**Introduction**
L’homme a toujours essayé de lutter contre les maladies qui infectent les humains, les cultures ou les animaux domestiques, en essayons de connaitre l’origine et de la transmission de ces maladies. L’épidémiologie science qui étudie de la transmission des maladies. Le développement de la biotechnologie, de l’informatique, ont permis un développement rapide de l’épidémiologie dans le domaine animal/humain et végétal au cours des décennies passées.

Les progrès de l’agriculture moderne a permis d’accéder à l’autosuffisance alimentaire pendant les années 70/80, puis à des excédents commerciaux, mais en même temps ils ont conduit au développement de maladies parasitaires.

L’épidémiologie végétale était un problème sanitaire plus au moins maîtrisable par une protection chimique, mais l’utilisation massive de pesticides chimiques, à partir des années 1970, a permis de maintenir le risque épidémique sous contrôle et, Grâce au progrès génétique, et la protection par les pesticides, le rendement moyen de certains céréales a augmenter de manière significative entre 1950 et 2000. Mais actuellement le consommateur et le citoyen, refuse ces produits traiter par des produits chimiques ou issus des biotechnologies, dont les OGM.

**Les animaux malades de l’élevage**

Dans le domaine animal, l’année 2011 a été décrétée Année mondiale vétérinaire pour commémorer la fondation de la première école vétérinaire au monde, par Claude Bourgelat en France, il y a 250 ans. Pour lutter contre de grandes épidémies, notamment la peste bovine, grâce à des mesures découlant directement de ce qui était perçu du mode de transmission de la maladie

**De nouvelles pathologies**

Les années 1980 et 1990 ont été marquées dans les élevages par le retour des maladies infectieuses et l’apparition de maladies émergentes (ESB, influenza aviaire, fièvre catarrhale), qui ont amené les épidémiologistes à se pencher sur l’analyse des conditions d’apparition et de transmission de ces maladies, dans l’optique de contrôler ou limiter leur transmission.

Au cours du XXe siècle, les connaissances sur l’épidémiologie de maladies infectieuses comme la tuberculose bovine ont permis de mettre en place de grandes campagnes de dépistage et de lutte qui ont conduit à la quasi-disparition de cette maladie des exploitations agricoles.

Au cours des années 1960 et 1970, l’élevage s’est profondément transformé et intensifié grâce à divers progrès techniques en matière de génétique des animaux, d’alimentation et de logement, permettant par exemple chez les vaches une augmentation de la production laitière annuelle moyenne de 2 000 kilogrammes à plus de 7 000 kilogrammes par individu. Cela s’est accompagné d’une augmentation importante de nombreuses maladies dites « d’élevage » ou « multifactorielles », comme les troubles locomoteurs ou les infections de la mamelle.

L’épidémio-surveillance a pour objectif la surveillance des maladies et de leur évolution.

Cette situation a amené le développement d’études épidémiologiques sur les facteurs de risque de ces maladies en vue de proposer des mesures de prévention fondées sur la correction de pratiques d’élevage défavorables. Ces travaux ont été rendus possibles grâce au développement de la puissance de calcul des ordinateurs actuels et des logiciels de statistique multivariée.

**Surveiller et comprendre**

Fondée pour l’essentiel sur l’observation, en opposition avec l’expérimentation, l’épidémiologie animale a, parmi ses premiers objectifs, la surveillance des maladies et de leur évolution dans le temps et dans l’espace, appelée épidémiosurveillance ; pour la plupart, les maladies surveillées sont infectieuses. Entrent dans ce cadre de la surveillance les dispositifs permettant l’identification la plus précoce possible des maladies émergentes (Barnouin et Sache, 2011).

**Tests révélateurs**

La mise sur le marché de tests dits rapides, réalisés de manière systématique sur l’encéphale des animaux morts et à l’abattoir, a été testée en France en 2000 et généralisée en 2001. Ce mode de dépistage a complètement modifié l’image qu’on avait de la situation en révélant l’ampleur du nombre d’animaux atteints, jusqu’à 274 en 2002. Une large part des animaux atteints était passée inaperçue jusqu’alors.

