

Séance de l'Académie Vétérinaire de France sur le thème **Une santé : Biodiversité et service écosystémique dans l'environnement** à l'Académie d'Agriculture de France dans la salle des séances, 18 rue de Bellechasse, 75007 Paris, le 20 décembre 2018 de 14h à 17h.

**Introduction** par Yves le Floc'h Soye, membre titulaire de l'Académie Vétérinaire de France, coordonnateur de la séance. (20 minutes)

Tout d'abord, je remercie l'Académie d'Agriculture de France d'avoir mis à notre disposition sa salle de conférence conscient que cette académie a vu le jour en plein "siècle des lumières" et nous espérons apporter notre contribution à la diffusion des connaissances qu'elle n'a cessée de prodiguer au fil de son existence.

La vie est un processus matériel qui gère un avenir imprévisible dont la capacité est d'aboutir à une réponse adaptative face à l'imprévu. Philippe Kourilsky nous a rappelé que " *Tout être vivant est une " machine " développée par l'évolution pour survivre à des hasards infiniment complexes : ses rencontres avec les agents infectieux pathogènes, mais aussi les dysfonctionnements de ses cellules, erreurs ou mutations à l'origine des cancers ou du vieillissement. D'où les mécanismes de défense, eux-mêmes très complexes, mis en place contre ces ennemis, tant externes qu'internes. Confiés au système immunitaire, ces mécanismes de survie se sont développés en un " jeu du chat et de la souris évolutif ", typique de la coévolution des agents infectieux et de leurs hôtes. Ils occupent 15 % à 20 % du volume de notre corps. Entre 5 % et 10 % de nos gènes leur sont consacrés.* " [(Le Monde 30.12.2014)]

De surcroît les capacités cognitives qui ont façonné le succès évolutif d'*Homo sapiens* par l'acquisition progressive de connaissances lui apportent un avantage sélectif biologique (la survie) qui lui permet de prendre en charge les virtualités de la nature, un prodigieux monde des possibles, pour arriver à une réalité de progrès. Clairement, l'évolution culturelle domine l'évolution humaine. La récente prise de conscience du **service écosystémique** participe d'une nouvelle expérience de soi et de la nature commune à tous les hommes. Elle a permis de montrer ainsi que les hommes sont avec la nature le produit d'une longue coévolution partagée par l'ensemble des entités de la planète à différents niveaux d'échelle dans une interaction mutualiste ; le bénéfice réciproque est de nature variable fluctuant avec les conditions environnementales. Celui-ci doit être pris au sens le plus large possible en intégrant dans une approche systémique interactive tant la fonction économique que la connaissance scientifique, la création artistique, la composante symbolique, la résonance émotionnelle et les socio-cultures. Outre que les **services écosystémiques** fournissent la ressource naturelle la plus vitale, l'oxygène que nous respirons, les écosystèmes font bénéficier à *Homo sapiens* de très nombreux services gratuits (par exemple la pollinisation entomophile) à condition qu'il sache les identifier, évoluer avec son environnement et la biodiversité comprise.

Nous sommes entrés dans l'anthropocène période dans laquelle l'espèce humaine agit plus directement sur les grands cycles géochimiques, le climat et la biosphère. Le changement climatique, les modifications de l'usage des terres, la déforestation, l'intensification de l'utilisation des ressources fossiles et vivantes ainsi que les perturbateurs endocriniens dont va nous parler Barbara Demeneix sont des facteurs de dégradation des écosystèmes et de leur biodiversité. La dégradation du fonctionnement des écosystèmes et les pertes de biodiversité sont des facteurs aggravants des risques sanitaires et notamment des maladies infectieuses zoonotiques. Tout changement de l'état de la biodiversité est donc susceptible d'influencer la contribution des services écosystémiques.

