamique épidémiologique de propagation du virus H5N8 dans les élevages de volailles; le rôle des élevages non-commerciaux et de la faune sauvage dans l'introduction et le maintien des virus; les mécanismes modulant l'émergence de variants hautement pathogènes au sein d'une population de virus; le rôle joué par certains segments de l'ARN viral dans la capacité des virus aviaires à franchir la barrière d'espèce et à modifier leur pathogénicité chez les mammifères.

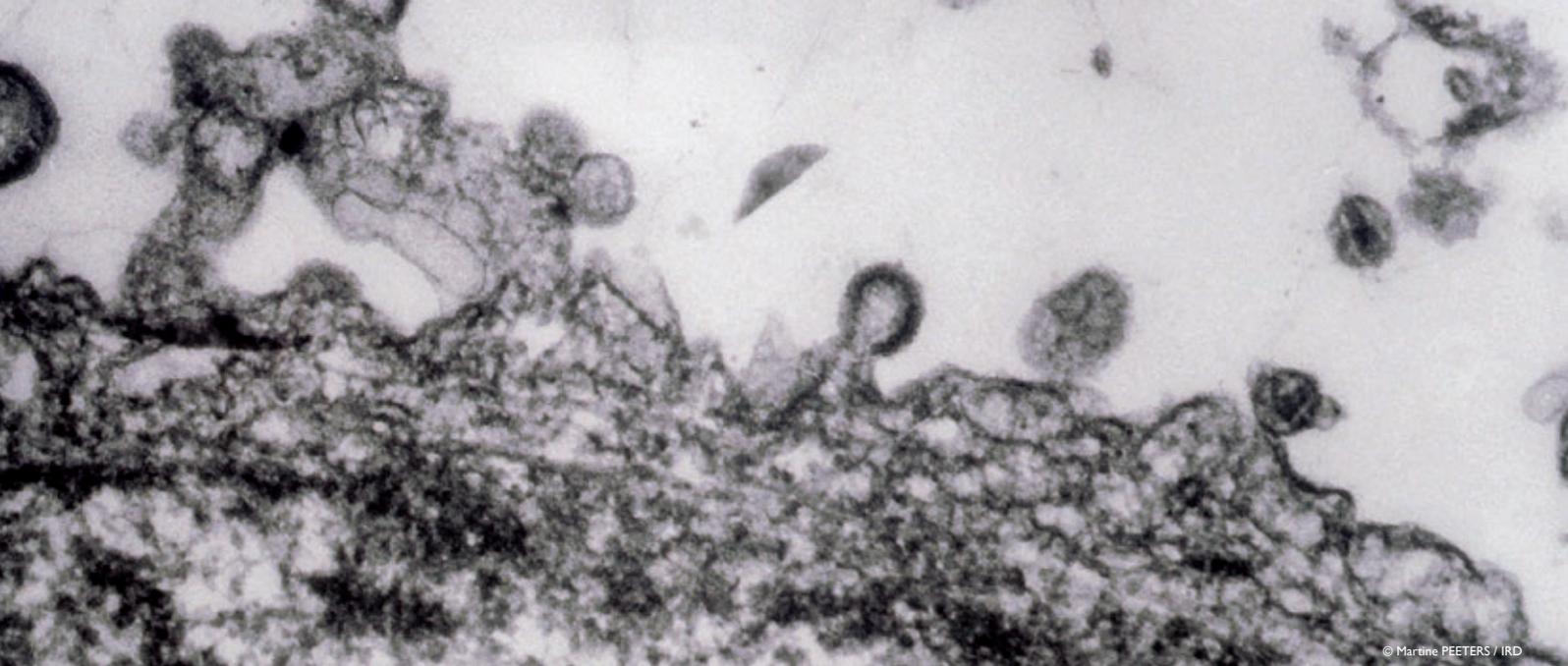
Grâce à un système de surveillance mis en place sur la base des travaux de recherche impliquant *ASTRE*, aujourd'hui coordonné par le Vietnam avec l'appui du laboratoire de référence de l'influenza en Asie du Sud-Est et du Centre Pasteur de l'Université de Hong Kong, une nouvelle souche de grippe a été identifiée au Vietnam chez le porc, provenant d'un réassortiment d'une souche H3N2 et de la souche pandémique humaine H1N1<sup>60</sup>.

Par ailleurs, des travaux menés par *ASTRE* et ses partenaires en Asie du Sud-Est et en Afrique ont permis de décrypter les modes de circulation et de persistance des virus de l'influenza aviaire chez les oiseaux sauvages et les volailles domestiques, qui s'avèrent différer de ceux observés dans l'hémisphère Nord.

Détection par immunofluorescence de cellules infectées par un virus grippal, en vert



## Propagation du groupe M du VIH-1 à l'origine de la pandémie mondiale de sida



© Martine PEETERS / IRD

Particules virales d'une souche de VIH bourgeonnant à la surface d'une cellule, vues en microscopie électronique (grossissement x 100 000)

## Histoire d'une pandémie mondiale : le sida

Le sida est l'une des maladies les plus dévastatrices de l'histoire de l'humanité. Aujourd'hui, 37 millions de personnes sont infectées, dont 70 % en Afrique subsaharienne, et on constate chaque année 1,8 millions de nouvelles contaminations et 1 millions de décès. Plus de 75 millions de personnes ont été infectées depuis l'émergence de l'épidémie. Il aura fallu plusieurs dizaines d'années après l'identification du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) en 1979 aux États-Unis, puis l'isolement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en 1983, pour élucider l'engrenage à l'origine de la pandémie mondiale. *TRANSVIHMI* a contribué à ces avancées qui sont le fruit des travaux de dizaines de laboratoires de recherche dans le monde<sup>61, 62</sup>.

La mise au point de tests moléculaires permettant de détecter le virus dans les fèces a permis de mener, à partir des années 2000, des études d'épidémiologie moléculaire de grande ampleur sur des populations de grands singes sauvages. En comparant l'ADN des virus simiens à celui des virus humains, on a pu mettre en évidence 13 épisodes indépendants de transmission du virus à l'homme à partir de chimpanzés, gorilles (VIH-1) ou mangabés (VIH-2). Les voies les plus plausibles de transmission inter-espèces sont l'exposition à du sang ou à des tissus infectés de singes lors de la chasse, de la découpe de viande, ou de morsures ou blessures causées par ces animaux.

Parmi ces 13 cas de transmission initiale (4 pour le VIH-1 et 9 pour le VIH-2), un seul s'est répandu à toute l'Afrique et aux autres continents (VIH-1 groupe M), d'autres sont restés cantonnés à des régions limitées (l'Afrique de l'Ouest en ce qui concerne les groupes A et B du VIH-2, le Cameroun en ce qui concerne le VIH-1 groupe O), tandis que tous les autres cas n'ont touché que quelques individus et ne se sont pas propagés.

L'analyse de la diversité génétique du groupe M du VIH-1 chez l'homme révèle une plus grande diversité à Kinshasa, en République Démocratique du Congo, suggérant que la capitale congolaise est l'épicentre de l'épidémie; tandis que le plus proche virus simien a été identifié par *TRANSVIHMI* chez des chimpanzés sauvages au Cameroun, indiquant ce pays comme l'origine de la transmission initiale.

L'analyse rétrospective d'échantillons biologiques prélevés chez des patients au Congo-Brazzaville et en République Démocratique du Congo confirme la circulation du virus dans la population dès la fin des années 1950. En comparant

les génomes de différentes souches circulant à différentes périodes, les scientifiques ont pu en déduire la vitesse d'évolution du virus, ce qui leur a permis d'estimer la date des premiers épisodes de contamination de l'homme à partir du singe, le plus ancien si situant autour de 1920.

Les archives coloniales révèlent qu'au début du siècle, de nombreux échanges commerciaux avaient lieu par voie fluviale (ivoire, caoutchouc, etc.) entre le sud-est du Cameroun et Kinshasa, ce qui peut expliquer pourquoi l'épidémie s'est déclarée dans la capitale congolaise alors que les chimpanzés ayant contaminé l'homme se trouvaient au Cameroun. Puis entre 1920 et 1950, l'urbanisation et le développement des transports, notamment des chemins de fer, ont fait de Kinshasa l'une des villes les plus connectées d'Afrique centrale. Ce cocktail de facteurs détonants, associé à l'adaptabilité génétique du virus, a entraîné sa propagation très rapide dans le pays et l'établissement de foyers secondaires jusqu'en Afrique australe et orientale. Puis, après les années 1960, d'autres changements sociaux, tels que la multiplication des déplacements, les pratiques sexuelles à risque ou encore l'administration de drogue par voie intraveineuse ont sans doute contribué à transformer de petits foyers d'infection en véritable pandémie.

De nos jours, le traitement antirétroviral a considérablement amélioré la survie des patients, mais des souches résistantes émergent. Dans les pays à revenu élevé, un suivi très régulier des patients et l'association de molécules aux effets puissants permettent de restreindre la transmission des souches résistantes. Dans les pays aux ressources limitées, le nombre de personnes recevant un traitement antirétroviral a considérablement augmenté au cours des dernières années, notamment en Afrique subsaharienne, grâce à la promotion par l'Organisation mondiale de la santé d'un traitement standardisé. Cependant, une des conséquences de cette stratégie est l'émergence et la transmission de souches résistantes, dans des pays où le suivi est moins régulier, la proportion de nouvelles infections avec des virus résistants pouvant atteindre plus de 10 % dans certains pays. En tant que centre de référence de l'Organisation mondiale de la santé pour le VIH, *TRANSVIHMI* contribue de façon importante à la surveillance de cette émergence. Cette menace est à prendre très au sérieux et la communauté internationale doit se mobiliser pour soutenir les interventions de santé publique nécessaires dans les pays en développement.

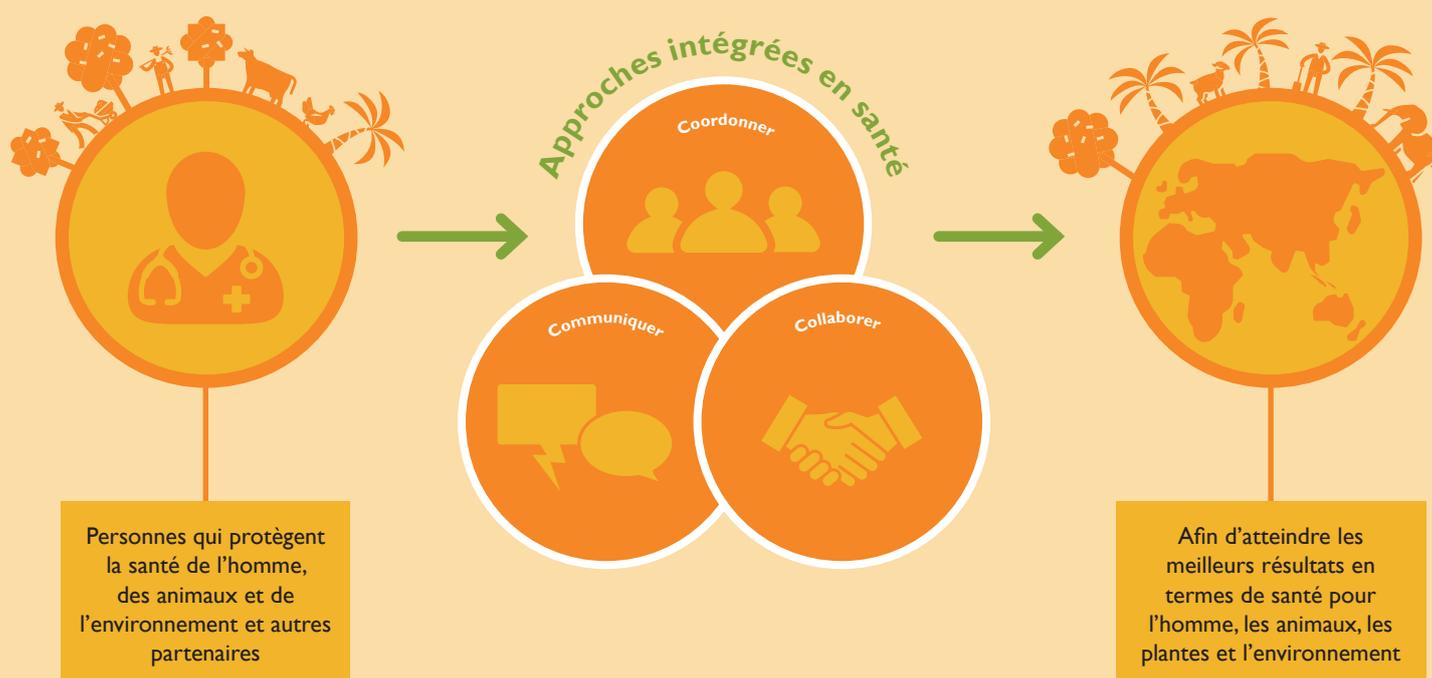
# Analyser, prévenir et contrôler les épidémies : les approches intégrées en santé à l'œuvre

## 1. Créer un environnement favorable au rapprochement et à la collaboration entre acteurs

Si les approches intégrées en santé s'avèrent essentielles pour renforcer la sécurité sanitaire aux niveaux national, régional et mondial, leur adoption sur le plan opérationnel reste encore limitée. Il est nécessaire de développer des outils, méthodes, normes et conseils pertinents pour aider les pays – notamment les moins avancés – et les institutions à concrétiser les visions systémiques de la santé. En effet, ces approches relativement nouvelles ne vont pas de soi et nécessitent globalement une meilleure sensibilisation des acteurs, une collaboration active et une intégration réelle entre les disciplines et les différents secteurs concernés au travers de politiques et des pratiques renforcées aux interfaces. Une mise en partage efficace des informations, capacités et compétences existantes au sein des différents secteurs (décideurs et gestionnaires en santé publique, vétérinaire et environnementale) et compartiments

(homme, animal ou plante, environnement) est nécessaire. Ainsi par exemple, depuis l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest (2014-2016) la contribution essentielle des sciences sociales dans le contrôle de l'épidémie a été reconnue par l'Organisation mondiale de la santé. Des anthropologues sont désormais impliqués dans ses équipes de réponse d'urgence aux épidémies et les organismes internationaux plaident pour la mobilisation des sciences sociales dans une perspective « *One Health* ». Les défis sont nombreux : il faut rassembler les chercheurs d'un champ disciplinaire minoritaire, promouvoir le dialogue interdisciplinaire avec la biomédecine, renforcer les unités de recherche du Sud insuffisamment dotées en formations doctorales, associer des spécialistes en anthropologie de l'environnement et de la santé, tout en conservant l'excellence scientifique<sup>63</sup>.

## Les approches intégrées en santé requièrent une coopération renforcée entre acteurs et secteurs



Source : adapté de CDC (Centre for Disease Control and Prevention)

## Réseaux d'acteurs

Dans la pratique, cela se traduit par le rapprochement de différents acteurs et secteurs au sein de réseaux, observatoires, plateformes, formations, etc., afin qu'ils diffusent les principes des approches intégrées en santé et facilitent leur mise en œuvre et leur gouvernance. De nombreux réseaux ont ainsi été constitués à différents niveaux, par exemple :

- Au niveau international, la collaboration tripartite entre l'Organisation des Nations unies pour l'agriculture et l'alimentation (FAO), l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a récemment réaffirmé son engagement à la coopération multisectorielle sur les risques de maladies à l'interface homme-animal-environnement.
- Pendant l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest, des anthropologues issus d'une dizaine de pays se sont constitués en réseau, devenu en 2016 le Réseau « anthropologie des épidémies émergentes », un espace d'échange et de soutien réciproque. Dans la perspective comparative qui est au cœur de la démarche anthropologique, ce réseau a développé le programme « anthropologie comparée de l'épidémie d'Ebola », auquel participe *TRANSVIHMI*. Les résultats des analyses en sciences sociales réalisées par les membres du réseau ont été valorisés pour ajuster et humaniser les stratégies et procédures de gestion du risque et de la crise épidémique instaurées en post-Ebola par les institutions sanitaires (Ministères de la santé, Centre de gestion des opérations d'urgence sanitaire) de cinq pays africains (Sénégal, Burkina Faso, Côte d'Ivoire, Bénin, Guinée) et en France (Haut-Conseil de la santé publique). En 2019, ce réseau s'est élargi au niveau mondial pour faciliter l'accès, les échanges et la mobilisation des sciences sociales par rapport aux risques épidémiques. Des activités de renforcement des capacités sur l'intégration des sciences sociales dans les approches sanitaires sont développées à l'intention des scientifiques et des acteurs institutionnels.
- Pour lutter contre la résistance antimicrobienne au niveau mondial, la prise en considération des problèmes spécifiques aux pays du Sud et une réflexion sur les particularités locorégionales apparaissent capitales. C'est pourquoi l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan) a entrepris de monter un réseau de recherche avec des pays du Sud, dans le cadre du Plan prioritaire de recherche du gouvernement français sur la résistance aux antimicrobiens. Afin de faciliter le montage de projets communs, des pays ayant une tradition de collaboration avec des organismes français en recherche médicale et vétérinaire (IRD avec *TRANSVIHMI* et *MIVEGEC*, Cirad avec *ASTRE*, Inserm et le Réseau International des Instituts Pasteur) ont été ciblés en priorité : Cambodge, Côte d'Ivoire, Madagascar. L'objectif à plus long terme est d'agréger autour de ce noyau dur d'autres pays du Sud, afin de créer un programme cofinancé de recherche opérationnelle multidisciplinaire

alliant épidémiologie, médecine, biologie, sciences humaines et sociales. Trois thèmes de recherche ont d'ores et déjà été prioritaires :

- accès aux soins communautaires, circulation et utilisation irrationnelle des antibiotiques et circulation de faux médicaments ;
  - prise en charge hospitalière des infections communautaires fortement influencées par des premières lignes non adéquates et des protocoles de traitement empiriques ;
  - pratique et utilisation des antibiotiques en santé animale et en élevage et conditions de transmission des résistances.
- Au niveau du pourtour méditerranéen, le projet européen « MediLabSecure », coordonné par l'Institut Pasteur à Paris et auquel participe *MIVEGEC*, vise à consolider les capacités de préparation et de riposte aux émergences virales d'intérêt médical et vétérinaire d'un réseau de laboratoires de dix-neuf pays européens et non-européens bordant la Méditerranée et la mer Noire. Les axes de travail portent sur l'évaluation des risques, l'optimisation des stratégies intégrées de surveillance et de contrôle, en particulier des maladies à transmission vectorielle, ainsi que le renforcement des compétences et de l'appréhension régionale de ces maladies par la formation et l'échange d'expérience entre les partenaires.
  - En Guadeloupe, dix institutions se sont fédérées autour du projet collaboratif « MALIN » (auquel participent notamment *ASTRE* et *BGPI*) pour améliorer le contrôle des maladies infectieuses humaines, animales et végétales, grâce à une approche pluridisciplinaire associant microbiologie, entomologie, épidémiologie et socio-économie. Ce projet s'attache à améliorer les connaissances, le diagnostic et la surveillance des maladies infectieuses humaines, animales et végétales d'intérêt pour le territoire ; à élaborer des méthodes de lutte alternatives et durables contre ces maladies ; à évaluer l'impact économique et social ; et enfin à transférer les innovations issues du projet en termes d'action et de formation.