Surveiller certaines maladies sur le long terme suppose d’avoir des moyens simples, peu onéreux et standardisés de détecter les animaux malades ou les troupeaux atteints, ce qui pose de nombreuses questions techniques et d’organisation. Les principaux écueils tiennent au fait que toute surveillance fondée sur le dépistage par l’homme, qu’il soit éleveur ou vétérinaire, fait appel à un jugement et engendre invariablement des biais, au nombre desquels le degré de vigilance de l’opérateur qui dépend de l’intérêt qu’il porte à la maladie. Il est de ce fait souvent fait appel à des tests biologiques qui permettent de rechercher la présence d’infections de manière systématique et standardisée.

**Animal *versus* végétal**

Les agents pathogènes évoluent vers de nouvelles formes virulentes. Si l’on retrouve dans le domaine végétal des situations comparables – il existe, par exemple, des viroses sur arbres fruitiers qui conduisent à des dispositifs de surveillance très largement fondés sur des tests de détection –, le problème de la surveillance est perçu de manière différente. Les agents pathogènes de plantes sont en grande majorité des champignons microscopiques – on compte plus de 8000 espèces –, et dans une moindre mesure des virus (500) et des bactéries (200). Ces parasites ont souvent évolué vers des formes très spécialisées, comme l’ont révélé les études de phylogénie.

**Pathologies évolutives**

S’il est relativement rare que de nouvelles maladies apparaissent, il est en revanche très fréquent que les agents pathogènes évoluent vers de nouvelles formes virulentes, capables d’infecter les variétés résistantes proposées aux agriculteurs.

**Évolution des parasites**

On a montré que la pyriculariose du riz, maladie dévastatrice causée par un champignon (*Magnaporthe oryzae*), est apparue il y a 5000 à 7000 ans suite au passage de l’agent pathogène d’un hôte sauvage du riz cultivé. À la fin des années 1980, au Brésil, ce même champignon est devenu pathogène pour le blé.

Une forme particulièrement importante de la vigilance exercée par les services techniques et les agences de recherche est le suivi de ces nouvelles formes virulentes dans les populations. En effet, si l’approche la plus prometteuse pour réduire l’utilisation des pesticides est la sélection de plantes résistantes aux parasites, l’homme joue avec un certain handicap : une dizaine d’années est encore souvent nécessaire pour sélectionner une nouvelle variété, alors que les parasites s’y adapteront assez facilement en trois à quatre ans.

**Prévenir et conseiller**

Une autre forme de surveillance consiste à estimer le risque annuel d’épidémie, sur le mode de ce qui se fait dans le cas de la grippe humaine – mais avec moins de moyens. En effet, la plupart des maladies des cultures sont récurrentes et réapparaissent chaque année, avec une importance directement liée aux conditions climatiques. Rien de tel qu’un hiver doux et un printemps précoce pour favoriser une rouille du blé. Il existe donc des modèles de prévision, fondés sur des variables climatiques, ainsi que des réseaux d’observations qui permettent aux techniciens de prévenir et de conseiller les agriculteurs.

**Mécanismes de diffusion et de modélisation**

Les approches sont empruntées à l’épidémiologie humaine

Un autre volet majeur de l’épidémiologie animale consiste à analyser les facteurs impliqués dans la transmission des maladies, entre animaux et entre troupeaux, ainsi que la diffusion des maladies dans l’espace et dans le temps. Dans ce domaine, les approches utilisées sont directement empruntées à l’épidémiologie humaine et reposent sur des études de terrain, des méthodes statistiques pour analyser ces données en tenant compte de la complexité des facteurs impliqués, et divers types de modélisation adaptés aux objectifs et aux données disponibles. Une bonne part de ces études repose néanmoins sur la qualité des données de surveillance qui permettent d’avoir accès aux animaux ou troupeaux atteints, sans biais de sur- ou sous-représentation de certains types d’animaux, troupeaux ou régions.