En raison de l'interaction de son rapport adaptatif à la nature pour tenter d'assumer son avenir, l'entendement d'un monde complexe par *Homo sapiens* est de plus en plus difficile face à l'angoisse existentielle inhérente à la nature pensante. Ce déficit de connaissances nécessite d'avoir conscience de son ignorance pour savoir poser des questions suffisamment pertinentes afin d'obtenir les meilleures réponses possibles et d'exister positivement grâce à l'émergence de solutions nouvelles soutenables. De manière inattendue de nouvelles perspectives s'ouvrent et modifient les chemins de la connaissance comme vont nous le montrer trois communications sur ***Bactériophages du moléculaire à l'Environnement*** découlant de la découverte majeure de Félix d'Hérelle, publiée en 1917 et 1918, que les bactéries pouvaient être attaquées et détruites par des virus.

L'évolution de la santé s'inscrit dans la continuité d'un processus adaptatif au milieu par une interpénétration symbiotique (mais parfois pathogène) génératrice de modifications affectant les êtres vivants. Des bactéries à l'homme, de l'espèce à l'individu, la vie des organismes n'est possible qu'en se construisant avec leur environnement. Cela peut être, par exemple, l'internalisation d'entités initialement exogènes, comme les micro-organismes, ou à l'échelle des individus d'ordre épigénétique, c'est-à-dire non lié à des mutations du génome mais à des mécanismes modifiant l'expression des gènes, pour une longue période, voire de façon irréversible.

La symbiose ou association réciproquement bénéfique est un moteur essentiel tant dans la physiologie des organismes (hommes, animaux, végétaux et micro-organismes) que dans leur santé, leur écologie et leur évolution.

" *Une seule santé* " s'inscrit dans une perspective initiée par Pasteur dans la deuxième partie du XIX<sup>e</sup> siècle en ouvrant deux voies essentielles en matière de santé qui s'inspirent des propriétés fondamentales du vivant : anticipation et adaptation. D'une part, isoler les diverses maladies infectieuses et déterminer pour chacune d'elles l'agent étiologique qui lui est propre, d'autre part, entamer la lutte contre les entités morbides ainsi repérées et, plus précisément, contre les microbes qui en sont responsables. Cette voie va s'orienter dans deux directions différentes. La première, stimuler les défenses naturelles et utiliser ces possibilités directement ou indirectement (vaccins et sérums), historiquement la prévention a commencé avec la vaccination contre la variole par Edward Jenner en 1796 et en 1885 Louis Pasteur démontrera qu'il est possible d'immuniser l'homme contre une zoonose, la rage ; la prévention va se poursuivre en ouvrant la voie à de nombreux vaccins. La seconde, utiliser des substances étrangères à l'organisme pour lutter contre les agents infectieux par la production d'abord des sulfamides puis des antibiotiques jusqu'à la rencontre avec l'antibio-résistance.

*"Pouvoir anticiper est fondamental dans toutes les activités humaines, ce qui explique la gravité de la crise actuelle, l'incapacité d'anticiper. Plus particulièrement, on observe un contraste saisissant entre, d'un côté, la quantité formidable d'informations disponibles, qui devraient permettre la prévision (par exemple les données relatives aux conséquences prévisibles du réchauffement de la planète dont fait état le dernier rapport du GIEC) et, d'autre part, la difficulté pour l'humanité d'en tirer les conséquences pour l'action."*

nous disent Alain Berthoz et Claude Debru dans un récent ouvrage. [(Anticipation et Prédiction, Du geste au voyage mental, 2015)]

**Comme je viens de le signaler l'environnement est aussi le récepteur ultime de nombreux contaminants toxiques liés aux activités humaines.**

Pour vivre et survivre, chaque organisme doit pouvoir s'adapter à son environnement. Certes, la vue, l'ouïe, l'odorat, le toucher, le goût, remplissent cette fonction de connaissance du milieu extérieur mais à un autre niveau ce sont les hormones qui entrent en jeu. Ces molécules produites par les glandes endocrines sont les messagers qui pilotent la régulation des grandes fonctions physiologiques de l'organisme à chaque instant et tout au long de la vie. Les hormones contrôlent, via l'expression des gènes, toutes les grandes fonctions : la reproduction, le métabolisme, le fonctionnement du cerveau, la croissance, le vieillissement... Le maintien de l'équilibre du milieu intérieur représente un équilibre dynamique, qui s'ajuste en permanence aux modifications de l'environnement.