## Préparation aux épidémies

Les acteurs sanitaires, les chercheurs et les institutions nationales, non gouvernementales et des Nations unies s'accordent à considérer que la préparation aux épidémies est une stratégie incontournable pour prévenir les flambées et en réduire les dommages. Depuis 2016, des dispositifs de préparation aux urgences sanitaires ont ainsi été mis en place dans tous les pays africains. Ils associent la mise en place de systèmes de surveillance épidémiologique notamment communautaire et de systèmes d'alerte, la formation des professionnels de santé humaine et vétérinaire à la réponse de crise, le développement de capacités de diagnostic, l'organisation de structures de gestion de crises et d'unités d'hospitalisation respectant des règles de biosécurité (triage, isolement) et de prise en charge (stocks de médicaments et d'équipements). La coordination internationale, régie par le Règlement



Des méthodes participatives sont utilisées dans le cadre de projets de recherche-action, afin de prendre en compte les points de vue de différents types d'acteurs.

sanitaire international, est organisée de manière verticale pour que la communication entre niveaux local, national, régional et global soit à la fois rapide et efficace. Néanmoins, ce consensus global ne garantit pas que les expériences, les compétences et les ressources locales soient toujours prises en compte et de nombreuses questions d'ordre anthropologique se posent quant à l'efficacité des réponses aux crises<sup>64</sup>. Des chercheurs de *TRANSVIHMI* et leurs collègues du Royaume-Uni, du Sénégal, de Sierra Leone et d'Ouganda collaborent pour explorer ces questions et apporter des éléments de nature à rendre les dispositifs de préparation plus équitables et acceptables pour les agents de santé et les populations, et ainsi davantage opérationnels.

### Outils pour la collaboration

La recherche développe aussi des outils et des méthodes qui facilitent la coopération, comme la modélisation participative qui permet de construire une représentation partagée des problèmes de santé publique et promouvoir l'appropriation des approches intégrées en santé par des acteurs issus de métiers et de secteurs différents. Cette approche vise à appréhender la santé publique, humaine ou vétérinaire comme un bien commun, au même titre que la biodiversité, dont la gouvernance se construit à différentes échelles. Les méthodes participatives permettent de révéler les mécanismes d'action collective des acteurs, d'en stimuler la construction et d'explorer les articulations des instruments de gestion collective avec les politiques publiques, en fonction d'enjeux sociaux, politiques, culturels et économiques. Les chercheurs qui coordonnent la démarche s'appuient sur la combinaison de méthodes relevant des sciences biologiques – pour comprendre précisément les dynamiques écologiques et épidémiologiques – et des sciences sociales, notamment pour accompagner et désamorcer les jeux de pouvoir et pour saisir les enjeux sociaux, politiques et économiques (voir encadré ci-contre).

### Évaluation

Enfin, des initiatives cherchent également à évaluer, hiérarchiser et documenter les besoins, les lacunes et les leçons tirées des expériences passées. Ainsi, des chercheurs d'*ASTRE* ont participé à un programme international qui a proposé un cadre général d'analyse afin de caractériser l'efficacité des systèmes de surveillance du point de vue de la gouvernance et des modalités opératoires; ainsi qu'un cadre général pour l'évaluation des initiatives « *One Health* ». Ce cadre comprend quatre principaux éléments: (i) la définition de l'approche « *One Health* » et son contexte; (ii) la théorie du changement prenant en compte les effets souhaités et non souhaités; (iii) l'évaluation du processus opérationnel et de l'environnement institutionnel et infrastructurel et (iv) une analyse des liens entre le processus mis en œuvre et les effets observés<sup>67</sup>.

## La modélisation participative comme outil pour promouvoir l'action collective

En Asie du Sud-Est, un projet de recherche-développement est mis en œuvre pour renforcer les compétences des acteurs de la santé afin qu'ils aient une vision globale de leur secteur et collaborent davantage avec les autres secteurs. Plusieurs problématiques sont abordées: l'organisation des acteurs nationaux et locaux pour le contrôle des encéphalites au Cambodge et au Laos; les impacts sanitaires de la gestion des déchets et des ressources en eau en Thaïlande; le contrôle des zoonoses parasitaires dans le contexte de l'agriculture familiale au Laos. Afin de surmonter les blocages dans l'échange et la coopération, essentiellement liés à des différences de perception des enjeux, des priorités et des dynamiques à l'œuvre, des chercheurs d'*ASTRE* proposent un cadre méthodologique basé sur la modélisation participative pour construire une représentation partagée des problèmes de santé publique et promouvoir l'appropriation des approches intégrées par des acteurs issus de métiers et de secteurs différents<sup>65</sup>.

Les diverses formes de connaissances sont partagées entre les acteurs grâce à différents outils (cartes des risques, diagrammes d'interactions, jeux de rôles...), et intégrées aux modèles qu'ils co-construisent, améliorant ainsi leurs stratégies de gestion des risques sanitaires. Ce processus participatif permet d'élaborer de nouvelles stratégies multi-acteurs, en impliquant des acteurs non conventionnels comme les éleveurs, les chefs coutumiers et les membres de la communauté aux côtés des professionnels de la gestion des risques sanitaires.

Par exemple concernant le virus Nipah, émergent en Asie du Sud-Est, plusieurs espèces de chauves-souris semblent en constituer le principal réservoir et celles-ci, menacées, font par ailleurs l'objet de mesures de conservation. Une approche de modélisation participative avec les acteurs locaux a été développée afin de les sensibiliser aux fonctions écologiques des chauves-souris, aux risques de transmission du virus et aux mesures préventives à mettre en œuvre<sup>66</sup>. Cet exercice s'est basé sur une analyse de l'écologie des chauves-souris; de la présence du virus dans différents compartiments; et des perceptions et des pratiques des populations locales vis-à-vis de ces chauves-souris. Il a associé des partenaires français, cambodgiens et internationaux et a impliqué des chercheurs de différentes disciplines, des associations environnementales et des acteurs gouvernementaux, ainsi que des collectivités locales du Cambodge.

## 2. Associer en pratique plusieurs disciplines et acteurs dans l'analyse et la gestion des risques sanitaires

L'enjeu scientifique des approches intégrées en santé est d'intégrer l'ensemble des connaissances acquises sur l'étude des relations hôte-pathogène-vecteur-microbiote-environnement à tous les niveaux, afin d'accompagner les acteurs dans la mise en place de mesures d'adaptation susceptibles d'accroître la résilience des secteurs de l'élevage, de l'agriculture, de la santé et des territoires face aux maladies « sensibles » aux changements globaux. Définir les mesures d'adaptation nécessaire requiert des approches participatives associant les différentes parties prenantes pour :

- prioriser les maladies en lien avec les variations climatiques à l'aide de méthodes classiques (dires d'experts) ou innovantes (indices) ;
- analyser les risques et établir des cartes de risques ;
- combiner aux cartes de prédiction des risques des cartes de vulnérabilité des populations humaines et animales et des cultures ;
- prioriser les zones et populations à cibler pour intervenir : prévention, surveillance, contrôle ;
- adapter et renforcer les systèmes de santé et la surveillance et le contrôle des maladies ;
- proposer des politiques et des réglementations sanitaires adaptées et flexibles.

La plupart des unités de recherche en Occitanie citées tout au long de ce dossier sont engagées dans de telles démarches ou y contribuent par des apports disciplinaires spécifiques.

Du côté de la santé humaine et animale, les unités de recherche au cœur de l'approche « *One Health* » sont : **MIVEGEC**, **TRANSVIHMI** et **PIMIT** sur les mécanismes de maintenance, d'amplification et de transmission des agents pathogènes et leurs conséquences pour les populations, en particulier

dans les pays du Sud (et spécifiquement dans l'océan Indien concernant **PIMIT**) ; **ASTRE** et **IHAP** sur les contraintes sanitaires liées aux animaux – domestiques et sauvages – et pouvant affecter l'homme (avec une spécificité envers les problématiques des pays du Sud pour **ASTRE**) ; **IRSD** sur les dangers bactériens en lien avec les animaux de rente ou de compagnie ; le **CBGP** sur des organismes d'intérêt en agronomie, santé humaine et biodiversité ; **INTERTRYP** sur l'ensemble des organismes du cycle des *Trypanosomatidae* ; **IHPE** sur les systèmes biologiques en interaction impliquant des mollusques gastéropodes d'intérêt médical ou vétérinaire...

Du côté de la santé végétale, un certain nombre d'unités de recherche cherchent à comprendre les interactions biotiques en intégrant les échelles d'approche du gène au paysage, afin de contribuer à l'élaboration de systèmes agronomiques innovants et durables pour lutter contre les maladies des plantes cultivées par : un diagnostic précoce et efficace, la gestion durable des résistances variétales, l'utilisation d'agents de lutte biologique, la prévision des maladies par la compréhension de la biologie et l'évolution des pathogènes. On pourra notamment citer **PV**, **GAFI** et le **LIPM** sur les plantes des climats tempérés ; **BGPI** et **IPME** sur les plantes tropicales et méditerranéennes ; **PVBMT** sur les problématiques rencontrées dans l'océan Indien ; **BIOAGRESSEURS** sur les cultures pérennes tropicales ; **DGIMI** sur les interactions entre les insectes ravageurs de cultures, leur cortège de pathogènes et parasites et leurs plantes hôtes.

Les problématiques sanitaires considérées et les solutions testées sont variées, comme l'illustrent les exemples ci-dessous et pages 26 et 27.

### De l'écologie de la santé à l'appui aux politiques de santé publique : cas de la leptospirose

Au **CBGP**, les recherches se focalisent sur les zoonoses transmises par les petits mammifères (rongeurs, musaraignes et chauves-souris). Ces derniers représentent 75 % des espèces de mammifères, ont un vaste spectre écologique et sont des réservoirs majeurs d'agents zoonotiques. L'unité s'intéresse notamment à la leptospirose, une maladie bactérienne à fort impact sanitaire mais pourtant largement négligée. Les leptospires sont véhiculés par les mammifères, notamment les rongeurs et le bétail, qui l'excrètent dans l'environnement où l'homme se contamine *via* un contact avec de l'eau ou un sol humide souillés.

Différentes techniques de détection de la leptospirose ont été développées pour identifier les rongeurs réservoirs et décrire la répartition géographique de la bactérie dans deux villes emblématiques de la croissance urbaine explosive ouest-africaine : Niamey au Niger et Cotonou au Bénin.

Des approches de cartographie et d'écologie du paysage ont permis de montrer que le risque de contamination humaine est élevé dans les périmètres irrigués destinés au maraîchage à Niamey, et dans les quartiers informels et inondables à Cotonou<sup>68</sup>.

Sur la base de ces résultats, les services de santé locaux ont été sensibilisés au besoin d'organiser des campagnes de dépistage chez des patients fébriles non impaludés susceptibles d'être atteints de leptospirose. Des campagnes similaires sont en discussion pour le suivi du bétail.



Capture et analyse de rongeurs, vecteurs de la leptospirose, au Niger

## Vers une élimination de la peste des petits ruminants

La peste des petits ruminants est une infection virale hautement contagieuse qui touche près d'un milliard de moutons et de chèvres en Afrique, au Moyen-Orient et en Asie. La maladie a récemment été détectée en Bulgarie à la frontière turque. Elle entraîne des pertes économiques importantes du fait des taux de morbidité et de mortalité élevés et a un impact social considérable, en particulier en Afrique subsaharienne. Le rôle des ruminants sauvages dans la diffusion de la maladie est encore mal connu. Bien que ce ne soit pas une zoonose, une approche intégrée est donc nécessaire. Un vaccin efficace existe mais les campagnes massives de vaccination sont à la fois coûteuses et très compliquées à mettre en œuvre. Une stratégie de vaccination ciblée sur les systèmes de production agissant comme des réservoirs du virus permettrait de surmonter ces obstacles. Cette stratégie est désormais à portée de main, grâce à la mise au point par une équipe internationale incluant **ASTRE** d'un modèle dynamique simulant la dissémination du virus, sur la base de l'état des connaissances

Le poids de la tuberculose bovine sur l'élevage et la santé humaine en Afrique est mal évalué



La peste des petits ruminants constitue une contrainte importante pour l'élevage

actuelles sur la maladie et d'une étude sérologique nationale réalisée en Éthiopie<sup>69</sup>. Ce modèle permet d'évaluer le niveau de transmission virale en zone endémique et la couverture vaccinale nécessaire pour stopper cette transmission et éliminer la maladie. Il pourra ainsi appuyer la campagne d'élimination de la maladie d'ici 2030 lancée par l'Organisation mondiale de la santé animale et l'Organisation des Nations unies pour l'agriculture et l'alimentation, avec le soutien de l'Union européenne, trois organisations pour lesquelles **ASTRE** est un laboratoire de référence pour la peste des petits ruminants. En cas de succès, cette maladie pourrait alors être la troisième maladie infectieuse à être éradiquée après la variole et la peste bovine.



© Edmond BERNUS / IRD

## Pour une approche intégrée de la tuberculose bovine en Afrique

La tuberculose bovine, causée par *Mycobacterium bovis*, est une zoonose qui peut être transmise à l'homme *via* les animaux, qu'ils soient sauvages (par exemple le buffle africain) ou domestiques (par exemple le bétail)<sup>70</sup>. **ASTRE** y consacre une partie de ses travaux. Bien que la grande majorité des cas de tuberculose humaine soient causés par *Mycobacterium tuberculosis*, chez les petits agriculteurs africains, le risque d'exposition à *M. bovis* est néanmoins beaucoup plus élevé, et son impact sur la santé humaine est méconnu; tandis que le fardeau pour le secteur de l'élevage de la tuberculose bovine – maladie chronique du bétail – est mal évalué. Chez les animaux sauvages, on découvre chaque année de nouvelles espèces susceptibles de contracter la tuberculose (essentiellement bovine en milieu naturel, mais aussi humaine, notamment dans les zoos). Et des études récentes ont mis en évidence des effets sur la trajectoire de santé de l'hôte liés aux interactions entre le pathogène et le système immunitaire de l'hôte; et entre agents pathogènes, par exemple entre la tuberculose humaine et le VIH.

Afin de mieux comprendre les interactions du pathogène *M. bovis* avec son environnement biotique et abiotique et fournir ainsi des options de gestion pour prévenir la transmission inter-espèce et limiter son impact sur l'élevage et la santé humaine, il est donc indispensable d'adopter une approche intégrée au sein d'un système multi-hôtes et multi-pathogènes.

## Un vaccin pour protéger une espèce sauvage en danger d'extinction

Les changements globaux affectent les phénomènes épidémiques mais aussi l'écologie des espèces sauvages. Ainsi des albatros: 18 des 22 espèces de la planète sont en danger, dont deux en voie d'extinction. Oiseaux marins de tous les records, parfaitement adaptés à l'une des zones les plus hostiles du globe, l'Antarctique, les albatros sont pourtant démunis face aux techniques de pêche modernes (pêche à la palangre) et, dans les îles Australes où ils nichent, menacés par des mammifères introduits (chats, rongeurs) qui s'attaquent aux poussins. La Réserve naturelle des Terres australes françaises, créée en 2006, est un site de reproduction majeur pour de nombreuses espèces d'albatros. Cet espace protégé permet d'assurer une protection des albatros à terre et dans les eaux françaises grâce à une réglementation stricte.

Cependant, l'albatros d'Amsterdam, qui ne se reproduit que sur l'île du même nom, reste en danger d'extinction. En plus des autres menaces, les poussins subissent en effet des taux élevés de mortalité due à des épidémies récurrentes de choléra aviaire (causé par la bactérie *Pasteurella multocida*). Le **CEFE** et **PIMIT** ont mis au point et testé un vaccin qui réduit le risque de mortalité d'un facteur supérieur à 2,5: d'un poussin sur sept atteignant la mue (maturité pour partir en haute mer), le vaccin permet de passer à près d'un poussin sur deux! Ces résultats encourageants suggèrent que la mise en place d'une stratégie de vaccination pourrait contribuer à la sauvegarde de ces oiseaux marins<sup>71,72</sup>.

## Cartographie des risques liés au virus de la panachure du riz

Le virus de la panachure du riz cause des pertes conséquentes de rendement dans la grande majorité des pays rizicoles africains. Sa diversité génétique est importante et, au cours de son évolution et de sa dispersion sur le continent, plusieurs souches virales se sont différenciées. Un des seuls moyens de lutte est l'amélioration variétale. Une équipe de *DIADÉ* en collaboration avec AfricaRice a largement contribué à l'identification et à la caractérisation de sources de résistance. Elles appartiennent majoritairement à l'espèce africaine de riz, *Oryza glaberrima*. Cependant, selon la souche testée, le virus est capable d'évoluer, de contourner ces résistances et d'infecter les plantes<sup>73</sup>. En étudiant la diversité génétique du virus, la répartition géographique des souches virales et leur capacité d'adaptation dans les variétés résistantes en conditions contrôlées, une équipe d'*IPME* vient d'établir une carte des risques de contournement des résistances. Il s'agit d'un outil très utile aux améliorateurs pour optimiser les stratégies de déploiement des variétés résistantes en fonction des souches présentes localement et préserver la résistance. De plus, une souche hypervirulente a été identifiée au cours de cette étude, capable de contourner l'ensemble des résistances connues et dont l'aire de répartition semble plus large qu'attendue en Afrique de l'Ouest. La modélisation de la distribution spatio-temporelle du virus, rendue possible grâce aux avancées en phylodynamique, va permettre de mieux comprendre et anticiper la dynamique des souches afin d'en tenir compte dans la lutte contre cet agent pathogène menaçant la riziculture africaine.



© Eugénie HEBRAUD / IRD

Le virus de la panachure jaune du riz cause d'importantes pertes de récoltes en Afrique

## Une nouvelle approche à l'essai pour lutter contre la transmission résiduelle de l'agent du paludisme

Le paludisme demeure la plus mortelle des parasitoses, avec 435 000 décès constatés en 2017, malgré des moyens de lutte efficaces et déployés à grande échelle dans les zones endémiques. La moustiquaire imprégnée d'insecticides, pour lutter contre les moustiques anophèles vecteurs, est à ce titre emblématique puisqu'entre les années 2000 et 2015, sa distribution massive a permis d'infléchir la morbidité et la mortalité palustre. Son utilisation généralisée et continue exerce cependant une pression évolutive, qui aboutit à l'émergence de phénotypes résistants: le moustique modifie son comportement en décalant son rythme d'alimentation, du milieu de la nuit initialement

vers le début de soirée ou la matinée; ou en adoptant un comportement trophique opportuniste (piquant aussi bien les hommes que les animaux). *MIVEGEC* a mis en place une étude au Burkina Faso pour mieux comprendre les mécanismes physiologiques conduisant à ces modifications comportementales.