**Le cas de l’ESB**

Différents types d’études mis en oeuvre sur l’ESB permettent d’illustrer la variété et la complémentarité des approches épidémiologiques utilisées. Un premier type d’études a été mené à l’échelle des vaches et des troupeaux, fondé sur la comparaison des conditions d’élevage entre vaches atteintes et vaches non atteintes choisies au hasard parmi des animaux nés la même année. Ces études cas témoins menées en France sur les cas d’ESB nés après l’interdiction des farines animales dans l’alimentation des bovins ont permis de vérifier l’hypothèse selon laquelle l’alimentation des vaches était toujours la source d’infection de ces cas, par le fait de contaminations entre aliments fabriqués pour porcs ou volailles, dans lesquels les farines animales étaient toujours autorisées, et aliments pour bovins dans lesquels elles étaient interdites.

|  |
| --- |
|  |

**De la plante au paysage**

Dans le domaine végétal, il ne s’agit pas tant d’éradiquer une maladie que de diminuer de manière générale la sévérité des épidémies. La notion même de maladie est en effet assez différente dans les deux domaines. Si, dans la plupart des cas, un animal est soit sain soit malade, la notion de « plante malade » est en revanche plus difficile à définir. Une simple promenade dans la nature permet d’observer que la plupart des plantes ont des feuilles marquées de taches suspectes ou perforées de trous après le repas d’un insecte. Pourtant, la plante semble bien se porter et termine son cycle de vie sans difficulté.

**Maîtriser le risque**

Jusqu’à présent, le recours aux fongicides était la solution idéale. Elle n’est cependant pas applicable à toutes les situations. Par exemple, il n’y a pas de pesticide directement efficace contre les virus. La meilleure approche reste alors le contrôle sanitaire et l’élimination des plants ou des semences infectées, quand cela est possible. D’autre part, la volonté de réduire le recours aux intrants chimiques a conduit les chercheurs et les instituts techniques vers deux orientations complémentaires, d’une part l’adaptation du mode de conduite de la culture (par exemple en ajustant les dates de semis aux périodes de moindre risque) et d’autre part l’utilisation de variétés résistantes.

**Variétés résistantes**

La notion de « plante malade» est difficile à définir

La lutte génétique consiste à développer de nouvelles variétés résistantes par sélection, en faisant appel notamment à des caractères de résistance dits quantitatifs, qui ralentissent le développement du parasite sans l’empêcher totalement. Mais, au-delà de l’approche de sélection proprement dite, les recherches portent actuellement sur la meilleure manière d’utiliser les caractères de résistance génétique, en se fondant sur la notion centrale de diversité fonctionnelle. Pour des raisons de simplicité technique (mais aussi pour des raisons culturelles liées aux efforts d’amélioration des génotypes réalisés dans le passé), les parcelles cultivées sont semées d’une seule variété, c’est-à-dire, en général, de plantes d’un même génotype.

**Une connaissance pour l’action**

L’épidémiologie tient une place importante pour apporter des éléments de réponse aux grands enjeux actuels de réduction des pesticides (pour les plantes) et des médicaments (pour les animaux) en agriculture. L’objectif central de la discipline est désormais la maîtrise de la diffusion des maladies par des moyens non chimiques, dans un contexte de changement global et d’augmentation des échanges commerciaux.

 La notion de « plante malade» est difficile à définir

Les travaux sont menés pour connaître et surveiller les risques de maladies ainsi que pour comprendre les mécanismes de transmission et de diffusion des agents pathogènes, en vue de proposer des moyens de prévention et de contrôle. Des études d’épidémiologie évaluative analysent par ailleurs l’impact de mesures de maîtrise, permettant une validation *a posteriori*.