Le système endocrinien est en quelque sorte le baromètre de la physiologie, voire de la santé au sens large. Il est tellement essentiel qu'il a été conservé à travers l'évolution. Chez la femme comme chez le poisson femelle, les œstrogènes déclenchent la formation des ovocytes. Chez l'homme comme chez le poisson mâle, les hormones androgènes déterminent la différenciation sexuelle. Tout au long de l'évolution, le langage hormonal est fortement conservé.

Quel est le point commun entre tous les vertébrés apparus il y a 450 millions d'années - des poissons cartilagineux (requins et raies) aux amphibiens, oiseaux, mammifères y compris l'humain ? - Ils ont tous une glande thyroïdienne efficace bien délimitée, constituée de groupes de follicules. De façon simultanée, avec l'apparition d'une glande thyroïde efficace, arrivent plusieurs innovations évolutives, dont une structure complexe de la tête (avec l'apparition d'une mâchoire) et la formation de myéline. La myélinisation permet une propagation plus rapide de l'information neuronale. C'est elle qui donne aux requins et aux autres prédateurs la capacité de réagir plus vite. Parallèlement, la maturation des systèmes nerveux neurosensoriels devient dépendante des hormones thyroïdiennes. Au cours du développement, les changements spécifiques des hormones thyroïdiennes induisent des effets spectaculaires chez toutes les espèces de vertébrés. La plus marquée est bien évidemment la métamorphose des amphibiens anoures, chez lesquels les hormones thyroïdiennes déclenchent la transformation d'un têtard herbivore, qui nage, à respiration branchiale, en une grenouille carnivore, terrestre, possédant des poumons. La naissance des mammifères, humains inclus, est également associée à des changements dépendant des hormones thyroïdiennes. Chez tous les vertébrés, le développement est étroitement contrôlé par les hormones thyroïdiennes et la perturbation de ces processus peut induire des effets néfastes sévères.

Chaque jour, des centaines de milliers de produits chimiques : pesticides, insecticides, herbicides, plastiques, résidus de médicaments et beaucoup d'autres polluants encore, dits perturbateurs endocriniens sont rejetés dans l'environnement en ayant la capacité d'interagir avec le système hormonal. Toutes les voies hormonales sont concernées, et par conséquent, toutes les grandes fonctions physiologiques sont impactées, par conséquent, un effet néfaste est induit sur des individus, populations ou sous-populations affectant à des degrés variables non seulement l'Homme mais aussi toute la faune et la flore, et bouleversant la biodiversité. Il s'agit d'un problème mondial de santé publique au sens large du terme avec des incidences socio-économiques complexes. Ainsi, la perturbation de la signalisation des hormones thyroïdiennes par de multiples catégories de substances dans notre environnement actuel peut induire non seulement des changements développementaux, mais également avoir des conséquences sur notre physiologie et celles de tous les vertébrés quel que soit leur âge.

Les travaux sur les perturbateurs endocriniens de Barbara Demeneix en physiologie et en endocrinologie notamment les tests biologiques quantifiant l'ensemble des micropolluants ouvrent une nouvelle opportunité de réconcilier l'Homme et la Nature pour le bien commun.