La gestion de ces formes de résistance, responsable de la transmission dite « résiduelle » du parasite, nécessite la mise en place de nouveaux outils de lutte. Dans ce cadre, le traitement des hommes et des animaux d'élevage à l'aide d'Ivermectine, qui est à la fois un médicament antiparasitaire et un insecticide, reçoit une attention grandissante. Le concept est simple et original puisque l'hôte traité à l'Ivermectine délivre lui-même l'insecticide, présent dans son sang, lors de la piqûre du moustique qui y succombe<sup>74</sup>. L'utilisation de cette technique comme moyen complémentaire de lutte anti-vectorielle à grande échelle se heurte encore à un obstacle: sa rémanence dans le sang est limitée, obligeant à des traitements récurrents. *INTERTRYP* et *MIVEGEC*, en collaboration avec l'entreprise Medincell, testent des formulations du produit à longue durée d'action, permettant de libérer progressivement la molécule dans le sang, à des concentrations et des durées prédéterminées pouvant aller jusqu'à un an. Cette approche a le double avantage de considérer à la fois l'homme et l'animal dans la chaîne de transmission des maladies parasitaires à transmission vectorielle, ce qui est d'autant plus pertinent dans le contexte visé, en majorité rural, puisqu'en Afrique subsaharienne, santé humaine et animale sont étroitement liées. Par ailleurs, cette approche est abordée en parallèle par le prisme du paludisme et par celui des maladies tropicales négligées humaines et animales, plusieurs autres vecteurs que les anophèles étant également sensibles à l'Ivermectine.

Femelles de moustiques anophèles mortes après avoir ingéré un repas de sang sur un bovin traité avec une dose thérapeutique d'Ivermectine



© Karine MOULINE / IRD

### 3. Une approche intégrée indispensable pour lutter contre la résistance aux antibiotiques

Au niveau mondial, l'émergence de souches bactériennes de plus en plus résistantes et multi-résistantes aux antibiotiques pose de véritables problèmes en santé humaine et vétérinaire et menace la santé publique et la sécurité alimentaire. Selon un rapport de l'Organisation mondiale de la santé, en 2018, chez l'homme

« les infections pharmaco-résistantes sont d'ores et déjà la cause de 700 000 décès chaque année, chiffre qui, si rien n'est fait, pourrait atteindre les 10 millions par an d'ici 2 050 selon le scénario le plus pessimiste ». Face à cet enjeu, un Plan d'action mondial pour combattre la résistance aux antimicrobiens a été approuvé par l'Assemblée mondiale de la santé en mai 2015.

La résistance aux antibiotiques, impliquant un ou plusieurs gènes, apparaît par mutation et se transmet alors 'verticalement' d'une cellule bactérienne à l'autre, lors de la division cellulaire. L'émergence de ces résistances est favorisée par l'exposition des bactéries à des pressions de sélection au sein de leurs organismes hôtes (par exemple lors de la prise d'antibiotiques chez l'homme ou les animaux) ou de l'environnement (par exemple la présence d'antibiotiques dans les eaux ou les sols). Par ailleurs, une fois la résistance acquise, elle va aussi pouvoir se transmettre 'horizontalement' c'est-à-dire par transfert de gènes entre bactéries de la même espèce, voire d'espèces différentes (voir figure

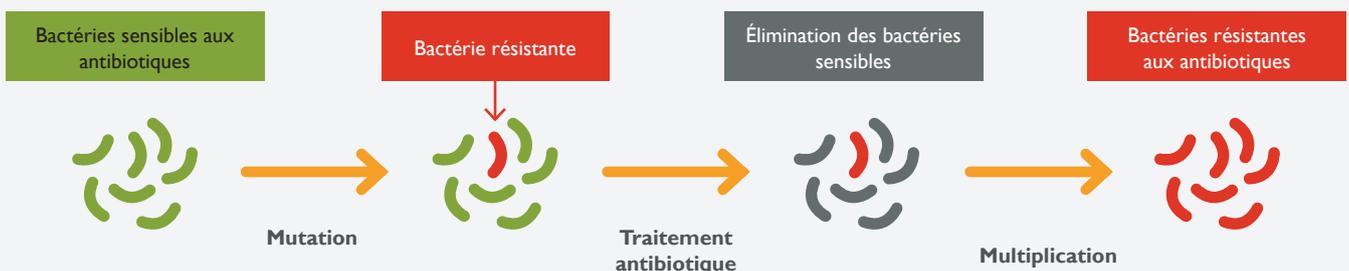
ci-dessous). La propagation de la résistance présente un caractère dynamique, du fait qu'elle se produit entre des écosystèmes variés, caractérisés par des pressions de sélection différentes (environnements agricoles, urbains, hospitaliers, etc., voir figure ci-contre).

**La connaissance des différents mécanismes évolutifs menant à l'antibiorésistance est essentielle pour la mise en place de stratégies de lutte et de contrôle pertinentes et efficaces.**

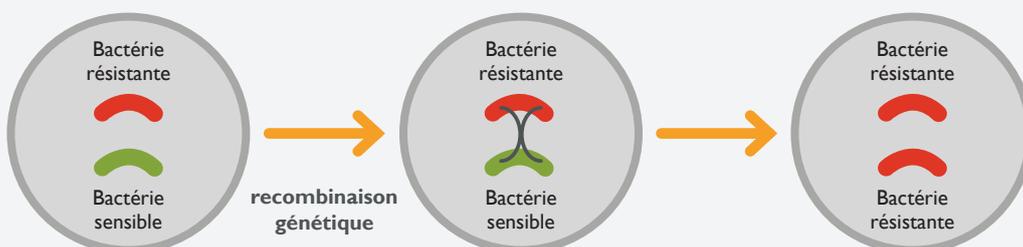
Ainsi la plateforme Bio-informatique de Toulouse a entrepris, avec de nombreux partenaires, une analyse de l'ensemble des génomes issus des fèces humains et animaux soumis à des traitements antibiotiques, en vue d'identifier et de caractériser les gènes de résistance. *INTHERES* explore les flux de gènes de résistance et de molécules actives au sein du microbiote des animaux d'élevage traités et de l'environnement. Le *LBE*, *HSM* et *ECOLAB* étudient la problématique de l'antibiorésistance au sein de différents compartiments (boues d'épuration, eaux, sols), tandis qu'une étude menée par *PVBMT* et *ASTRE* a identifié le sol et les plantes cultivées comme réservoirs de gènes de résistance bactériens (voir encadré ci-contre).

## Mécanisme de transmission bactérienne de l'antibiorésistance

### Apparition de la résistance et transmission verticale



### Acquisition horizontale de la résistance entre bactéries de même espèce ou d'espèces différentes





**Pour combattre un phénomène aussi complexe que l'antibiorésistance, une approche intégrée est nécessaire, associant santé humaine, animale et environnementale et coordonnée à toutes les échelles spatiales, du niveau local au niveau mondial.**

La mise en place de dispositifs de surveillance, en particulier, doit couvrir des échelles géographiques pertinentes. En France, le groupe de travail national « antibiorésistance et environnement » a proposé la création de divers sites ateliers complémentaires dédiés à l'étude du phénomène, et plusieurs laboratoires de recherche d'Occitanie travaillent sur cette thématique. *HSM* a ainsi proposé le bassin du Lez – autour de Montpellier – comme site atelier pour l'étude de l'antibiorésistance en milieu aquatique (voir encadré page précédente); tandis que *MIVEGEC* étudie, en collaboration avec la Tour du Valat, les modalités

d'émergence et de transfert de bactéries multi-résistantes à la faune sauvage au sein d'un « site d'étude en écologie globale » en Camargue, environnement soumis à de fortes pressions anthropiques. Des partenariats avec des institutions étrangères permettent aussi d'étudier le phénomène et de proposer des réponses adaptées à d'autres contextes propices à l'émergence et à la propagation de l'antibiorésistance, par exemple en Asie du Sud-Est (voir encadré ci-dessous et ci-contre).

**Parmi les actions à mettre en œuvre, la réduction et l'optimisation des usages des antibiotiques, que ce soit en santé humaine, animale ou végétale, constitue une priorité.**

*INTHERES*, *GENPHYSE* et l'*ISEM* développent ainsi de solutions innovantes pour le contrôle de la santé animale et notamment la réduction et l'optimisation des usages des antibiotiques (voir encadré page ci-contre).

## L'Asie du Sud-Est, une région particulièrement exposée au risque d'antibiorésistance

L'Asie du Sud-Est est non seulement l'épicentre d'un bon nombre de maladies infectieuses mais aussi une source majeure de bactéries résistantes aux antibiotiques. Plusieurs laboratoires basés en Occitanie s'intéressent à cette région, en partenariat avec des institutions locales.

Au Vietnam, un laboratoire mixte international associant *MIVEGEC* et l'Université des Sciences et Technologies de Hanoï a été spécifiquement créé pour étudier les mécanismes d'émergence et de transmission de la résistance bactérienne aux antibiotiques à différentes échelles spatiales et temporelles. Des études observationnelles permettent la collecte de données et la caractérisation de la transmission au sein de et entre les principaux compartiments. Celles-ci sont combinées à des études expérimentales pour élucider les mécanismes moléculaires de la résistance et elles sont alliées à la modélisation mathématique pour analyser les données, orienter leur collecte et la démarche expérimentale et tester des hypothèses pour lesquelles l'expérimentation est impossible. Les résultats obtenus sont appliqués à l'élaboration des politiques de santé publique, au développement d'outils de diagnostic et de nouvelles molécules antibactériennes, et à la formation des étudiants et professionnels.

Grâce à l'analyse d'une multitude de données provenant de plusieurs pays de la région, des scientifiques d'*ASTRE* ont pu montrer que l'augmentation récente du niveau de vie a suscité un fort accroissement de la demande en protéines animales, générant une intensification de la production et également de l'usage des antibiotiques. Résultat: l'antibiorésistance y a fortement progressé, aggravée par le manque de réglementation des réseaux de vente d'antibiotiques, les faiblesses dans la surveillance de leur emploi et le manque de cadres législatifs adaptés<sup>78,79</sup>. Plusieurs pistes ont été proposées par les chercheurs pour renforcer l'efficacité des politiques sanitaires:

- la mise en place de réseaux de surveillance intégrés visant à suivre l'emploi des antibiotiques non seulement chez l'homme, mais aussi en élevage, en aquaculture et en agriculture;
- le renforcement des partenariats régionaux impliquant les agences internationales afin de favoriser les échanges d'informations entre pays et les approches multisectorielles;
- la sensibilisation des utilisateurs et une meilleure application des lois afin de respecter les normes en vigueur concernant l'utilisation des antibiotiques.

Une analyse des freins et des leviers à la mise en œuvre d'une telle approche intersectorielle est en cours. Ce type d'étude reste pertinent dans d'autres contextes socio-économiques et législatifs peu adaptés à la gestion de l'utilisation des antibiotiques en agriculture, par exemple en Afrique subsaharienne.



Doctorant de l'Université des Sciences et Techniques de Hanoï analysant les gènes de résistance aux antibiotiques de la bactérie responsable de la tuberculose

## La tuberculose humaine multi-résistante : une crise de santé publique mondiale

Avec chaque année 10 millions de nouveaux cas et 1,5 millions de décès, la tuberculose est à l'heure actuelle l'infection la plus meurtrière. De plus en plus de souches de la bactérie responsable de la maladie (*Mycobacterium tuberculosis*) présentent des résistances aux traitements antibiotiques : en 2018, environ 500 000 personnes ont été infectées par des souches résistantes à la rifampicine (molécule la plus utilisée et la plus efficace), dont 80 % étaient également résistantes à une autre molécule, l'isoniazide. Le traitement pour soigner ces formes multi-résistantes est complexe (association de plusieurs molécules antibiotiques), long (9 à 20 mois), onéreux, il présente de nombreux effets secondaires parfois graves, et le taux de guérison n'est que de 56 %. Le traitement de la forme la plus sévère (résistante à au moins 4 médicaments) n'est mis en place que pour une personne sur trois, avec un succès de 30 % seulement. On estime à 214 000 par an le nombre de décès causés par ces formes multi-résistantes. Et de manière inquiétante, la découverte de nouvelles molécules antibiotiques s'est dramatiquement ralentie : depuis 2008, seuls deux nouveaux médicaments ont été commercialisés pour le traitement de la tuberculose multi-résistante.

Les défis posés par l'épidémie mondiale de tuberculose doivent être abordés de manière intégrée, en prenant en compte les souches sensibles et résistantes : il s'agit d'améliorer l'efficacité des traitements et la performance des outils de détection des germes et de leur résistance. Pour cela, **TRANSVIIMI** analyse et met au point des essais cliniques pour le développement de nouveaux régimes de traitements de la maladie ; tandis que **MIVEGEC**, avec le CHU de Montpellier, cherche à développer un kit diagnostique des souches résistantes (en collaboration avec l'Institut National d'Hygiène et d'Epidémiologie de Hanoï au Vietnam, le Centre d'Infectiologie Christophe Mérieux du Laos et l'Institut Pasteur du Cambodge).

### Des innovations au service de la lutte contre l'antibiorésistance en élevage

En élevage, le recours aux antibiotiques contribue au maintien de la santé et du bien-être des animaux, mais aussi à l'apparition de résistances bactériennes. C'est pourquoi il est nécessaire de développer des solutions innovantes pour prévenir et traiter les infections bactériennes.

**GENPHYSE** s'intéresse à l'action du microbiote digestif sur la préservation de la santé, notamment en maximisant ses effets bénéfiques sur le développement et la stimulation du système immunitaire. Deux stratégies sont mobilisées, l'une visant à orienter précocement la composition et le fonctionnement du microbiote ; l'autre à mieux prendre en compte l'interaction entre l'hôte et son microbiote<sup>80</sup>. Les principaux leviers d'action reposent sur l'alimentation des animaux, en particulier la transition alimentaire du lait vers l'alimentation solide et l'utilisation de prébiotiques et de probiotiques. Le principe écologique « d'exclusion compétitive » est également mobilisé pour interrompre la transmission verticale des gènes de résistances bactériennes entre la mère et sa progéniture et ainsi limiter leur propagation dans l'environnement et vers l'homme<sup>81</sup>.

**INTHERES** développe des techniques d'élevage de précision (capteurs, équipements connectés, vidéos...), afin de suivre les animaux d'un troupeau individuellement et en temps réel. Les mathématiciens de l'unité utilisent les technologies de l'intelligence artificielle pour analyser les masses de données produites par ces capteurs, dans le but de créer des algorithmes de détection précoce et d'alerte de maladie ou de mal-être animal. La détection précoce et individualisée des maladies est en effet la première étape pour introduire des interventions ciblées, qui remplacent les traitements de groupes entiers lorsque la maladie apparaît chez quelques animaux (métaphylaxie). L'objectif de ces interventions ciblées est d'interrompre un épisode infectieux dans un troupeau en traitant le plus petit nombre d'animaux possible.

**INTHERES** travaille aussi sur la combinaison de molécules antibiotiques et non-antibiotiques (bactériophages, molécules anti-virulence...), notamment pour traiter les infections bactériennes associées à des « biofilms » (communauté multicellulaire de micro-organismes adhérant entre eux et à une surface, et marquée par la sécrétion d'une matrice adhésive et protectrice) telles que les mammites à *Staphylococcus aureus* chez la vache laitière.

### Phytothérapie en aquaculture

Actuellement, la moitié des animaux aquatiques consommés dans le monde (poissons, mollusques, crustacés) provient de l'aquaculture, avec une production mondiale de l'ordre de 74 millions de tonnes dont 90 % en Asie. Cependant, l'impact considérable des maladies entraîne dans de nombreux pays un usage excessif des antibiotiques pour prévenir ou traiter les infections, ou encore comme promoteurs de croissance. Pour réduire l'antibiorésistance, il est nécessaire de diminuer les usages inappropriés des antibiotiques dans les élevages aquacoles. Dans cette perspective, un intérêt grandissant est porté dans les pays producteurs aux plantes locales qui présentent des propriétés antibactériennes et immunostimulantes, capables de renforcer la résistance des poissons aux infections ou d'inhiber la virulence des bactéries pathogènes.

Une étude ethnobotanique menée par **VISEM** auprès des pisciculteurs de l'île de Java en Indonésie a permis d'identifier dix-huit espèces de plantes à visée thérapeutique utilisées dans les élevages. Les activités antibactériennes de différents extraits de ces plantes (feuilles, bulbes, rhizomes) contre des bactéries pathogènes majeures de poissons en région tropicale (*Streptococcus agalactiae* et *Aeromonas hydrophila*) ont ensuite été testées en laboratoire<sup>82</sup>.

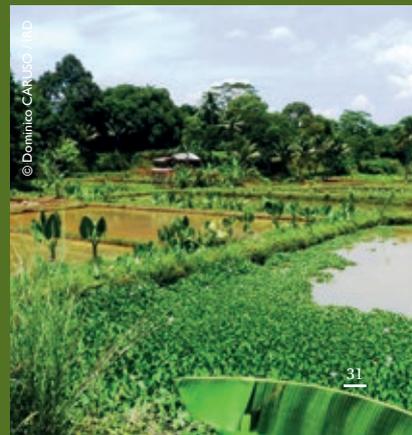
Par ailleurs, une alimentation enrichie en extraits végétaux peut également être bénéfique pour la santé des poissons. Par exemple, l'**ISEM** a montré que l'utilisation de poudre de feuilles de *Litsea cubeba*, un petit arbre de la famille des Lauracées, a des effets biologiques sur la carpe commune (*Cyprinus carpio*, espèce dominant la production mondiale de poisson avec environ 4 millions de tonnes par an), notamment sur la croissance, l'immunité non spécifique et la survie<sup>83</sup>.

Ces plantes issues de la biodiversité végétale, traditionnellement utilisées par les pisciculteurs, représentent ainsi des alternatives intéressantes pour l'intensification écologique des systèmes aquacoles et la prévention des maladies en aquaculture.