L’objectif est la maîtrise de la diffusion des maladies par des moyens non chimiques

Les travaux d’épidémiologie sont menés en partenariat avec les acteurs de terrain, agriculteurs, organisations professionnelles agricoles et instituts techniques. Leurs résultats alimentent la réflexion et l’expertise auprès des pouvoirs publics, qui sont les gestionnaires du risque en ce qui concerne les maladies réglementées. Il existe par ailleurs d’autres niveaux d’action pour limiter les maladies non réglementées, depuis l’agriculteur jusqu’aux acteurs des filières de production et de commercialisation. Deux domaines connexes de l’épidémiologie requièrent en particulier d’être mobilisés pour raisonner sur l’action : d’une part l’économie, pour évaluer l’intérêt des démarches de prévention et de lutte contre les maladies pour les différentes catégories de protagonistes, et d’autre part la sociologie, pour analyser les attentes, les perceptions du risque et les logiques d’action individuelles et collectives.

**Mélange de variétés**

Le simple fait de mélanger trois ou quatre variétés pourvues de facteurs de résistance différents oppose aux épidémies une résistance très efficace, qui résulte non pas d’un gène particulier mais d’un effet de dilution des propagules du parasite, qui ne trouvent une plante sensible que dans un cas sur trois ou quatre. Un rapide calcul montre que le taux de multiplication du parasite est alors fortement diminué. Les chercheurs ont élaboré autour de cette idée de nombreux travaux, largement fondés sur la modélisation, associant dynamique des populations et évolution génétique.

La question est désormais portée à l’échelle des paysages agricoles, dont on se demande s’il est possible de les organiser dans le sens d’une moindre connectivité vis-à-vis des transmissions de maladies. Les approches sont ici celles de l’épidémiologie du paysage (*Landscape epidemiology*) et sont essentiellement basées sur la modélisation. Ainsi, la thématique de recherche cesse d’être purement biologique pour faire appel à la collaboration avec les sciences sociales ; en effet, il n’est pas envisageable de réfléchir sur l’organisation des paysages sans comprendre les contraintes organisationnelles des acteurs de terrains et, *in fine*, sans les associer à la démarche.

……………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………………..

Résumé

L’innovation thérapeutique ne peut aujourd’hui se concevoir sans les biotechnologies. Éclairages sur leur développement actuel, les perspectives à court terme, et la façon de dynamiser les biotechnologies dans le secteur de la santé. Faciliter leur développement, c’est aussi depuis dix ans le métier du Bioparc Genopole® et de jeunes entreprises de biotechnologie issues de la recherche publique et de la recherche privée qui le constituent.

Depuis le premier biomédicament commercialisé il y a moins de 30 ans, les biotechnologies se sont progressivement imposées comme un moteur majeur de la découverte de médicaments tout au long du cycle de leur développement et de leur production.

## Biotechnologies : la base de l’arsenal de médicaments

Selon la définition proposée par l’OCDE : « les biotechnologies sont l’application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu’à ses composantes, produits et modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services ».

Tout d’abord, les biotechnologies ont permis de produire des médicaments que les méthodes industrielles classiques (extraction à partir d’organismes vivants, souvent des animaux, problèmes de purification, risque de contamination notamment virale) ne permettaient pas ou plus d’obtenir. C’est le cas par exemple de l’hormone de croissance ou des interférons, dont la production est devenue possible grâce au clonage par génie génétique et à la synthèse de protéines à usage thérapeutique, ou encore des anticorps monoclonaux, spécifiquement générés pour bloquer l’action de certains agents ou récepteurs. Par ailleurs, la disponibilité de protéines pures, en grande quantité, a permis le développement de très nombreux kits de diagnostic, alliant simplicité d’utilisation, sensibilité et spécificité, et a transformé l’approche de très nombreuses affections.