Elle est à l'origine d'une **solution biologique unique au monde d'analyse de l'eau**

permettant l'identification de polluants environnementaux. Elle a reçu la médaille de l'Innovation du CNRS. De 1995 à 2013 elle a été directrice du laboratoire Evolution des régulations endocriniennes (unité mixte CNRS/MNHN) et de 2000 à 2016 directrice du département Régulations, Développement et Diversité Moléculaire. Aujourd'hui, Barbara Demeneix, Professeur Muséum National d'Histoire Naturelle, Laboratoire « Evolution des Régulations Endocriniennes » UMR 7221 CNRS/MNHN, Sorbonnes Universités, Paris, va nous parler de **l'impact des perturbateurs endocriniens sur l'écosystème et la biodiversité.**

Comme je l'ai souligné de nouvelles perspectives peuvent s'ouvrir et modifier les chemins de la connaissance : **"Sans l'action permanente de bio-contrôle des bactériophages sur les populations bactériennes qui nous entourent mais aussi qui nous habitent, la vie telle que nous la connaissons aujourd'hui aurait probablement une autre forme. "**

**La découverte des virus " mangeurs de bactéries " (" bactériophages ") s'est déroulée en plusieurs phases.**

Les bactériophages sont des virus prédateurs de bactéries. À chaque espèce bactérienne correspond au moins un et, généralement, plusieurs bactériophages capables de la reconnaître spécifiquement et de l'attaquer. Les bactériophages existent sur Terre depuis l'apparition sur de la vie. Partout dans la nature comme sur les êtres vivants, ils sont présents dans les micro-écosystèmes dans un équilibre co-évolutif avec les bactéries.

La découverte des bactériophages a été une étape importante dans la compréhension des mécanismes moléculaires d'adaptation du vivant à une infection virale, elle a grandement contribué aux premiers travaux de biologie moléculaire chez les procaryotes. Son intérêt prend un tour nouveau avec la découverte de systèmes tel que CRISPR-Cas9 chez les bactéries. De façon plus générale, les bactériophages nous incitent à reconsidérer les relations de l'Homme avec les micro-organismes et l'environnement et à essayer de tirer bénéfice d'une meilleure connaissance de leurs rôles dans l'équilibre biologique de notre planète. Les bactériophages offrent des potentialités nouvelles qui pourraient être exploitées par les technologies actuelles.

Mis à contribution par les chercheurs, ils ont largement participé au développement de la biologie moléculaire et en retour les progrès de cette discipline a permis d'intervenir au niveau de leur génome pour les modifier au même titre que tout OGM.

**La phagothérapie : un service écosystémique,** en 1917, le chercheur franco-canadien Félix d'Hérelle (1873-1949), alors qu'il travaille à l'Institut Pasteur, pose certains fondamentaux virologiques : il décrit l'isolement et la spécificité de ces agents " antagonistes " ainsi que la formation de plages de lyses sur un tapis bactérien (D'Hérelle, 1917). Il proposera l'appellation " bactériophage " et sera le premier à les utiliser dans une optique thérapeutique, notamment dans les dysenteries bacillaires provoquées par *Shigella*, donnant ainsi naissance à la phagothérapie. [(Alain Dublanquet, *La phagothérapie - Des virus pour combattre les infections*, 2017)]. Avant la découverte des antibiotiques, il a eu immédiatement l'intuition que ces prédateurs/ dévoreurs de microbes pourraient permettre de traiter de nombreuses maladies bactériennes. Il a consacré sa vie à développer un traitement connu sous le nom de phagothérapie et à le faire connaître dans le monde. Au cours de ses pérégrinations, il a développé un moyen écologique pour détruire les invasions des sauterelles, véritable fléau agricole. [(Alain Dublanquet, *Autobiographie de Félix d'Hérelle, Les pérégrinations d'un bactériologiste*, 2017)]