Région traditionnelle d'aquaculture sur l'île de Java, en Indonésie



© François CARLET-SOULAGES / IRD



© Dominique CARLET / IRD

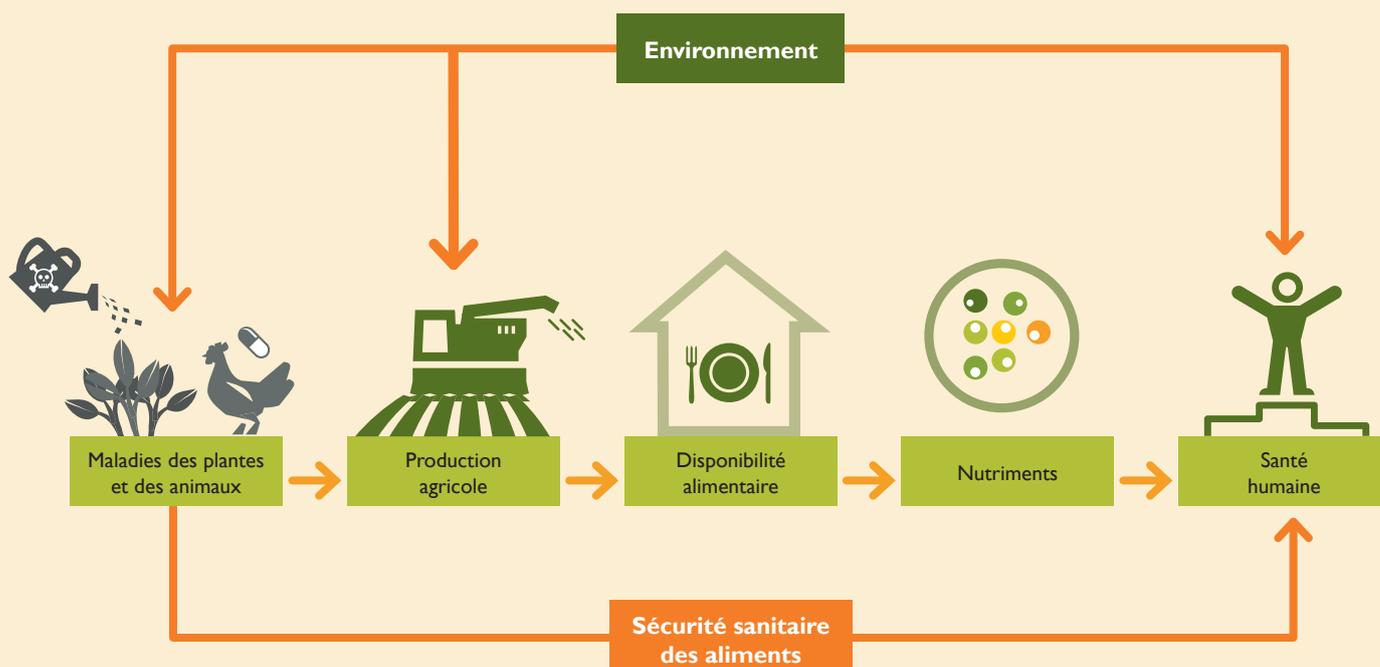
# Santé et alimentation : le concept de santé globale appliqué aux systèmes alimentaires

Outre les maladies infectieuses et parasitaires, l'état de santé des individus est fortement tributaire de leur alimentation, d'un point de vue quantitatif et qualitatif. Deux dimensions sont importantes à considérer dans le lien alimentation-santé (comme l'illustre la figure ci-dessous). La première est la sécurité alimentaire et nutritionnelle, c'est-à-dire le fait de pouvoir disposer, au niveau individuel, d'aliments et de nutriments en quantité et qualité suffisante pour assurer le bon fonctionnement de l'organisme, selon ses besoins et dans le respect des pratiques culturelles propres à chacun. Ici, la santé des plantes et des animaux va influencer sur la disponibilité des aliments et nutriments; la qualité nutritionnelle de l'alimentation va influencer sur la santé des personnes directement et *via* leur capacité à résister aux maladies infectieuses; et la santé des personnes va influencer sur leur capacité à s'alimenter et à assimiler les nutriments ingérés. La seconde dimension du lien alimentation-santé concerne la qualité sanitaire et toxicologique

des aliments. D'une part, la consommation de plantes ou d'animaux eux-mêmes infectés peut être source de transmission de maladies ou d'intoxications pour l'homme. D'autre part, les produits alimentaires peuvent être contaminés par des microorganismes pathogènes pour l'homme, présents dans l'environnement, au cours de leur production, de leur stockage, de leur transformation ou de leur conservation. Enfin, les aliments peuvent être contaminés, au moment de leur production, par des substances toxiques pour l'homme présentes dans l'environnement, notamment celles utilisées pour contrôler les maladies et ravageurs en agriculture et élevage.

Enfin, la production agricole est dépendante de, et a un impact sur, les ressources naturelles et le climat. Il est donc important de considérer ces multiples interactions entre environnement, production alimentaire, alimentation et santé humaine.

## Liens entre production agricole, alimentation et santé humaine





Les « systèmes alimentaires » ont un fort impact sur la santé humaine et environnementale

## 1. Sécurité alimentaire et nutritionnelle et santé

### Sécurité alimentaire et santé

Dans des pays où une part importante de la population dépend de l'agriculture et de l'élevage comme moyens de subsistance, la santé des personnes, des animaux et des plantes joue un rôle essentiel dans les dimensions d'accès à l'alimentation, de disponibilité des aliments et de stabilité des capacités d'accès.

En effet, dans ces pays où les systèmes de sécurité sociale sont souvent déficients voire inexistantes, surtout en zone rurale, les personnes en mauvaise santé sont moins aptes à produire leur nourriture ou à se procurer des revenus pour l'acheter. Elles ont également plus de dépenses de santé et donc moins de revenus disponibles pour l'alimentation.

Par ailleurs, les maladies des plantes et des animaux réduisent la productivité des activités agricoles et d'élevage et donc la quantité de nourriture directement disponible pour le ménage et/ou les revenus tirés de la vente de la production. Lorsque ces maladies et les pertes de rendement associées sont récurrentes, elles compromettent la pérennité même des moyens de production et engendrent une paupérisation croissante des ménages agricoles. Lorsque celles-ci interviennent à une échelle régionale, ce qui est généralement le cas lors d'épisodes épidémiques ou invasifs, elles ont pour conséquence une diminution de la disponibilité des aliments et une augmentation de leur prix.

De plus les aléas climatiques, outre le fait qu'ils affectent eux aussi les rendements agricoles de manière directe, ont également pour effet de fragiliser les organismes végétaux et animaux, les rendant plus vulnérables aux maladies (par exemple dans le cas de sécheresses ou de canicules), ou de favoriser la prolifération d'agents pathogènes ou de vecteurs (par exemple dans le cas de fortes pluies ou d'inondations).

Tous ces facteurs conjugués concourent à limiter l'accès à l'alimentation des populations rurales et entretiennent la malnutrition.

**Les régions subissant les plus fortes pertes de rendements agricoles dues à des maladies ou ravageurs de cultures sont aussi celles qui ont les plus forts déficits alimentaires et une croissance démographique soutenue.**

Une étude internationale à laquelle a participé **AGIR** le démontre<sup>84</sup>. De nombreuses équipes scientifiques en région Occitanie travaillent sur des problématiques spécifiques aux pays en développement et contribuent directement ou indirectement à renforcer la sécurité alimentaire et nutritionnelle dans un contexte de changements globaux (i) en sélectionnant des variétés de plantes ou races d'animaux résistantes aux maladies et adaptées aux conditions environnementales locales (**AGAP**, **SELMET**...), (ii) en mettant au point de nouvelles méthodes de lutte contre les maladies dans les cultures et les élevages basées sur les connaissances acquises sur les agents pathogènes, les réservoirs, les

vecteurs et les interfaces, ou encore (iii) en apportant un éclairage socio-économique sur les systèmes de production agricole, les stratégies des acteurs de ces systèmes et les politiques publiques agricoles et alimentaires, qui permette d'orienter les prises de décisions à différents niveaux (**MOISA**, **INNOVATION**).

### Sous-nutrition et santé

Une des conséquences de l'insécurité alimentaire est la malnutrition sous forme de dénutrition ou de carences en vitamines et en minéraux (iode, vitamine A, fer...). Dénutrition et carences peuvent résulter d'un apport alimentaire insuffisant en quantité (comme source d'énergie) et/ou en diversité (comme source de nutriments indispensables pour l'organisme), de manière ponctuelle ou chronique; et/ou d'une maladie infectieuse ou parasitaire qui peut être contractée dans l'environnement et diminue l'appétit et réduit l'assimilation des nutriments par l'organisme. La dénutrition et les carences ont non seulement un effet immédiat sur la croissance et le développement des jeunes enfants, mais aussi une responsabilité élevée dans la morbidité (incidence des maladies) et la mortalité globales du fait qu'elles affaiblissent l'organisme, le rendant encore plus vulnérable aux maladies infectieuses et parasitaires. Les personnes souffrant de dénutrition, et les enfants en particulier, sont beaucoup plus susceptibles d'être malades et de mourir, comme l'indique l'Organisation mondiale de la santé :

**La dénutrition est en cause dans environ 45 % des décès d'enfants âgés de moins de cinq ans dans le monde, principalement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire.**



© Alexandra FOSSI / IRD



La qualité nutritionnelle des régimes alimentaires a un très fort impact sur la santé

La charge mondiale de la dénutrition, touchant 800 millions de personnes, a de graves et persistantes conséquences économiques, sociales, médicales et sur le développement, aussi bien pour les individus et leurs familles que pour les communautés et les pays.

**NUTRIPASS** étudie le *continuum* nutrition maternelle – grossesse/poids de naissance – croissance du jeune enfant, selon une approche globale intégrant éléments nutritionnels, infectieux mais aussi environnementaux. Par exemple au Cambodge, l'unité a mis en évidence la conjugaison de causes de malnutrition d'origine alimentaire, environnementale et sanitaire. En effet, plus des deux-tiers des enfants de moins de deux ans n'ont pas accès à un nombre suffisant de repas quotidiens et à des aliments assez diversifiés<sup>85</sup>. De plus, la présence de bétail à proximité des habitations augmente le risque de contamination par le parasite intestinal *Giardia duodenalis*<sup>86</sup> et l'accès à l'eau potable est limité. Tous ces facteurs contribuent au risque de retard de croissance. Ce type d'analyse permet de mieux cibler les programmes de prévention et d'éducation des mères.

#### Qualité nutritionnelle du régime alimentaire et santé

Au-delà des questions de disponibilité des aliments, la qualité nutritionnelle des régimes alimentaires a un très fort impact sur la santé. Les systèmes alimentaires au niveau mondial se caractérisent par une offre en produits alimentaires de plus en plus transformés, plus ou moins sains, conduisant à des régimes alimentaires excédentaires en sucres rapides et acides gras saturés et déficitaires en antioxydants.

**Une alimentation de mauvaise qualité nutritionnelle est directement en cause dans l'occurrence du surpoids, de l'obésité et de maladies non transmissibles (diabète, cardiopathies, accidents vasculaires cérébraux, certains cancers).**

La prévalence de ces maladies est en augmentation constante de par le monde, y compris en France et chez les jeunes. Leur expansion est alimentée par des phénomènes tels que l'urbanisation rapide et non planifiée, la mondialisation des modes de vies défavorables à la santé et le vieillissement des populations. Selon l'Organisation mondiale de la santé, parmi les maladies non transmissibles, les maladies cardiovasculaires sont responsables du plus grand nombre des décès (17,9 millions par an), suivies des cancers (9 millions), des maladies respiratoires (3,9 millions) et du diabète (1,6 million). Chaque année, 15 millions de personnes âgées de 30 à 69 ans meurent d'une maladie non transmissible, dont 85 % dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Outre une mauvaise alimentation, le tabagisme, la sédentarité et l'usage nocif de l'alcool en constituent les principaux facteurs de risque. Le régime alimentaire a notamment des effets sur le microbiote intestinal (réduction de la diversité

microbienne, dysbiose), à l'origine de la plupart des maladies chroniques<sup>87</sup>. L'appareil digestif est le siège de l'assimilation des micronutriments, de la synthèse de vitamines, et constitue une barrière de protection contre les agents pathogènes et les molécules inflammatoires. Mais ses fonctions physiologiques peuvent être altérées et il peut aussi être sujet à des pathologies telles que les maladies inflammatoires de l'intestin, la maladie coéliqua, les troubles de la motilité intestinale, ou les dérèglements de l'absorption intestinale du fer et leur retentissement sur le foie.

Inversement, une alimentation de bonne qualité nutritionnelle, riche en molécules anti-oxydantes (vitamines, polyphénols...) et en acides gras polyinsaturés (omega 3) a un impact bénéfique sur la santé, avec des effets protecteurs observés vis-à-vis de certaines maladies inflammatoires ou de certains cancers.

Plusieurs équipes scientifiques en Occitanie cherchent à mieux comprendre les causes de ces états nutritionnels et leurs conséquences, afin de mieux cibler les stratégies et politiques d'intervention. Par exemple, **MOISA** analyse les liens entre comportements d'approvisionnement et de consommation alimentaires et santé; **NUTRIPASS** cherche à identifier les facteurs génétiques impliqués dans l'obésité et le diabète; tandis que l'équipe Nutrition-Diabète du CHU de Montpellier étudie les mécanismes menant de l'obésité au diabète et l'**I2MC** s'intéresse aux mécanismes physiologiques et moléculaires en cause dans les maladies métaboliques et cardiovasculaires. Les modifications de la composition du régime alimentaire altèrent aussi la fonction mitochondriale. Ainsi, **DMEM** cherche à mieux comprendre l'implication des mitochondries dans les altérations fonctionnelles du muscle squelettique, mettant en évidence leur rôle dans les pathologies liées à des déséquilibres nutritionnels. L'**IRSD** aborde les pathologies digestives et métaboliques avec une vision intégrée. Par ailleurs, **TOXALIM**, **QUALISUD** ou **NUTRIPASS** étudient aussi les effets bénéfiques des aliments et nutriments.

## Maladies chroniques et facteurs environnementaux

La dermatite atopique est une maladie de la peau inflammatoire, chronique et multifactorielle, commune chez l'enfant. L'augmentation de sa prévalence depuis les années cinquante est expliquée par l'influence de facteurs environnementaux. Chez le chien, cette affection partage de nombreuses caractéristiques cliniques avec l'homme, comme la prévalence dans la population générale, l'âge d'apparition, l'association avec des allergies alimentaires... Après avoir développé des modèles d'étude de la dermatite atopique sur des cellules humaines *in vitro* et des souris, l'**UDEAR** s'intéresse maintenant au modèle canin de la maladie, avec comme objectif le développement de nouvelles thérapies en médecine vétérinaire mais aussi humaine.

## 2. Sécurité sanitaire et toxicologique des aliments et santé

L'homme est susceptible de contracter des maladies infectieuses et parasitaires du fait de son exposition à des agents pathogènes au sein de son environnement immédiat, *via* l'eau, l'air, le sol, les vecteurs, par contact avec les hôtes infectés, y compris *via* les aliments qu'il consomme et l'eau de boisson. Aliments et eau peuvent aussi être contaminés par des molécules toxiques issues des activités humaines, ayant des effets délétères sur la santé.

### Contamination des aliments par des agents pathogènes à la source

Les aliments peuvent en effet être contaminés par des agents pathogènes « à la source », par exemple si l'on consomme de la viande insuffisamment cuite provenant d'animaux eux-mêmes infectés par un pathogène transmissible à l'homme. C'est le cas du virus de l'hépatite E, pathologie longtemps sous-estimée dans les pays industrialisés, en raison de la fréquence élevée des formes asymptomatiques et du manque de performance des outils de diagnostic. Infectant le foie, le virus se transmet essentiellement par voie alimentaire lors de la consommation de viande crue ou insuffisamment cuite, par contact direct avec des animaux infectés ou par transfusion sanguine. Si la majorité des infections par les génotypes 3 et 4 du virus sont asymptomatiques et spontanément résolutive, celui-ci persiste néanmoins chez les personnes immunodéprimées et sa présence a été récemment identifiée dans d'autres organes que le foie, tels que les reins ou le système nerveux. Le **CPTP** a largement contribué à la découverte des hépatites E autochtones en France, à la caractérisation des hépatites E chroniques et à la démonstration de l'efficacité de la ribavirine, devenue aujourd'hui le traitement de référence des hépatites E chroniques. Un autre exemple de transmission par voie alimentaire concerne les encéphalopathies spongiformes transmissibles animales (voir encadré ci-dessous).

### Contamination des aliments par des agents pathogènes du fait des pratiques de production et de transformation

Les aliments peuvent également être contaminés par des agents pathogènes du fait des pratiques de production et de transformation. Ainsi, des cultures maraichères peuvent être contaminées par des agents pathogènes présents dans l'eau d'irrigation ou dans les fumures. Par exemple, les ruminants (bovins, ovins, caprins) sont des porteurs sains de souches de bactéries *Escherichia coli* dites « productrices de shigatoxines » (STEC), qui peuvent provoquer chez l'homme des lésions sévères de l'endothélium vasculaire intestinal, rénal et cérébral. *Via* leurs fèces, les ruminants participent à la contamination de l'environnement et des aliments (lait, viandes, végétaux, eau). Pour une meilleure compréhension des infections à *E. coli* chez l'homme et chez l'animal et afin de pouvoir proposer des thérapies alternatives aux antibiotiques, l'**IRSD** étudie la diversité des gènes (gènes de virulence et de résistance aux antibiotiques) impliqués dans la pathogénie des STEC et leur dynamique d'évolution et de transmission entre bactéries.

Les procédés de transformation agissent également sur les microorganismes : la cuisson aura pour effet de les éliminer, la fermentation de favoriser le développement de microorganismes bénéfiques au détriment des pathogènes... Les conditions de conservation jouent aussi un rôle important sur le développement de microorganismes naturellement présents sur les aliments en petite quantité. Par exemple une rupture de la chaîne du froid pourra provoquer la prolifération de bactéries pathogènes.

Connaitre l'état sanitaire des aliments constitue un enjeu clé pour ensuite le maîtriser par une optimisation des procédés de stabilisation et de transformation des produits. **QUALISUD** met en œuvre des techniques d'analyse globale des flores microbiennes (bactéries, levures, moisissures) qui donnent un aperçu des

### Potentiel zoonotique des maladies à prions

Ayant développé une expertise internationalement reconnue sur les maladies à prions, **IHAP** a récemment démontré la capacité des prions responsables de la tremblante des petits ruminants à franchir la barrière d'espèce humaine, révélant un potentiel zoonotique jusqu'alors non apprécié des encéphalopathies spongiformes transmissibles d'origine animale<sup>88</sup>. Ces résultats apportent des éléments importants au regard des politiques de gestion du risque tout au long de la filière de production, dans un contexte européen de relâchement des dispositifs de sécurisation de la chaîne alimentaire déployés au paroxysme de la crise de l'encéphalite spongiforme bovine<sup>89</sup>.