Ensuite, avec le séquençage du génome de nombreux organismes vivants et notamment celui de l’homme, l’identification de nouveaux gènes, l’étude de leurs polymorphismes facilitée par l’utilisation de biopuces de plus en plus performantes, la découverte de nouveaux mécanismes moléculaires ont facilité la recherche de médicaments entièrement nouveaux. Ainsi, par exemple, la connaissance des gènes de virus et la compréhension des mécanismes de leur multiplication ont-elles permis de créer de nouveaux antiviraux basés sur les fonctions virales. Ces recherches, ainsi que la capacité de produire des biomédicaments, ont profondément modifié le traitement de nombreuses pathologies, ainsi qu’en témoignent la liste des biomédicaments recombinants commercialisés en France à la date de mars 2008, et celle de la répartition des différentes spécialités médicales ciblées par ces traitements. Elles ont permis des avancées thérapeutiques majeures, comme les antirétroviraux, les anticancéreux, ou de nombreux facteurs de croissance ou hormonaux. Aujourd’hui, dans l’approche pharmaceutique classique, rares sont les médicaments obtenus par la chimie dont le parcours ne nécessite pas, à un stade ou à un autre, le recours aux biotechnologies, comme le clonage d’une cible, la fourniture de composés précurseurs ou des tests sur un modèle animal transgénique. Une grande part de l’arsenal thérapeutique actuel n’existe que grâce aux biotechnologies, dont la croissance annuelle (supérieure à 10 %) et le nombre de molécules disponibles ou en cours d’AMM sont chaque année plus élevés (*voir* Chiffres clés, *Encadré*, p. 16). Ainsi, entre 2004 et 2007, 27 médicaments obtenus par génie génétique et 7 dits biosimilaires ont été enregistrés en France, à comparer aux 94 médicaments dits chimiques, mais pour lesquels la biologie moléculaire a été utilisée au cours au moins d’une des phases du développement.

##  Au-delà du médicament, de nouvelles perspectives thérapeutiques

Le développement des biotechnologies a également fait émerger de nouveaux concepts thérapeutiques qui permettent d’envisager d’importants progrès à l’horizon 2015.

Testée dès le début des années 1990 avec de nombreux essais tant chez l’animal que chez l’homme, la thérapie génique a donné naissance au concept de « l’ADN médicament », validé par les premiers succès chez l’homme en 2000, avec le traitement « d’enfants bulles » atteints du syndrome d’immunodéficience combinée sévère lié au chromosome X, par le Pr Alain Fischer et son équipe à l’hôpital Necker à Paris. Malgré les difficultés de cette thérapie génique *ex vivo* (avec réintroduction du gène normal par un rétrovirus dans les cellules de la moelle sanguine) et le potentiel par suite de l’insertion du transgène à proximité d’un oncogène, d’autres essais réussis sur trois autres pathologies voisines ont confirmé le potentiel de cette méthode. Des techniques dites de chirurgie du gène ou de saut d’exons, avec délétion de l’exon porteur d’une mutation et rétablissement du cadre de lecture du gène ont été testées avec succès chez l’animal (souris, chien) sur la dystrophine (maladies de Duchenne de Boulogne et de Becker) et sont en cours d’étude chez l’homme.

Les thérapies cellulaires bénéficient du développement très rapide des études sur les cellules souches qui peuvent se multiplier indéfiniment, donc à grande échelle et se différencier. Elles ouvrent la voie à une médecine régénératrice capable, par le remplacement de cellules détruites, de rétablir le fonctionnement d’un organe. La démonstration du concept en clinique reste à faire.

La médecine prédictive devrait permettre de prévenir, voire de guérir certaines maladies grâce à une détection précoce de gènes de prédisposition, en cours d’identification grâce à l’analyse à grande échelle de milliers de génotypes sur de larges collections de patients, atteints par exemple de différentes formes de cancer.

La médecine personnalisée est également en passe de devenir une réalité. Le fait de pouvoir désormais soumettre les patients participant aux essais cliniques à un génotypage préalable permettra d’envisager de relier l’efficacité thérapeutique et la tolérance, non plus à une moyenne statistique de réponses, mais à l’existence d’éventuelles caractéristiques génétiques individuelles. Avec la possibilité d’imaginer des traitements sur mesure, la pharmacogénétique devient donc partie prenante du développement clinique. Alors qu’actuellement, les traitements médicamenteux reposent sur moins de 500 cibles moléculaires, l’étude du génome fait apparaître des milliers de produits géniques susceptibles de jouer un rôle dans la physiopathologie des maladies et la recherche envisage une fourchette de 5 000 à 10 000 cibles nouvelles.