L'intérêt pour la phagothérapie renaît aujourd'hui avec la nécessité de découvrir d'autres voies pour combattre la diffusion mondiale des bactéries pathogènes de plus en plus résistantes aux antibiotiques. Outre l'expérience acquise par le passé en Occident et encore aujourd'hui dans les pays de l'Est, une somme considérable de travaux a été développée tant en recherche fondamentale qu'en pratique thérapeutique ces vingt dernières années. Les bactériophages naturels isolés de notre environnement ont été initialement employés pour traiter les infections, cependant aujourd'hui il est devenu possible de modifier leur patrimoine génétique pour les rendre plus efficaces. Une meilleure connaissance de la biologie des rapports intimes des protagonistes, bactériophages et bactéries, permet d'envisager une large utilisation de la phagothérapie non seulement en médecine humaine, mais aussi vétérinaire et d'une manière générale dans de nombreuses activités humaines comme celles de l'agroalimentaire. Toutefois, les bactériophages pour être utilisés comme médicament doivent être préparés selon des normes innovantes et leur utilisation raisonnée doit être convenablement réglementée pour éviter les erreurs commises avec les antibiotiques. En dehors des divers biais cognitifs qui affectent la rationalité supposée d'*Homo sapiens* se pose la question des sources de la normativité. La médecine actuelle, sous l'influence de la génétique, cherche à devenir plus individualisée, à ajuster autant que possible ses pratiques normatives à la complexité de la diversité des patients. Les bactériophages : avec ou sans antibiotique ? Bactériophages et antibiotiques sont loin d'être antagonistes, au contraire.

**Les bactériophages et les services écosystémiques qu'ils rendent à l'Homme, aux animaux et à la Nature**, ainsi peut être présenté le **Réseau Bactériophage France** (Institut Pasteur, CNRS, INRA, CIRAD, INP Bordeaux) ; il a été créé en 2015 pour faciliter les échanges entre les laboratoires travaillant sur divers thèmes de recherche, depuis les mécanismes moléculaires de l'infection jusqu'aux applications industrielles ou thérapeutiques. Leurs recherches apportent de très intéressants résultats et ouvrent des perspectives innovantes car les bactériophages apparaissent non seulement comme des acteurs importants pour répondre à certains des grands enjeux environnementaux du XXI<sup>e</sup> siècle (lutte contre l'antibiorésistance, la limitation des antimicrobiens chimiques et donc de la pollution des sols et des nappes phréatiques, la protection de la biodiversité) mais également comme des opérateurs heuristiques pour penser, du point de vue social et culturel, les relations que les humains entretiennent avec le reste du monde vivant. L'appréciation de ce que représente la réalité des bactériophages constitue un défi : chercher à comprendre l'intelligibilité d'un réel difficilement appréhensible en raison de sa représentation par de multiples grilles d'interprétation induites par des intentions, un contexte et un cadre de référence, c'est à dire, une pluralité interprétative.

Nous allons écouter les trois communications (20 minutes chacune plus 10 minutes environ de questions) de

Laurent Debarbieux, Directeur de Recherches, Chef du Groupe IBBA, Institut Pasteur, Département de Microbiologie qui va nous parler des **Applications biotechnologiques des bactériophages**.

Catherine Schouler, Directrice de Recherches de l'Equipe pathogénie de la colibacillose aviaire, INRA Val de Loire (37380 Nouzilly) va nous parler des **Applications agro-alimentaires et médicales des bactériophages**.

Ariane Bize, Chargée de Recherches dans l'Unité de Recherche Hydrosystèmes et Bioprocédés à l'Irstea (Centre d'Antony) va nous parler des **Applications environnementales et agricoles des bactériophages**.

Enfin, Jacques Risse, membre de l'Académie Vétérinaire de France, président (H) l'Académie d'Agriculture de France conclura la séance. (15 minutes)

## Résumés

### **Impact des perturbateurs endocriniens sur l'écosystème et la biodiversité**

**Barbara Demeneix**, Professeur au Muséum National d'Histoire Naturelle, Laboratoire « Evolution des Régulations Endocriniennes » UMR 7221 CNRS/MNHN, Sorbonnes Universités, Paris, France.

#### Résumé

Actuellement, la prise de conscience et le débat sur les effets dits de 'perturbation endocrinienne' sont principalement focalisés sur la santé humaine avec l'augmentation massive de maladies non-infectieuses, telles les infertilités, les maladies métaboliques, les cancers et les maladies neuro-développementales. Cependant, non seulement les effets sur la faune sont multiples, mais ils ont aussi précédé les études traitant des effets néfastes sur la santé humaine, servant ainsi de système d'alerte pour l'homme.