L'unité s'intéresse également à une autre maladie à prions, le dépérissement chronique des cervidés, qui affecte les cervidés sauvages et d'élevage. Identifiée dans le Colorado au début des années 1960, elle s'est étendue à la quasi-totalité des États-Unis et à trois provinces canadiennes en l'espace de trois décennies, et a été récemment repérée en Norvège (2016), puis en Finlande (2017). Les données épidémiologiques actuelles ne révèlent pas de lien entre l'occurrence de maladies à prions chez l'homme et l'exposition au dépérissement chronique des cervidés (par les chasseurs, les consommateurs de venaison), mais des données expérimentales suggèrent une certaine capacité à franchir la barrière d'espèce humaine. **IHAP** caractérise le potentiel zoonotique des souches de prions identifiées en Europe et recherche dans les populations de cervidés françaises des allèles de résistance à la maladie, qui permettraient le développement d'une politique de lutte génétique contre l'expansion de ces formes d'encéphalopathies spongiformes transmissibles.

Le dépérissement chronique des cervidés est une maladie à prion dont le risque de transmission à l'homme n'est pas exclu





## Mieux évaluer les risques de toxicité

De nombreuses molécules toxiques se retrouvent dans l'environnement et les aliments, avec des effets délétères sur la santé. Parmi celles-ci, les mycotoxines sont produites par des champignons contaminant les aliments d'origine végétale. **PHARMA-DEV** étudie notamment une forme particulière de cancer du foie chez des patients andins qui pourrait être liée, entre autres facteurs, à la présence de mycotoxines dans les céréales consommées par ces populations<sup>91</sup>. **TOXALIM** travaille sur trois aspects: les

Analyses  
au laboratoire  
Toxalim, à  
Toulouse

mécanismes de production de toxines par les champignons<sup>92</sup>, leur impact sur la santé humaine et animale (notamment le porc<sup>93</sup>) ainsi que le développement de stratégies de lutte contre la contamination et/ou les effets de ces toxines. L'utilisation de fongicides a longtemps été la principale stratégie de contrôle de la contamination fongique et mycotoxique des aliments. Cependant, ces composés sont toxiques pour d'autres organismes et des résistances apparaissent chez les moisissures cibles. Une expérience pilote est mise en place, sous l'égide de **TOXALIM**, pour proposer une nouvelle démarche d'évaluation du rapport bénéfices/risques de l'usage des fongicides selon l'approche « *EcoHealth* », avec la participation de la société civile. Différents laboratoires collaborent afin de prendre en compte les différentes dimensions du risque: l'écotoxicologie (**ECOLAB**), la médecine humaine et notamment les maladies rénales (**I2MC**), la médecine du travail (CHU de Toulouse), l'épidémiologie et la santé des plantes (**LRSV**), la biologie animale (**TOXALIM**), l'économie de l'agriculture, la sociologie du risque et l'épistémologie (**TSE**).

Autre source de contaminations: les « nanotechnologies » (utilisation de particules de taille comprise entre 1 et 100 nm) trouvent de nombreuses applications dans l'industrie agroalimentaire, de la transformation (ajout direct aux aliments pour modifier leurs propriétés) au conditionnement (dans des emballages afin d'améliorer la conservation ou renseigner sur l'état sanitaire à l'aide de « nano-capteurs » de substances indésirables, pathogènes ou allergènes). Ingerées par voie orale, ces nanoparticules sont soupçonnées de risques pour la santé humaine, du fait de leur dimension qui leur permet de passer les barrières biologiques du système digestif pour diffuser dans le sang et s'accumuler dans les organes (foie, rate, cerveau), où leur forte réactivité chimique est source d'effets potentiellement toxiques. Elles sont également suspectées de modifier l'écologie et/ou l'activité métabolique du microbiote intestinal, qui joue un rôle régulateur de nombreuses fonctions physiologiques. Afin de mieux évaluer et caractériser les risques sanitaires liés aux nanoparticules, **TOXALIM** et **ECOLAB** s'attachent à étudier ces effets sur les organismes et les écosystèmes<sup>94</sup>.

Les perturbateurs endocriniens constituent une autre forme de contamination environnementale. Ils agissent comme des leurre hormonaux et provoquent sur les organismes vivants des dérèglements du métabolisme, de la reproduction, du développement ou même des cancers. **TOXALIM** développe des approches intégratives pour l'évaluation des perturbateurs endocriniens et de leurs mécanismes d'action<sup>95</sup>. Le **CBS** et l'**IRCM** étudient les interactions moléculaires entre les grandes familles chimiques de polluants (phtalates, parabènes, benzophénones, pesticides, alkylphénols, organoéternes...) et les récepteurs hormonaux. Les résultats obtenus ont permis de révéler le mode d'action d'un grand nombre de ces molécules et de développer un outil bio-informatique pour prédire le caractère perturbateur endocrinien d'une molécule et orienter la synthèse de substituts non toxiques. Les effets « cocktails » sont également étudiés par ces laboratoires, qui ont montré que des molécules différentes pouvaient s'associer, provoquant des effets toxiques supérieurs à ceux des molécules individuelles. Ces résultats expliquent certains effets « faible dose » des perturbateurs endocriniens et remettent en cause la validité des tests de toxicité des contaminants individuels<sup>96</sup>.

contaminations microbiennes et un suivi au cours d'itinéraires techniques variés. Des voies d'amélioration de l'état sanitaire des aliments sont étudiées, conjuguant expertise, formation et amélioration des procédés. **SQPOV** s'intéresse particulièrement aux bactéries productrices de spores, très communes dans l'environnement et contaminant fréquemment les denrées alimentaires, notamment les produits végétaux. L'unité cherche à caractériser et à évaluer le risque que représentent ces bactéries pour la santé des consommateurs et développe des solutions de maîtrise des contaminations des aliments.

### Contamination des aliments par des molécules toxiques

L'environnement est également source de particules et molécules (pollutions environnementales telles que la pollution urbaine, agricole ou industrielle) ayant des effets délétères sur la santé, causant maladies auto-immunes, cancers, maladies respiratoires... Ces agents polluants pénètrent dans notre organisme par voie cutanée, respiratoire ou digestive. Un grand nombre de ces molécules délétères se retrouvent notamment dans les aliments, soit qu'elles soient sécrétées par des microorganismes contaminant les aliments (par exemple les mycotoxines, molécules toxiques produites par des

moisissures contaminant les produits végétaux); soit qu'elles soient justement utilisées pour contrôler les agents pathogènes affectant la production agricole (par exemple les pesticides); soit qu'elles s'accumulent le long de la chaîne alimentaire – dans la viande, les produits laitiers, les œufs, le poisson – via les aliments consommés par les animaux, à partir d'une pollution de l'air, de l'eau, du sol (par exemples la dioxine, les métaux lourds...). Tout comme les déséquilibres en nutriments, certains de ces polluants (particules fines, N<sub>2</sub>O, ammoniac, métaux lourds, molécules organiques...) contribuent à la prévalence des maladies chroniques à travers le développement d'inflammations de bas niveau, si bien que les effets délétères des polluants et d'une mauvaise nutrition se conjuguent et s'amplifient<sup>90</sup>. Plusieurs unités de recherche en Occitanie sont impliquées dans l'étude des effets à long terme sur la santé des organismes de molécules toxiques tels qu'intrants agricoles, pesticides, mycotoxines, migrants d'emballage, perturbateurs endocriniens et autres contaminants alimentaires. Est particulièrement étudié l'effet sur les organismes d'expositions chroniques à des contaminants à faible dose, éventuellement sous forme de mélanges, lors de phases critiques du développement et sur les interactions trophiques au sein de communautés d'organismes (voir encadré ci-dessus).

La santé d'un socio-écosystème peut être définie comme une construction transdisciplinaire, issue à la fois de représentations et de négociations des normes sanitaires, biologiques, économiques, culturelles...



© Oliver DANGLES et François NOWICKI / IRD

### 3. Le concept de santé globale appliqué aux systèmes alimentaires

#### Impacts des systèmes de production sur l'environnement et la santé

À partir des années 1960, l'objectif des politiques agricoles a été d'accroître rapidement la production pour assurer la sécurité alimentaire, avec un relatif succès de ce point de vue. Outre l'extension des zones de culture et d'élevage, des économies d'échelle ont également conduit à standardiser la production agricole tout en réduisant les prix alimentaires et à spécialiser les exploitations agricoles et les bassins de production sur quelques cultures majeures. Cette simplification et cette intensification des systèmes de culture se sont appuyées sur un recours massif à l'énergie fossile et aux intrants de synthèse tels que les engrais minéraux, les pesticides et les antibiotiques.

Or, ces modes de production ont généré des externalités négatives pour l'environnement, les services écosystémiques et la santé humaine, aujourd'hui largement reconnus, *via* la pollution de l'air et des eaux, les émissions de gaz à effet de serre... De plus, l'augmentation massive des échanges de produits agricoles (semences, aliments du bétail comme les tourteaux de soja, denrées alimentaires) entre régions spécialisées a engendré des transferts massifs de nutriments, polluants, carbone, énergie et eau entre régions du monde.

De surcroît, les échanges croissants de produits agro-alimentaires plus standardisés et transformés tendent à uniformiser les régimes alimentaires. L'éloignement du consommateur par rapport au monde agricole a engendré une perte de repères quant à la qualité des produits et au coût de l'alimentation. Associés à l'urbanisation et à la transformation des modes de vie, la mutation des régimes alimentaires a pu avoir des conséquences négatives sur la santé, pour certaines catégories de population, comme le montre l'épidémie mondiale de maladies non transmissibles.

Tous ces constats amènent à une nécessaire transformation des systèmes alimentaires actuels vers des systèmes alternatifs favorisant une alimentation plus durable d'un point de vue environnemental (économe en ressources non renouvelables et évitant la pollution) et socio-économique (saine pour les consommateurs, offrant aux producteurs la possibilité de vivre dignement de leur travail, contribuant au développement du territoire). Ainsi, le développement d'une « économie circulaire » à l'échelle locale, maximisant la réutilisation

de co-produits tout en favorisant la diversité cultivée, concourt à boucler les cycles biogéochimiques en réduisant les émissions d'azote, à diversifier l'offre alimentaire et à rapprocher consommateurs et producteurs.

Jusqu'à présent, la tendance générale des politiques publiques a été d'aborder les problèmes de manière sectorielle : eau, pesticides, nitrates, en ce qui concerne l'environnement ; protéines, matières grasses, bio-fortifiants en ce qui concerne l'alimentation et la santé ; ou encore par le fait de la technologie (méthanisation ou agriculture de précision par exemple) ou de « produit-service » (circuits courts par exemple). Or, l'interdépendance de ces phénomènes appelle plutôt à des politiques structurelles, basées sur une approche intégrée des systèmes alimentaires.

**La notion de santé, appliquée à tous les organismes vivants et à toutes les échelles d'analyse (hommes, animaux, plantes, sols, planète), peut être mobilisée pour reconnecter agriculture, environnement et alimentation.**

Cette notion peut faciliter la communication entre consommateurs, décideurs politiques et acteurs de l'agriculture, de l'agrofourmiture et de l'industrie agroalimentaire. Même si on ne peut pas définir la santé d'un écosystème en tant que telle, son état peut néanmoins être caractérisé d'un point de vue anthropocentré par rapport à l'ensemble des services qu'il procure (voir encadré ci-contre).

Les domaines à considérer relèvent de (i) l'utilisation des terres et la gestion de la biomasse, (ii) la gestion des flux de matières et d'énergie et (iii) le choix d'un régime alimentaire ; chacun influant sur trois grands vecteurs de santé : (i) les services écosystémiques à promouvoir pour réduire les impacts négatifs des pratiques agricoles, (ii) les cycles biogéochimiques à boucler pour économiser les ressources et éviter les pollutions, et (iii) l'alimentation humaine et animale à améliorer pour la santé des organismes et la qualité de l'environnement. À titre d'exemple, le rôle des légumineuses comme vecteurs de santé pour une transition vers des systèmes alimentaires durables est décrit dans l'encadré ci-contre.

## Peut-on parler de santé des écosystèmes ?

Sur une échelle de temps plus ou moins longue, les systèmes écologiques sont tous dans un état provisoire qui est le résultat de dynamiques complexes, sujettes à de nombreuses interactions, d'où l'impossibilité de définir objectivement la « santé » d'un écosystème. Cependant, on peut qualifier subjectivement l'équilibre dynamique et provisoire d'un anthropo-écosystème et évaluer sa trajectoire par rapport à une gamme de services attendus dudit système dans un contexte biogéographique et socio-économique donné. Ainsi, la santé d'un socio-écosystème peut être définie comme une construction transdisciplinaire, issue à la fois de représentations et de négociations des normes sanitaires, biologiques, économiques, culturelles<sup>97</sup>... Un défi important pour la recherche consiste à apporter les concepts scientifiques nécessaires à la définition et à la gestion intersectorielle de tels systèmes. Nombre d'unités de recherche en Occitanie s'intéressent à ces questions : *AGIR, ASTRE, CEFE, DYNAFOR, EDB, ECOLAB, Forêts & Sociétés, GREEN, MARBEC*...

## Les bienfaits d'un sol « en bonne santé »

Le sol fait notamment l'objet d'une attention toute particulière dans le cadre d'approches intégrées en santé. On a vu qu'il pouvait être un véhicule pour la diffusion de gènes de résistance aux antibiotiques. Les microorganismes qu'il contient sont également source de nouvelles molécules antibiotiques. Il fournit en outre une multitude de services écosystémiques.

Les macro et microorganismes du sol contribuent à sa structuration, en servant de ciment aux éléments minéraux (sables, limons et argiles) leur conférant des propriétés de cohésion. Ainsi, un sol « vivant » retient l'eau, est plus résistant à l'érosion éolienne et hydraulique et protège contre les inondations.

Le sol est le support de toute agriculture. Les microorganismes du sol sont les acteurs essentiels des cycles biogéochimiques, convertissant la matière organique en matière minérale assimilable par les plantes. Un sol fertile, riche en matière organique et en macro et microorganismes est un sol nourricier, à l'inverse d'un sol dégradé. *ECO&SOLS* étudie le rôle des organismes du sol et des plantes, les interactions entre eux-ci et avec leur milieu, dans les cycles biogéochimiques du carbone, de l'azote et phosphore au sein des agroécosystèmes.

De plus, le sol peut potentiellement être un puissant puits de carbone atmosphérique, de par sa capacité à stocker de la matière organique, d'une part, et comme substrat pour les plantes, notamment les arbres qui stockent du carbone grâce à la photosynthèse. C'est tout le sens de l'initiative « 4 pour 1000 » : la séquestration du carbone dans les sols pour la sécurité alimentaire et le climat, initiative à l'origine française devenue internationale, forte de plus de 360 partenaires et membres, et dont le secrétariat exécutif est hébergé à Montpellier.

## Intérêt des légumineuses pour la transition agroécologique

Les légumineuses fourragères et à graines sont des cultures-clés pour fournir un grand nombre de services écosystémiques, qu'elles soient cultivées seules, associées à des céréales ou comme engrais vert. Ainsi, *AGIR* mène de multiples travaux de recherche visant à intégrer les légumineuses dans les systèmes agricoles pour leur conférer davantage d'autonomie vis-à-vis des intrants. Il s'agit, d'une part, de co-concevoir avec les acteurs des territoires des scénarios de développement et de re-localisation de la production de légumineuses à graines et fourragères, puis d'évaluer par simulation les impacts de cette re-localisation aux plans agronomique et environnemental.

D'un point de vue nutritionnel, les bienfaits d'un régime alimentaire de type « méditerranéen », riche en fruits, légumes et légumineuses tout en étant parcimonieux en protéines animales et produits ultra-transformés, ont été démontrés. La disponibilité de produits alimentaires à base de légumineuses contribue donc à la transition alimentaire pour un régime plus sain. *IATE* travaille notamment sur l'intégration de légumineuses dans les produits alimentaires transformés. Substituer une partie des protéines

d'origine animale par des protéines d'origine végétale réduit aussi l'impact de l'alimentation sur la consommation d'eau et les émissions de gaz à effet de serre. *MOISA* développe des modèles permettant d'évaluer l'impact environnemental de différents types de régimes alimentaires, observés ou optimisés du point de vue nutritionnel.

Pour une transition réussie et un réel impact sur le territoire, la question de la coordination des acteurs est essentielle : horizontalement, il s'agit de recréer du lien entre tous les acteurs concernés par les enjeux de la transition ; verticalement, il s'agit de sécuriser la filière tout en garantissant une juste répartition de la valeur créée. Pour cela, *AGIR* et *INNOVATION* accompagnent les acteurs dans la définition et l'évaluation des modalités de gouvernance collective entre les différentes parties prenantes.



© Pierre ALBARET / INRA

Les légumineuses présentent de nombreux atouts pour l'alimentation animale et humaine et pour l'environnement

### Réduire les pertes dans les systèmes de production

Dans le cadre de cette approche intégrée des systèmes alimentaires, la question des pertes liées aux ravageurs et aux agents pathogènes des cultures et des élevages reste importante mondialement. Les pertes les plus élevées sont observées dans les régions qui combinent une faible production vivrière et une forte croissance démographique – accentuant les problèmes de sécurité alimentaire – et qui sont aussi des régions où les phénomènes d'émergence ou réémergence des maladies et ravageurs sont plus fréquents<sup>84</sup>. Par ailleurs, les pertes concernent non seulement les produits agricoles eux-mêmes mais aussi l'ensemble des ressources qui ont été mobilisées pour leur production. Enfin, les traitements utilisés pour réduire les pertes sont souvent incompatibles avec la qualité de l'environnement.

**Partout dans le monde, réduire les pertes dans les systèmes de production tout en limitant le recours aux traitements et l'apparition de résistances représente donc un enjeu essentiel.**

De telles solutions s'appuient sur la compréhension des mécanismes qui influencent la dynamique des agents pathogènes et des ravageurs ; le développement de variétés et races résistantes ; la mise au point de méthodes de lutte contre les ravageurs et les maladies ; ainsi qu'une optimisation de la nutrition des plantes et de

l'alimentation des animaux ; tout en tenant compte des conditions socio-économiques des opérateurs.

De nombreuses unités de recherche en Occitanie s'attachent ainsi à développer et diffuser des pratiques agricoles innovantes de gestion sanitaire s'appuyant sur les principes de l'agroécologie – soit un ensemble de pratiques dont la cohérence repose sur l'utilisation des processus écologiques et la valorisation de l'agrobiodiversité : *AGIR*, *AIDA* et *SYSTEM* s'intéressent particulièrement à la viticulture et aux grandes cultures en zone tempérée et méditerranéenne (céréales, oléagineuses et légumineuses) et en zone tropicale (coton, canne à sucre, céréales africaines), ainsi qu'aux systèmes agroforestiers tempérés et tropicaux ; *PSH*, *HORTSYS* et *GECO* aux productions horticoles (fruitières et maraichères) en zone méditerranéenne pour la première, en zone tropicale pour la seconde et spécifiquement sur les agrosystèmes à base de bananiers et ananas pour la troisième ; *PSCPP* concentre ses recherches sur les cultures pérennes tropicales (palmier à huile, hévéa, cacaoyer, caféier et cocotier) ; *SELMET* mène ses activités en lien avec les systèmes d'élevage familiaux pastoraux ou agropastoraux, principalement à base de ruminants, en région méditerranéenne et tropicale ; enfin *INNOVATION* et *AGIR* étudient et développent des méthodes et outils nécessaires à l'accompagnement du processus d'innovation dans les systèmes agricoles tempérés, méditerranéens et tropicaux.

Des approches agroécologiques dans les systèmes de production agricole sont illustrées dans les encadrés ci-dessous et ci-contre.

### Leurrer le pou rouge des poules

À travers une approche intégrative, des travaux du *CEFE* cherchent à améliorer le contrôle du pou rouge des poules, acarien hématophage problématique et omniprésent en élevage de poules. Afin d'optimiser la gestion de cet acarien tout en modérant l'impact environnemental, une démarche agroécologique novatrice a été initiée. Comme l'acarien ne vit pas sur l'hôte mais dans les divers interstices des poulaillers, l'objectif est de réguler les populations de l'acarien (i) en perturbant sa capacité à rencontrer la poule (écologie chimique, attraction/répulsion) et (ii) en favorisant l'activité régulatrice de ses ennemis naturels (écologie des communautés, lutte biologique). Pour ce faire, il est nécessaire de démêler les interactions du pou rouge avec son hôte et avec les autres arthropodes qui se développent dans les poulaillers. Les travaux mettent en œuvre des compétences et outils d'investigation très divers (inventaires d'arthropodes, phylogénie et métagénomique, modélisation, analyses chimiques, tests comportementaux, électrophysiologie). Dans le cadre du volet (i), un cocktail de cinq molécules volatiles a montré une activité attractive pour le pou rouge et a fait l'objet d'un dépôt de brevet<sup>98</sup>, qui pourrait déboucher sur la mise au point de pièges. Quant au volet (ii), une dizaine d'espèces de prédateurs du pou rouge a été identifiée parmi les arthropodes qui se développent naturellement dans les élevages de poules au sol<sup>99</sup>. Des travaux ont été initiés pour chercher à mettre à profit à leur présence dans le cadre de méthodes de lutte biologique.

Mettre au point des méthodes de gestion sanitaire agroécologique au sein des systèmes de culture et d'élevage est un travail de longue haleine



## Approche intégrée de la gestion de l'état sanitaire des plantations tropicales

En dépit de progrès notables, les agrosystèmes restent de grands consommateurs d'intrants chimiques (herbicides, insecticides, fongicides, engrais), nuisibles à la biodiversité et à la santé humaine. La réintroduction d'une biodiversité fonctionnelle au sein des agrosystèmes permet de réduire ces consommations d'intrants : il s'agit de maintenir une certaine diversité à la fois végétale (plantes de services, plantes aromatiques et cultures multi-espèces endogènes) et animale (prédateurs, parasites d'insectes, pollinisateurs...), tout en jouant sur l'organisation spatiale et temporelle des cultures (arrangement des cultures dans l'espace, rotations culturales et jachères), afin de réguler les populations de bio-agresseurs. Cependant, la présence de diverses espèces végétales dans la parcelle peut avoir des effets positifs comme négatifs sur son état sanitaire. Ces effets peuvent varier en fonction des espèces végétales, des bio-agresseurs et leurs ennemis naturels, de leurs traits d'histoire de vie, et des environnements physiques. Par ailleurs, le développement des populations de bio-agresseurs est intimement lié aux caractéristiques de la plante hôte, en particulier sa phénologie qui conditionne la disponibilité de la ressource. Le bilan de ces effets à l'échelle d'un cortège de bio-agresseurs est donc très incertain, d'autant plus si l'on considère l'interaction avec l'environnement, notamment le climat. Enfin, la progression spatiale des populations de bio-agresseurs dépend de leur capacité à se mobiliser, de la nature et de la structure du milieu, parcellaire ou paysager, dans lequel les individus se déplacent. L'échelle spatiale est cruciale dans cette approche, puisqu'un milieu particulier peut changer d'état, de dangereux à neutre voire favorable, avec un changement d'échelle.

Ainsi, mettre en place des stratégies de gestion sanitaire agroécologique, tout en maintenant des niveaux élevés de production et de qualité, ne va pas de soi. Des expérimentations sont nécessaires pour analyser et comprendre les processus, optimiser les associations d'espèces et les itinéraires techniques, avant que ceux-ci puissent être adoptés à grande échelle par les agriculteurs.

Dans les Antilles françaises, *GECO* s'intéresse à la production de bananes et notamment au contrôle de la « maladie des raies noires » causée par un champignon. Celui-ci s'appuie sur la création de variétés résistantes, l'adaptation des itinéraires techniques (par exemple par la pratique de l'effeuillage sanitaire), l'introduction d'agents de lutte biologique... Certaines expérimentations s'effectuent directement dans les parcelles d'agriculteurs volontaires, afin d'en évaluer les performances en conditions réelles et de faciliter l'appropriation des méthodes qui ont fait leurs preuves.

*HORTSYS* et *PSH* mettent au point un programme de modélisation informatique pour concevoir « *in silico* » des itinéraires techniques en vergers de manguiers à La Réunion et de pêchers dans le sud-est de la France métropolitaine. Les itinéraires co-développés avec les producteurs sont évalués par rapport à leur capacité à limiter le développement et les dommages des bio-agresseurs (mouches des fruits et cécidomyies des fleurs de manguiers et pourriture brune du pêcher) et à satisfaire aux obligations d'efficacité agronomique, de viabilité économique et de durabilité.

*BIOAGRESSEURS* développe des connaissances sur la gestion sanitaire des systèmes de cultures pérennes tropicales, notamment du caféier, du cacaoyer et des palmiers. Après de nombreuses expérimentations en Amérique centrale, un programme de gestion intégrée du scolyte du caféier, principal insecte ravageur de cette culture, a été mis au point. Ce programme repose sur trois composantes complémentaires : (i) la récolte sanitaire stricte des fruits ; (ii) le piégeage des insectes présents dans les plantations, quatre mois par an (notamment avec le piège *BROCAP*® développé par l'unité) et (iii) un contrôle agronomique rigoureux (taille, réhabilitation des plantations). Avec ce programme, les infestations de scolytes ont été réduites de 90 % dans les plantations de café ombragées, dans les zones tropicales à deux saisons (sèche et humide) avec une seule récolte annuelle. Une adaptation du protocole est à l'étude dans la région de Toba (Sumatra-Nord, Indonésie), en partenariat avec la société IndoCafCo, dans des conditions climatiques tout à fait différentes.

# Structuration de la recherche et de la formation en Occitanie

## 1. Organisation et spécificités des recherches intégrées en santé

Comme l'indique le tableau ci-dessous, la région Occitanie est riche en organismes de recherche et d'enseignement supérieur. Dans les domaines pertinents, les personnels scientifiques qu'ils emploient collaborent au sein d'unités de recherche thématiques. Sans prétendre à l'exhaustivité, pas moins de 66 unités de recherche sont citées dans ce dossier (voir tableau page suivante), s'intéressant plus ou moins directement aux approches intégrées en santé, avec comme point d'entrée principal l'homme, l'animal, les plantes, les microorganismes ou l'environnement. C'est cette richesse, cette diversité et cette complémentarité qui ont permis de faire émerger dans la région et monter en

puissance les approches scientifiques intégrées en santé. Plusieurs spécificités peuvent être soulignées : en ce qui concerne la santé des plantes, les laboratoires de l'INRAE d'Avignon ont été inclus dans ce dossier car – bien que non implantés sur le territoire occitan – ils entretiennent des liens étroits avec les laboratoires de Montpellier, notamment *via* leur coappartenance au laboratoire d'excellence « Agro » labélisé par le Ministère français de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation et géré par Agropolis Fondation. Par ailleurs, la présence sur le territoire régional de l'École nationale vétérinaire de Toulouse crée – avec ses organismes associés : INRAE, Universités, écoles d'agronomie, etc. –

### Liste des institutions tutelles des unités de recherche citées dans le dossier

Institutions tutelles ayant un ou plusieurs centres implantés en Occitanie	
<b>APT</b>	AgroParisTech
<b>CHU Montpellier</b>	Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier
<b>CHU Toulouse</b>	Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse
<b>Cirad</b>	Centre International de Recherche Agronomique pour le Développement
<b>CNRS</b>	Centre National de la Recherche Scientifique
<b>EI-Purpan</b>	École d'Ingénieur de Purpan
<b>ENSAT</b>	École Nationale Supérieure Agronomique de Toulouse
<b>ENVT</b>	École Nationale Vétérinaire de Toulouse
<b>IAM.M</b>	Institut Agronomique Méditerranéen de Montpellier
<b>Ifremer</b>	Institut Français de Recherche pour l'Exploitation de la Mer
<b>IFV</b>	Institut Français de la Vigne et du Vin
<b>INPT</b>	Institut National Polytechnique de Toulouse
<b>INRAE</b>	Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement
<b>Inserm</b>	Institut National de la Recherche Médicale
<b>IRD</b>	Institut de Recherche pour le Développement
<b>MSA</b>	Montpellier SupAgro
<b>UC-TI</b>	Université du Capitole – Toulouse I
<b>UM</b>	Université de Montpellier
<b>UPS-T3</b>	Université Paul Sabatier – Toulouse III
<b>UPVD</b>	Université de Perpignan – Via Domitia
<b>UPVM</b>	Université Paul Valéry de Montpellier
Institutions tutelles ayant du personnel affecté au sein d'unités de recherche en Occitanie	
<b>CBN</b>	Conservatoire Botanique National
<b>EHESS</b>	École des Hautes Études en Sciences Sociales
<b>EPHE</b>	École Pratique des Hautes Etudes
<b>Inria</b>	Institut National de la Recherche en Informatique et Automatique
<b>SU</b>	Sorbonne Université
Institutions associées non basées en Occitanie	
<b>UAG</b>	Université Antilles-Guyane
<b>UAPV</b>	Université d'Avignon – Pays du Vaucluse
<b>UR</b>	Université de la Réunion

## Dix-neuf institutions scientifiques fédérées sur le territoire montpellierain au sein du consortium I-site MUSE

Le projet MUSE « Montpellier Université d'Excellence » mobilise les forces de dix-neuf institutions vers une ambition commune : faire émerger à Montpellier une université thématique de recherche intensive, internationalement reconnue pour son impact dans les domaines liés à l'agriculture, l'environnement et la santé, pour lesquels le territoire montpellierain dispose d'importantes forces de recherche. MUSE fédère ainsi une communauté scientifique, institutionnelle et économique pour répondre à trois défis majeurs et interdépendants, alignés avec l'Agenda 2030 des Nations unies sur les Objectifs du développement durable et l'Accord de Paris sur le climat : **Nourrir** – promouvoir une agriculture innovante pour contribuer à la sécurité alimentaire et à la qualité de l'environnement ; **Protéger** – favoriser une transition vers une société respectueuse de l'environnement ; **Soigner** – améliorer la santé humaine dans des environnements changeants. En effet, la vision d'une planète aux ressources inépuisables arrive à son terme, et le monde doit apprendre à gérer durablement des ressources naturelles limitées. L'augmentation continue de la population accroît le besoin de production de biens et de services, faisant courir le risque d'une altération de la plupart des écosystèmes et de problèmes de sécurité alimentaire pour les populations les plus fragiles. En parallèle, la population affronte de nouveaux problèmes de santé dont certains peuvent être reliés à l'environnement ou relatifs aux modes de vie (maladies vectorielles, maladies chroniques). Ce qui en résulte – perte de la biodiversité, changement climatique, perturbation du cycle de l'eau, changements dans l'utilisation des sols (urbanisation, déforestation, agriculture intensive), insécurité alimentaire et nutritionnelle, augmentation du nombre d'agents toxiques – pousse le monde à faire face à des défis qui sollicitent fortement la recherche pour trouver des solutions durables : maladies émergentes pour l'humain, pour les plantes et les animaux, altération de la santé humaine, augmentation de la pression exercée sur les écosystèmes et l'environnement, gestion non durable des ressources naturelles provenant des systèmes agricoles, sylvicoles, forestiers et issus de la pêche...

Les approches intégrées en santé, en termes de recherche et de formation, figurent donc parmi les priorités du consortium MUSE, développées en lien étroit avec ses partenaires en région Occitanie, en France, en Europe et dans le monde.

un pôle scientifique de haut niveau en sciences animales. De plus, l'écologie, les sciences de l'environnement et de l'évolution sont particulièrement représentées dans la région et reconnues par la labélisation de deux laboratoires d'excellence, « TULIP » autour de Toulouse et « CeMEB » autour de Montpellier. Enfin, la présence des centres hospitaliers universitaires de Montpellier et de Toulouse et de l'Inserm permettent le rapprochement des sciences vétérinaires et environnementales avec celles de la santé humaine. Les sciences médicales, agronomiques et environnementales sont d'ailleurs au cœur du consortium MUSE agrégeant dix-neuf partenaires scientifiques autour d'un projet « d'Université d'excellence » (voir encadré ci-dessus). La région Occitanie se distingue également par une forte valence internationale, notamment envers les zones

tropicales et méditerranéennes, essentiellement du fait de l'implantation à Montpellier des centres de recherche principaux du Cirad et de l'IRD, deux organismes dont les activités ciblent spécifiquement les problématiques de ces régions. Ainsi, des unités de recherche et laboratoires mixtes internationaux implantés à l'étranger ou dans les territoires français ultramarins (cas de *PIMIT* et *PVBMT*), ayant le Cirad ou l'IRD comme tutelle, sont inclus dans ce dossier.

Ces forces scientifiques sont complétées par des dispositifs expérimentaux et plateformes technologiques performants et originaux (voir encadré ci-dessous). Tous ces ingrédients font de l'Occitanie une région phare en ce qui concerne les approches scientifiques intégrées en santé, comme en témoigne ce dossier.

## Des infrastructures et dispositifs de partenariat originaux

Réseau montpellierain pour la recherche sur les arthropodes d'intérêt médical, vétérinaire et agricole, le Vectopole Sud gère quatre plateformes d'expérimentation et insectariums confinés, ouverts à des partenariats nationaux et internationaux, sous l'égide de cinq institutions de recherche et d'enseignement supérieur : le Cirad, le CNRS, l'INRAE, l'IRD, l'Université de Montpellier et le principal opérateur public français de démoustication, l'EID-Méditerranée. Leur objectif : mutualiser leurs infrastructures et leurs compétences pour innover dans la lutte contre les ravageurs de cultures et les vecteurs de pathogènes, responsables de maladies infectieuses humaines ou animales. Des stations expérimentales, comme le pôle cunicole de Toulouse, le domaine de la Fage ou le site de Gardouch en Haute-Garonne, permettent aussi de mener des études contrôlées sur les animaux dans des conditions proches des situations naturelles ou d'élevage. Les équipes travaillant sur les maladies vectorielles au sein de celles-ci ont vocation à être associées au Vectopole Sud, permettant de réaliser des expériences inédites.

Ce dispositif, unique en Europe, est complété par un outil de partenariat original, le Laboratoire Mixte International sur les Maladies à Vecteurs (LAMIVECT). Initialement implanté à Bobo-Dioulasso, au Burkina Faso, il associe à l'origine plusieurs instituts burkinabés avec l'IRD et le Cirad et s'est récemment élargi à des instituts ivoiriens localisés à Bouaké. Le LAMIVECT constitue ainsi un pôle de référence en Afrique de l'Ouest pour la recherche, la lutte et la formation sur les maladies à vecteurs qui touchent l'homme et l'animal.

En lien avec *TRANSVIHMI*, les laboratoires internationaux PREVIHMI et RESPIRE en République Démocratique du Congo, au Cameroun et en Guinée sont des centres de référence pour comprendre et prévenir les risques d'émergence du VIH et du virus Ebola.

Dans les pays à moyen ou faible revenu, les « dispositifs de recherche et d'enseignement en partenariat » (dP) développés par le Cirad et ses partenaires dans le domaine de la santé apportent une expérience originale sur les approches intégrées. Enfin, des équipements technologiques de pointe à Montpellier et à Toulouse (en génomique, séquençage, transcriptomique, phénotypage, métabolomique, imagerie, criblage, bioinformatique et statistiques, modélisation...) complètent l'ensemble.

## Annuaire des unités de recherche citées dans le dossier

Sigle Tutelles	Intitulé Site internet	Implantation principale
AGAP CBN / Cirad / IFV / INRAE / Inria / MSA	Amélioration génétique et adaptation des plantes méditerranéennes et tropicales <a href="http://umr-agap.cirad.fr/">http://umr-agap.cirad.fr/</a>	Montpellier
AGIR INPT / INRAE	Agroécologie-Innovations-Territoires <a href="https://www6.toulouse.inra.fr/agir">https://www6.toulouse.inra.fr/agir</a>	Toulouse
AIDA Cirad	Agroécologie et intensification durable des cultures annuelles <a href="http://ur-aida.cirad.fr/">http://ur-aida.cirad.fr/</a>	Montpellier
ASTRE Cirad / INRAE	Animal, Santé, Territoires, Risques & Écosystèmes <a href="https://umr-astre.cirad.fr/">https://umr-astre.cirad.fr/</a>	Montpellier
BGPI Cirad / INRAE / MSA	Biologie et génétique des interactions plante-parasite <a href="http://umr-bgpi.cirad.fr/">http://umr-bgpi.cirad.fr/</a>	Montpellier
BIOAGRESSEURS Cirad	Bioagresseurs : analyse et maîtrise du risque <a href="http://ur-bioagresseurs.cirad.fr/">http://ur-bioagresseurs.cirad.fr/</a>	Montpellier
BIOM CNRS / SU	Biologie intégrative des organismes marins <a href="http://biom.obs-banyuls.fr/">http://biom.obs-banyuls.fr/</a>	Banyuls-sur-Mer
CBGP Cirad / INRAE / IRD / MSA	Centre de Biologie pour la Gestion des Populations <a href="http://www1.montpellier.inra.fr/CBGP/">http://www1.montpellier.inra.fr/CBGP/</a>	Montpellier
CBS CNRS / Inserm / UM	Centre de biochimie structurale <a href="http://www.cbs.cnrs.fr/index.php/fr/">http://www.cbs.cnrs.fr/index.php/fr/</a>	Montpellier
CEFE CNRS / INRAE / EPHE / IRD / MSA / UM / UPVM	Centre d'écologie fonctionnelle et évolutive <a href="http://www.cefe.cnrs.fr/">http://www.cefe.cnrs.fr/</a>	Montpellier
CEFS INRAE	Comportement et Ecologie de la Faune Sauvage <a href="https://www6.toulouse.inra.fr/cefs/">https://www6.toulouse.inra.fr/cefs/</a>	Toulouse
CPTP Inserm / UPS-T3	Centre de Physiopathologie Toulouse Purpan <a href="https://www.cptp.inserm.fr/">https://www.cptp.inserm.fr/</a>	Toulouse
DGIMI INRAE / UM	Diversité, génomes et interactions microorganismes-insectes <a href="http://www6.montpellier.inra.fr/dgimi/">http://www6.montpellier.inra.fr/dgimi/</a>	Montpellier
DIADÉ Cirad / IRD / UM	Diversité, Adaptation et Développement des plantes <a href="http://www.diade-research.fr/">http://www.diade-research.fr/</a>	Montpellier
DMEM Cirad / IRD / UM	Dynamique Musculaire et Métabolisme <a href="https://www6.montpellier.inra.fr/dmem">https://www6.montpellier.inra.fr/dmem</a>	Montpellier
DYNAFOR INRAE / INPT	Dynamiques et Écologie des Paysages Agriforestiers <a href="https://www.dynafor.fr/">https://www.dynafor.fr/</a>	Toulouse
ECO&SOLS Cirad / INRAE / IRD / MSA	Ecologie fonctionnelle et bio-géochimie des sols et des agrosystèmes <a href="https://www.umr-ecosols.fr/">https://www.umr-ecosols.fr/</a>	Montpellier
ECOLAB CNRS / INPT / UPS-T3	Laboratoire d'Ecologie Fonctionnelle et Environnement <a href="http://www.ecolab.omp.eu/">http://www.ecolab.omp.eu/</a>	Toulouse
EDB CNRS / IRD / UPS-T3	Laboratoire Évolution et Diversité Biologique <a href="http://edb.cnrs.fr/">http://edb.cnrs.fr/</a>	Toulouse
ESPACE-DEV IRD / UAG / UM / UPVD / UR	Espace pour le développement <a href="http://www.espace-dev.fr/">http://www.espace-dev.fr/</a>	Montpellier
Forêts & Sociétés Cirad	Forêts et Sociétés <a href="https://ur-forets-societes.cirad.fr/">https://ur-forets-societes.cirad.fr/</a>	Montpellier
GAFI INRAE	Génétique et amélioration des fruits et légumes <a href="http://w3.avignon.inra.fr/gafi/">http://w3.avignon.inra.fr/gafi/</a>	Avignon
GECO Cirad	Fonctionnement écologique et gestion durable des agrosystèmes bananiers et ananas <a href="http://www.cirad.fr/ur/systemes_bananes_ananas">http://www.cirad.fr/ur/systemes_bananes_ananas</a>	Montpellier
GENPHYSE ENSAT / ENVT / INRAE	Génétique et physiologie des systèmes d'élevage <a href="https://genphyse.toulouse.inra.fr/">https://genphyse.toulouse.inra.fr/</a>	Avignon
GREEN Cirad	Gestion des Ressources Renouvelables et Environnement <a href="https://ur-green.cirad.fr/">https://ur-green.cirad.fr/</a>	Montpellier
HORTSYS Cirad	Fonctionnement agroécologique et performances des systèmes de culture horticoles <a href="http://ur-hortsys.cirad.fr/">http://ur-hortsys.cirad.fr/</a>	Montpellier
HSM CNRS / IRD / UM	Hydrosciences Montpellier <a href="http://www.hydrosciences.org/">http://www.hydrosciences.org/</a>	Montpellier
I2MC Inserm / UPS-T3	Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires <a href="http://www.i2mc.inserm.fr/index.php/fr/">http://www.i2mc.inserm.fr/index.php/fr/</a>	Toulouse
IATE Cirad / INRAE / MSA / UM	Ingénierie des Agropolymères et Technologies Emergentes <a href="https://umr-iate.cirad.fr/">https://umr-iate.cirad.fr/</a>	Montpellier
IHAP ENVT / INRAE	Interactions hôtes-agents pathogènes <a href="http://www.envt.fr/menu-og-32/ihap">http://www.envt.fr/menu-og-32/ihap</a>	Toulouse
IHPE CNRS / Ifremer / UM / UPVD	Interaction Hôtes-Pathogènes Environnements <a href="http://ihpe.univ-perp.fr/">http://ihpe.univ-perp.fr/</a>	Montpellier
INNOVATION Cirad / INRAE / MSA	Innovation et développement dans l'agriculture et l'agro-alimentaire <a href="http://umr-innovation.cirad.fr/">http://umr-innovation.cirad.fr/</a>	Montpellier

INTERTRYP Cirad / IRD	Interactions hôtes-vecteurs-parasites-environnement dans les maladies tropicales négligées dues aux trypanosomatidés <a href="http://umr-intertryp.cirad.fr/">http://umr-intertryp.cirad.fr/</a>	Montpellier
INTHERES ENVT / INRAE	Innovations thérapeutiques et résistances <a href="https://www6.toulouse.inra.fr/intheres">https://www6.toulouse.inra.fr/intheres</a>	Toulouse
IPBS CNRS / UPS-T3	Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale <a href="http://www.ipbs.fr/">http://www.ipbs.fr/</a>	Toulouse
IPME Cirad / IRD / UM	Interactions plantes micro-organismes environnement <a href="http://umr-ipme.ird.fr/">http://umr-ipme.ird.fr/</a>	Montpellier
IRCM Inserm / UM	Institut de recherche en cancérologie de Montpellier <a href="https://ircm.fr/">https://ircm.fr/</a>	Montpellier
IRIM CNRS / UM	Institut de recherche en infectiologie de Montpellier <a href="https://www.irim.cnrs.fr/index.php">https://www.irim.cnrs.fr/index.php</a>	Montpellier
IRSD ENVT / INRAE / Inserm / UPS-T3	Institut de recherche en santé digestive <a href="https://www.irsd.fr/">https://www.irsd.fr/</a>	Toulouse
ISEM Cirad / CNRS / EPHE / IRD / UM	Institut des sciences de l'évolution de Montpellier <a href="http://www.isem.univ-montp2.fr/">http://www.isem.univ-montp2.fr/</a>	Montpellier
LBBM CNRS / SU	Laboratoire de Biodiversité et Biotechnologies Microbiennes <a href="http://lbbm.obs-banyuls.fr/">http://lbbm.obs-banyuls.fr/</a>	Banyuls-sur-Mer
LBE INRAE	Laboratoire de Biotechnologie de l'Environnement <a href="https://www6.montpellier.inra.fr/narbonne">https://www6.montpellier.inra.fr/narbonne</a>	Narbonne
LIPM CNRS / INRAE	Laboratoire des Interactions Plantes-Microorganismes <a href="https://www6.toulouse.inra.fr/lipm/">https://www6.toulouse.inra.fr/lipm/</a>	Toulouse
LRSV CNRS / UPS-T3	Laboratoire de recherches en sciences végétales <a href="https://www.lrsv.ups-tlse.fr/">https://www.lrsv.ups-tlse.fr/</a>	Toulouse
MARBEC CNRS / Ifremer / IRD / UM	Biodiversité marine et ses usages <a href="http://www.umr-marbec.fr/fr/">http://www.umr-marbec.fr/fr/</a>	Sète
MIVEGEC CNRS / IRD / UM	Maladies infectieuses et vecteurs : écologie, génétique, évolution et contrôle <a href="http://www.mivegec.ird.fr/">http://www.mivegec.ird.fr/</a>	Montpellier
MOISA IAM.M / Cirad / INRAE / MSA	Marchés, organisations, institutions et stratégies d'acteurs <a href="http://umr-moisa.cirad.fr/">http://umr-moisa.cirad.fr/</a>	Montpellier
NUTRIPASS IRD / MSA / UM	Nutrition et Alimentation des Populations aux Suds <a href="http://www.nutripass.ird.fr/">http://www.nutripass.ird.fr/</a>	Montpellier
PCCI Inserm / UM	Pathogenèse et contrôle des infections chroniques <a href="https://www.umontpellier.fr/recherche/unites-de-recherche/pathogenese-et-controle-des-infections-chroniques-pcci">https://www.umontpellier.fr/recherche/unites-de-recherche/pathogenese-et-controle-des-infections-chroniques-pcci</a>	Montpellier
PHARMA-DEV IRD / UPS-T3	Pharmacochimie et biologie pour le développement <a href="https://www.pharmadev.ird.fr/">https://www.pharmadev.ird.fr/</a>	Toulouse
PIMIT CNRS / Inserm / IRD / UR	Processus infectieux en milieu insulaire tropical <a href="https://pimit.univ-reunion.fr/">https://pimit.univ-reunion.fr/</a>	Saint-Denis de la Réunion
PSCPP Cirad	Performance des systèmes de culture des plantes pérennes <a href="http://ur-systemes-de-perennes.cirad.fr/">http://ur-systemes-de-perennes.cirad.fr/</a>	Montpellier
PSH INRAE	Plantes et systèmes de culture horticoles <a href="http://www6.paca.inra.fr/psh">http://www6.paca.inra.fr/psh</a>	Avignon
PV INRAE	Pathologie végétale <a href="http://www6.paca.inra.fr/pathologie_vegetale">http://www6.paca.inra.fr/pathologie_vegetale</a>	Avignon
PVBMT Cirad / UR	Peuplements végétaux et bioagresseurs en milieu tropical <a href="https://umr-pvbmt.cirad.fr/">https://umr-pvbmt.cirad.fr/</a>	Saint-Pierre de la Réunion
QUALISUD Cirad / MSA / UM / UAPV / UR	Démarche intégrée pour l'obtention d'aliments de qualité <a href="http://umr-qualisud.cirad.fr/">http://umr-qualisud.cirad.fr/</a>	Montpellier
SELMET Cirad / INRAE / MSA	Systèmes d'élevage méditerranéens et tropicaux <a href="http://umr-selmet.cirad.fr/">http://umr-selmet.cirad.fr/</a>	Montpellier
SQPOV INRAE / UAPV	Sécurité et qualité des produits d'origine végétale <a href="http://www6.paca.inra.fr/sqпов">http://www6.paca.inra.fr/sqпов</a>	Avignon
SYSTEM Cirad / IAM.M / INRAE / MSA	Fonctionnement et conduite des systèmes de culture tropicaux et méditerranéens <a href="http://umr-system.cirad.fr/">http://umr-system.cirad.fr/</a>	Montpellier
TETIS APT / Cirad / CNRS / INRAE	Territoires, environnement, télédétection et information spatiale <a href="https://www.umr-tetis.fr/index.php/fr/">https://www.umr-tetis.fr/index.php/fr/</a>	Montpellier
TOXALIM EI-Purpan / ENVT / INRAE / UPS-T3	Centre de recherche en toxicologie alimentaire <a href="https://www6.toulouse.inra.fr/toxalim">https://www6.toulouse.inra.fr/toxalim</a>	Toulouse
TRANSVIHMI Inserm / IRD / UM	Recherches transnationales sur le VIH et les maladies infectieuses <a href="https://transvihmi.ird.fr/">https://transvihmi.ird.fr/</a>	Montpellier
TSE CNRS / EHESS / INRAE / UC-TI	Toulouse School of Economics <a href="https://www.tse-fr.eu/fr">https://www.tse-fr.eu/fr</a>	Toulouse
UDEAR Inserm / UPS-T3	Unité Différenciation Epithéliale et Autoimmunité Rhumatoïde <a href="http://www.inserm-udear.cnrs.fr/">http://www.inserm-udear.cnrs.fr/</a>	Toulouse
VAP UM	Vaccination antiparasitaire <a href="https://www.umontpellier.fr/recherche/unites-de-recherche/laboratoire-de-biologie-cellulaire-et-moleculaire-lbcm">https://www.umontpellier.fr/recherche/unites-de-recherche/laboratoire-de-biologie-cellulaire-et-moleculaire-lbcm</a>	Montpellier
VBMI UM	Virulence bactérienne et maladies infectieuses <a href="https://u1047.edu.umontpellier.fr/">https://u1047.edu.umontpellier.fr/</a>	Montpellier

## 2. Offre de formation sur les approches intégrées en santé

Riches de cette expertise scientifique, les organismes de recherche et d'enseignement supérieur d'Occitanie développent une offre de formation originale sur les approches intégrées en santé. Aux côtés des formations académiques « classiques » en santé humaine, vétérinaire et phytopathologie proposées par les universités et écoles d'ingénieur de la région, se sont développées des formations interdisciplinaires de niveau master mettant particulièrement l'accent sur les interactions, ainsi que des modules de formation complémentaires à l'intention des étudiants et des professionnels en exercice (voir tableau ci-dessous). Deux masters internationaux sont en cours de configuration, l'un : « *One Health & Infectious Diseases* » qui sera proposé en *e-learning*, et l'autre : « *Global Health* », en présentiel. Outre les formations diplômantes, les scientifiques des unités de recherche régionales sont à l'origine de – ou impliqués dans – diverses formations courtes proposées aux étudiants et aux professionnels (voir encadré ci-contre).



© Bertrand NICOLAS / INRA

### Liste des formations diplômantes sur les approches intégrées en santé

Acronyme	Titre de la formation Site web	Lieu de la formation Institutions délivrant la formation	Description de la formation
DIPHE	Master mention biologie, écologie, évolution, spécialité dynamique des interactions parasite-hôte-environnement <a href="https://biologie-ecologie.com/master-b2e/parcours/diphe/">https://biologie-ecologie.com/master-b2e/parcours/diphe/</a>	Montpellier Université de Montpellier IRD	Cet enseignement fournit les clés pour comprendre les processus écologiques et évolutifs qui façonnent la dynamique des interactions hôtes-parasites.
EPI	Master et master international mention biologie, écologie, évolution, spécialité émergences des maladies parasitaires et infectieuses <a href="https://biologie-ecologie.com/presentation-du-master-epi/">https://biologie-ecologie.com/presentation-du-master-epi/</a>	Montpellier Université de Montpellier IRD	Cet enseignement fournit les éléments pour être en mesure d'analyser les différents paramètres impliqués dans une épidémie ou une émergence et d'identifier les contraintes, les contextes et les enjeux sociétaux de la gestion de ces phénomènes.
GIMAT	Master mention biologie, spécialité gestion intégrée des maladies animales tropicales <a href="http://www.masterbiosante.ups-tlse.fr/m2-gimat-596888.kjsp?RH=1298890088210">http://www.masterbiosante.ups-tlse.fr/m2-gimat-596888.kjsp?RH=1298890088210</a>	Toulouse/Montpellier École Nationale Vétérinaire de Toulouse Université Toulouse III Paul Sabatier Cirad	Cet enseignement forme des experts épidémiologistes en santé animale et/ou des gestionnaires du risque d'émergence et de propagation de maladies animales et zoonotiques ayant un intérêt particulier pour les pays méditerranéens et tropicaux.
IMHE	Master mention biologie-agrosociétés, spécialité interactions microorganismes-hôtes-environnements <a href="https://bioagro.edu.umontpellier.fr/master-biologie-agrosocietes/interactions-microorg-hotes/">https://bioagro.edu.umontpellier.fr/master-biologie-agrosocietes/interactions-microorg-hotes/</a>	Montpellier Université de Montpellier IRD INRAE	Cet enseignement s'inscrit dans une logique de spécialisation en microbiologie, permettant à des étudiants en médecine, pharmacie, odontologie, biologie et agronomie d'acquérir une vision globale et intégrée des microorganismes en relation avec leurs hôtes (homme, animaux dont insectes, plantes) et leurs environnements naturels et anthropisés.
INTERRISK	Master international : <i>assessment and management of health risks at the human, animal and ecosystem interface</i> <a href="http://www.onehealthsea.org/interrisk">http://www.onehealthsea.org/interrisk</a>	Bangkok, Thaïlande Cirad École Nationale Vétérinaire de Toulouse Université Toulouse III Paul Sabatier Université de Kasetsart	Cet enseignement propose une formation académique sur la gestion des risques liés aux maladies émergentes et endémiques selon l'approche interdisciplinaire « <i>One Health</i> » (voir encadré ci-contre).
SEMHA	Master mention santé publique, spécialité surveillance épidémiologique des maladies humaines et animales <a href="http://aeema.vet-alfort.fr/index.php/2013-04-12-00-34-41/ces-master">http://aeema.vet-alfort.fr/index.php/2013-04-12-00-34-41/ces-master</a>	Maisons-Alfort / Montpellier École Nationale Vétérinaire d'Alfort Université Paris-Sud Saclay Université Paris-Est Créteil Cirad	Cet enseignement fournit les méthodes de base et les outils pour la création et l'animation de systèmes de surveillance.

## Ingénierie pédagogique et formation « sur mesure »

L'expertise et les compétences scientifiques des laboratoires sont mobilisées pour l'élaboration de formations courtes sur mesure à destination d'étudiants ou de professionnels, dans différents contextes.

MUSE a ainsi soutenu un Diplôme d'Université international: Infections émergentes – une approche « *One Health* », dispensé à des professionnels de santé, des entomologistes, des écologues, des économistes et des sociologues, par un *consortium* de partenaires (CNRS, Cirad, IRD, Inserm, Université de Montpellier, École inter-États des sciences et médecine vétérinaires de Dakar).

*ASTRE* a organisé en 2018 une école d'été internationale de quatre semaines sur les approches intégrées en santé appliquées à la lutte contre la résistance aux antibiotiques à l'intention de dix étudiants étrangers de niveau master intéressés par des études doctorales en France.

Les enseignants-chercheurs d'Occitanie sont également sollicités pour contribuer à l'école d'été dédiée à l'appréhension des démarches opérationnelles de mise en œuvre des concepts de « *Global One Health* », organisée chaque année – dans le cadre du programme commun européen « *One Health* » – à l'intention d'étudiants de niveau licence et master, de doctorants et de chercheurs.

Des sessions de formation sont organisées dans le cadre de projets spécifiques, à l'instar du projet EBO-SURSY visant à renforcer les capacités de surveillance de la maladie à virus Ebola et des maladies zoonotiques prioritaires, financé par l'Union européenne, piloté par l'Organisation mondiale de la santé animale et associant le Cirad, l'IRD et l'Institut Pasteur. Ces formations sont dispensées à des professionnels sur la collecte d'échantillons, le diagnostic, l'épidémiologie, l'évaluation, la surveillance et la communication des risques. Des séminaires pédagogiques sur les maladies zoonotiques sont également dispensés pour les établissements scolaires, les marchés locaux, les chefs coutumiers, les groupes religieux et les personnels de santé humaine et de santé animale du secteur public.

En 2017, *TRANSVIHMI* et le Centre de recherche et de formation en infectiologie de Guinée de l'Université Gamal Abdel Nasser de Conakry ont organisé la première formation collective en Guinée dans un cadre universitaire avec un objectif de « préparation » aux dimensions sociales des épidémies émergentes et ré-émergentes. Cette première session destinée à être répétée a permis de mieux définir les besoins pour les sessions ultérieures, qui devraient s'insérer dans une offre plus complète, destinée à divers publics et qui comprendrait notamment des cursus d'anthropologie et de santé communautaire ou santé publique d'intervention<sup>64</sup>.



© Jean-Michel BORE / IRD



© François CARLET-SOULAGES / IRD

## Un master international dédié à l'approche « *One health* » en Asie du Sud-Est

InterRisk est un master international qui propose une formation académique sur l'évaluation et la gestion des risques liés aux maladies émergentes et endémiques selon l'approche « *One Health* ». Le programme encourage ainsi les étudiants en sciences vétérinaires, médicales, biologiques ou agronomiques à travailler ensemble. Coordiné par le Cirad en partenariat avec l'École nationale vétérinaire de Toulouse et la Faculté vétérinaire de l'Université

de Kasetsart, il offre, à son issue, deux diplômes octroyés par les universités de Kasetsart, Thaïlande, et de Toulouse, France.

Le master se base sur des méthodes d'apprentissage actif: il combine des interventions de professionnels de la santé et différentes approches – résolution de problèmes à partir de cas réels de terrain, adaptés à la situation sanitaire de la région (virus Nipah, H5N1, rongeurs et pathogènes...), travaux dirigés en laboratoire, visites de terrain et investigations de foyers épidémiques – qui fournissent une véritable expérience pratique. Une grande importance est également accordée aux compétences relationnelles des étudiants avec de nombreux travaux de groupes et forums de discussions autour des problématiques d'éthique, de parité et de *leadership*. Les cours se déroulent à la Faculté vétérinaire de l'Université de Kasetsart à Bangkok, une occasion unique pour les étudiants d'être formés *in situ* en Asie du Sud-Est.

Le programme de formation s'appuie sur l'étude de cinq maladies (la rage, l'encéphalite japonaise, la leptospirose, la cysticercose et la grippe) et de l'antibiorésistance dans leurs dimensions épidémiologique, sociologique et économique; et offre aux étudiants des connexions directes avec les réseaux professionnels de l'Asie du Sud-Est impliqués dans l'approche « *One Health* ». A l'issue de ce master, les étudiants sont capables de concevoir et d'évaluer des programmes de surveillance et de gestion des risques sanitaires, en intégrant des approches épidémiologiques, écologiques et socio-économiques.

# Références

Voici la liste des références des publications scientifiques, émanant principalement des unités de recherche citées dans ce dossier, auxquelles il est fait référence dans le texte :

- <sup>1</sup> Infection, Genetics and Evolution 2014; <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.02.013>
- <sup>2</sup> Nature 2008; <https://doi.org/10.1038/nature06536>
- <sup>3</sup> Front Vet Sci 2017; <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00163>
- <sup>4</sup> The Lancet Commissions 2019; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31788-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31788-4)
- <sup>5</sup> Ecology and Society 2017; <https://doi.org/10.5751/ES-08962-220135>
- <sup>6</sup> eLife 2017; <https://doi.org/10.7554/eLife.22069>
- <sup>7</sup> Methods 2013; <https://doi.org/10.1016/j.jmeth.2013.07.001>
- <sup>8</sup> Nat Rev Dis Primers 2017; <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.86>
- <sup>9</sup> Lancet Infect Dis 2016; [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30336-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30336-X)
- <sup>10</sup> Proc Nat Acad Sci 2018; <https://doi.org/10.1073/pnas.1718769115>
- <sup>11</sup> Epidemiology and Infection 2019; <https://doi.org/10.1017/S0950268819001213>
- <sup>12</sup> Emerging Infectious Diseases 2018; <https://doi.org/10.3201/eid2405.1711122>
- <sup>13</sup> Infection, Genetics and Evolution 2015; <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.03.020>
- <sup>14</sup> Emerg Infect Dis 2018; <https://doi.org/10.3201/eid2412.180740>
- <sup>15</sup> J Infect Dis 2019; <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz006>
- <sup>16</sup> Viruses 2018; <https://doi.org/10.3390/v10100549>
- <sup>17</sup> Emerg Infect Dis 2012; <https://doi.org/10.3201/eid1808.120057>
- <sup>18</sup> Emerg Infect Dis 2017; <https://doi.org/10.3201/eid2307.170318>
- <sup>19</sup> Appl Environ Microbiol. 2015; <https://doi.org/10.1128/AEM.01848-15>
- <sup>20</sup> Viruses 2019 ; <https://doi.org/10.3390/v11070664>
- <sup>21</sup> Journal of Medical Entomology 2017; <https://doi.org/10.1093/jme/tjx231>
- <sup>22</sup> Molecular Ecology 2015; <https://doi.org/10.1111/mec.13422>
- <sup>23</sup> Trends in Parasitology 2017; <https://doi.org/10.1016/j.pt.2017.02.005>
- <sup>24</sup> Parasites & Vectors 2019 ; <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3329-7>
- <sup>25</sup> <http://tis.re/>
- <sup>26</sup> Nature communications 2018; <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02749-w>
- <sup>27</sup> Current opinion in insect science 2019; <https://doi.org/10.1016/j.cois.2019.02.005>
- <sup>28</sup> Journal of Ethnopharmacology 2017; <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.01.048>
- <sup>29</sup> J Virol 2015; <https://doi.org/10.1128/JVI.00354-15>
- <sup>30</sup> Int J Mol Sci 2019; <https://doi.org/10.3390/ijms20081860>
- <sup>31</sup> Int J Mol Sci 2019; <https://doi.org/10.3390/ijms20102382>
- <sup>32</sup> Proc R Soc B 2018; <https://doi.org/10.1098/rspb.2018.2178>
- <sup>33</sup> Scientific Reports 2018; <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20825-z>
- <sup>34</sup> Trends Parasitol 2018; <https://doi.org/10.1016/j.pt.2017.11.008>
- <sup>35</sup> Mol Plant Pathol 2017; <https://doi.org/10.1111/mpp.12394>
- <sup>36</sup> Front Plant Sci 2017; <https://doi.org/10.3389/fpls.2017.00645>
- <sup>37</sup> ISME J 2018; <https://doi.org/10.1038/s41396-018-0152-7>
- <sup>38</sup> Acta Theriol 2014; <https://doi.org/10.1007/s13364-014-0197-6>
- <sup>39</sup> Infection, Genetics, and Evolution 2017; <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.08.010>
- <sup>40</sup> Biological Control 2019; <https://doi.org/10.1016/j.biocontrol.2018.10.006>
- <sup>41</sup> Crop Protection 2019; <https://doi.org/10.1016/j.cropro.2018.09.003>
- <sup>42</sup> Fear and Containment. Contact Follow-up Perceptions and Social Effects in Senegal and Guinea. Alice Desclaux, Moustapha Diop, and Stéphane Doyon. In: Hofman M, Au S (eds), The Politics of Fear: Médecins sans Frontières and the West African Ebola Epidemic, Oxford University Press, Feb 1, 2017
- <sup>43</sup> PLoS Negl Trop Dis 2016; <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004999>
- <sup>44</sup> PLoS Negl Trop Dis 2016; <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004827>
- <sup>45</sup> Proc Nat Acad Sci 2017; <https://doi.org/10.1073/pnas.1607948114>
- <sup>46</sup> Nature Communications 2018; <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06290-2>
- <sup>47</sup> Res Public Health 2018; <https://doi.org/10.3390/ijerph15030468>
- <sup>48</sup> Euro Surveill 2015; <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2015.20.17.211108>
- <sup>49</sup> Euro Surveill 2016; <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.21.30240>
- <sup>50</sup> J Hemintology 2019; <https://doi.org/10.1017/S0022149X18000834>
- <sup>51</sup> <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2018/epidemie-de-dengue-a-la-reunion-plus-de-6-490-cas-confirmes-dans-le-nord-l-ouest-et-le-sud-de-l-ile-depuis-le-1er-janvier-2018>
- <sup>52</sup> Front Plant Sci 2017; <https://doi.org/10.3389/fpls.2017.01387>
- <sup>53</sup> Front Plant Sci 2017; <https://doi.org/10.3389/fpls.2017.02025>
- <sup>54</sup> Int J Mol Sci 2019; <https://doi.org/10.3390/ijms20030736>
- <sup>55</sup> Genome Res 2015; <https://doi.org/10.1101/lgr.189225.115>
- <sup>56</sup> Mol Ecol 2018; <https://doi.org/10.1111/mec.14463>
- <sup>57</sup> Evolution Letters 2017; <https://doi.org/10.1002/evl3.17>
- <sup>58</sup> Lancet Infect Dis 2016; [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00175-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00175-4)
- <sup>59</sup> Euro Surveill 2018; <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.26.1700791>
- <sup>60</sup> Zoonoses Public Health 2015; <https://doi.org/10.1111/zph.12164>
- <sup>61</sup> Science 2014; <https://doi.org/10.1126/science.1256739>
- <sup>62</sup> Science 2006; <https://doi.org/10.1126/science.1126531>
- <sup>63</sup> L'anthropologie engagée dans la lutte contre Ebola (2014-2016) : approches, contributions et nouvelles questions. Alice Desclaux, Julienne Anoko, le Réseau ouest africain Anthropologie des Épidémies Émergentes (RAEE) impliqués dans le projet PACE (Programme d'Anthropologie Comparée d'Ebola). Santé publique volume 29 / N° 4 - juillet-août 2017
- <sup>64</sup> Quelle « préparation » aux dimensions sociales des épidémies en Afrique ? Une expérience de formation à Conakry. Desclaux A., Touré A. Médecine et Santé Tropicales 2018 ; 28 : 23-27
- <sup>65</sup> One Health 2015; <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2015.09.001>
- <sup>66</sup> <https://agritrop.cirad.fr/585659/>
- <sup>67</sup> Front Vet Sci 2018; <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00023>
- <sup>68</sup> Urban Science 2018; <https://doi.org/10.3390/urbansci2020029>
- <sup>69</sup> Proc Nat Acad Sci 2018; <https://doi.org/10.1073/pnas.1711646115>
- <sup>70</sup> Epidemiology and Infection 2013; <https://doi.org/10.1017/S0950268813000708>
- <sup>71</sup> Oecologia 2019; <https://doi.org/10.1007/s00442-019-04369-1>
- <sup>72</sup> Conservation letters 2018; <https://doi.org/10.1111/conl.12443>
- <sup>73</sup> Phytopathology 2018; <https://doi.org/10.1094/PHYTO-05-17-0190-R>
- <sup>74</sup> Malar J 2015; <https://doi.org/10.1186/s12936-015-1001-z>
- <sup>75</sup> Vet Sci 2018; <https://doi.org/10.3390/vetsci5010022>
- <sup>76</sup> Waste Manag 2017; <https://doi.org/10.1016/j.wasman.2017.06.036>
- <sup>77</sup> Carbon 2020; <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2019.09.051>
- <sup>78</sup> BMJ 2017; <https://doi.org/10.1136/bmj.j3544>
- <sup>79</sup> BMC Public Health 2018; <https://doi.org/10.1186/s12889-018-6022-4>
- <sup>80</sup> Front Microbiol 2019; <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00973>
- <sup>81</sup> Front Microbiol 2019; <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01503>
- <sup>82</sup> Journal of the World Aquaculture Society 2016; <https://doi.org/10.1111/jwas.12345>
- <sup>83</sup> Letters in Applied Microbiology 2018; <https://doi.org/10.1111/lam.12837>
- <sup>84</sup> Nature Ecology & Evolution 2019; <https://doi.org/10.1038/s41559-018-0793-y>
- <sup>85</sup> Nutrients 2018; <https://doi.org/10.3390/nu10040500>
- <sup>86</sup> Nutrients 2018; <https://doi.org/10.3390/nu10101420>
- <sup>87</sup> J Translational Medicine 2017; <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>
- <sup>88</sup> Nat Commun 2014 ; <https://doi.org/10.1038/ncomms6821>
- <sup>89</sup> PLoS Pathog 2018; <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006759>
- <sup>90</sup> Ann NY Acad Sci 2017; <https://doi.org/10.1111/nyas.13365>
- <sup>91</sup> Clin Res Hepatol Gastroenterol 2019; <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.10.019>
- <sup>92</sup> Nat Prod Rep 2018; <https://doi.org/10.1039/c7np00032d>
- <sup>93</sup> J Toxicol Environ Health B Crit Rev 2017; <https://doi.org/10.1080/10937404.2017.1326071>
- <sup>94</sup> Sci Rep 2017; <https://doi.org/10.1038/srep40373>
- <sup>95</sup> Environ Health Perspect 2019; <https://doi.org/10.1289/EHP4599>
- <sup>96</sup> Nature Commun 2015; <https://doi.org/10.1038/ncomms9089>
- <sup>97</sup> One Health 2015; <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2015.09.001>
- <sup>98</sup> <https://bases-brevets.inpi.fr/fr/document/FR3060258.html?s=1574409166520&p=5&cHash=c5488ae84838857b3a0cfd843f093f8>
- <sup>99</sup> Biological Control 2017; <https://doi.org/10.1016/j.biocontrol.2017.08.006>

## Les organismes membres et partenaires d'Agropolis International impliqués dans ce dossier

### AgroParisTech

CHU Montpellier - Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier  
 CHU Toulouse - Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse  
 Cirad - Centre International de Recherche Agronomique pour le Développement  
 CNRS - Centre National de la Recherche Scientifique  
 EHES - École des Hautes Études en Sciences Sociales  
 EI-Purpan - École d'Ingénieur de Purpan  
 ENSAT - École Nationale Supérieure Agronomique de Toulouse  
 ENVT - École Nationale Vétérinaire de Toulouse  
 IAM.M - Institut Agronomique Méditerranéen de Montpellier  
 Ifremer - Institut Français de Recherche pour l'Exploitation de la Mer  
 IFV - Institut Français de la Vigne et du Vin  
 INPT - Institut National Polytechnique de Toulouse  
 INRAE - Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement  
 Inria - Institut National de la Recherche en Informatique et Automatique  
 Inserm - Institut National de la Recherche Médicale  
 IRD - Institut de Recherche pour le Développement  
 Montpellier SupAgro  
 UC-T1 - Université du Capitole – Toulouse I  
 UM - Université de Montpellier  
 UPS-T3 - Université Paul Sabatier – Toulouse III  
 UPVD - Université de Perpignan – Via Domitia  
 UPVM - Université Paul Valéry de Montpellier  
 CBN - Conservatoire Botanique National  
 EPHE - École Pratique des Hautes Etudes  
 SU - Sorbonne Université  
 UAG - Université Antilles-Guyane  
 UAPV - Université d'Avignon – Pays du Vaucluse  
 UR - Université de la Réunion

**Directeur de la publication :** Patrick Caron, Président d'Agropolis International

**Mise en page et infographie :** François Coffrant

**Recteur éditoriale :** Isabelle Amsalem, Agropolis International

**Sources des photos :** photothèque Ciradimages (<https://www.cirad.fr/publications-ressources/phototheque>); photothèque Indigo IRD (<http://www.indigo.ird.fr/fr/>); photothèque INRA (<http://mediatheque.inra.fr/Photos>)

**Communication :** Nathalie Villemejeanne, Agropolis International

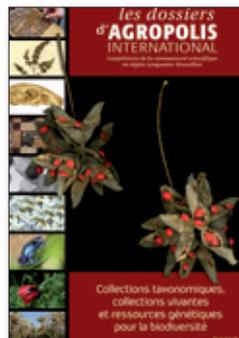
**Impression :** LPJ Hyppocampe

**Remerciements :** tous les contributeurs au dossier

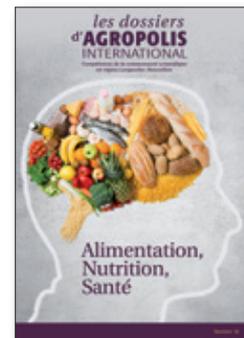
ISSN : 1628-4240 • **Dépôt légal :** décembre 2019

Egalement disponible en anglais

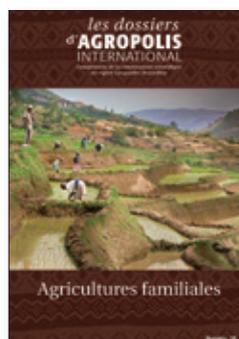
## Vingt-quatre dossiers parus dans la même collection dont :



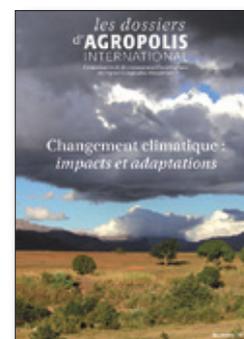
N° 17 - Octobre 2010  
84 pages  
Français et anglais



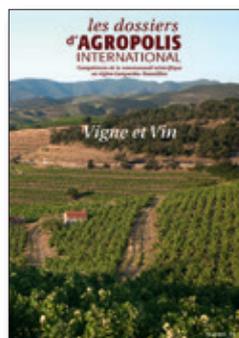
N° 18 - Octobre 2012  
48 pages  
Français et anglais



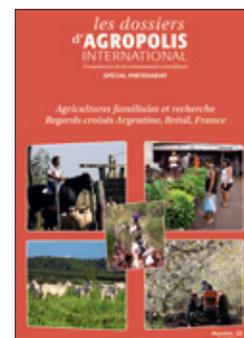
N° 19 - Octobre 2013  
76 pages  
Français



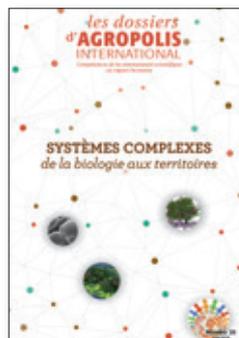
N° 20 - Février 2013  
48 pages  
Français, anglais, espagnol



N° 21 - Décembre 2013  
72 pages  
Français, anglais



N° 22 - Février 2014  
64 pages  
Français, anglais, espagnol



N° 23 - Février 2015  
88 pages  
Français et anglais



N° 24 - Février 2019  
132 pages  
Français et anglais

## Pour découvrir tous les numéros :

[www.agropolis.fr/publications/dossiers-thematiques-agropolis.php](http://www.agropolis.fr/publications/dossiers-thematiques-agropolis.php)

Les informations contenues dans ce dossier sont valides au 01/12/2019



**AGROPOLIS**  
INTERNATIONAL

1000 avenue Agropolis  
F-34394 Montpellier CEDEX 5

Occitanie - France

Tél. : +33 (0)4 67 04 75 75

[agropolis@agropolis.fr](mailto:agropolis@agropolis.fr)

[www.agropolis.fr](http://www.agropolis.fr)