Aujourd'hui, il faut replacer ce concept dans une perspective écologique et planétaire, au même niveau de préoccupation que le changement climatique et la déforestation, sachant que la perturbation endocrinienne peut aussi être un facteur important menant à la perte de la biodiversité. Ainsi la perturbation endocrinienne représente un problème global qui peut affecter des écosystèmes entiers. Après avoir défini la problématique, on traitera quelques exemples, choisis pour la position emblématique de l'espèce considérée ou le phénomène biologique touché. La question de la prise en compte du problème dans les décisions réglementaires et politiques sera aussi abordée.

### ***Bactériophages du moléculaire à l'Environnement***

**Applications biotechnologiques des bactériophages** (20 minutes plus 10 minutes environ de questions)

**Laurent Debarbieux**, Directeur de Recherches, Chef du Groupe IBBA, Institut Pasteur, Département de Microbiologie

#### Résumé

Dès leur découverte au début du siècle dernier, les bactériophages ont été utilisés avant même que leur fonctionnement intime ne soit réellement compris. Ce sont leurs propriétés bactéricides qui furent les premières exploitées pour donner naissance à la phagothérapie, un traitement qui est aujourd'hui à nouveau déployé pour faire face au problème des bactéries devenues résistantes aux antibiotiques.

Puis, à la sortie de la seconde guerre mondiale, les recherches sur les bactériophages ont guidé les premiers pas de la biologie moléculaire. La découverte des enzymes de restriction permettant de manipuler in vitro l'ADN fût un élément fondateur dans le développement des techniques de génie génétique qui ont permis des avancées scientifiques majeures avec de nombreuses applications dans des domaines tels que l'agriculture, l'agroalimentaire ou encore la médecine.

Un autre exemple d'application majeure récompensée cette année par le Prix Nobel de Chimie est la technique de Phage Display appliquée à l'immunologie. Plus récemment découverte, la protéine Cas9, véritable ciseau moléculaire de haute précision, est une protéine bactérienne essentielle dans un système de défense dirigé notamment contre les bactériophages. Le champ des applications dérivées de cette enzyme a déjà touché de nombreux domaines de la biologie et est encore en expansion.

Aujourd'hui, le regain d'intérêt pour la phagothérapie et les études relatives au rôle écologique des bactériophages sont les moteurs de la découverte de nouveaux bactériophages, desquels des applications inédites verront certainement le jour, comme par exemple la production de batteries biologiques.

**Applications agro-alimentaires et médicales des bactériophages** (20 minutes plus 10 minutes environ de questions)

**Catherine Schouler**, Directrice de Recherches de l'Equipe pathogénie de la colibacillose aviaire, INRA Val de Loire (37380 Nouzilly)

*Résumé*

L'initiative One Health (« une seule santé ») est un mouvement créé au début des années 2000 qui promeut une approche intégrée, systémique et unifiée de la santé publique, animale et environnementale aux échelles locales, nationales et planétaire. Que ce soit par transmission alimentaire, par transmission vectorielle ou encore par simple contact, les possibilités de transmission interspécifique sont multiples et demandent une approche collaborative entre les secteurs de la santé animale et de la santé humaine pour prévenir et contrôler les infections. Contrôler les infections animales et la contamination bactérienne des aliments aura donc de facto un impact positif sur la santé humaine.

De nombreuses études concernant l'utilisation des bactériophages dans le domaine vétérinaire ont été réalisées ces 30 dernières années sur des animaux de laboratoires, surtout des souris, mais aussi sur des animaux d'élevage comme des volailles, des agneaux, des porcelets et des veaux. À l'heure actuelle, certains traitements vétérinaires sont commercialisés dans le monde. Par ailleurs, de leur production à la fourchette, les aliments passent par de nombreuses étapes de transformation et de stockage qui sont autant de points critiques pour d'éventuelles contaminations.

L'utilisation des bactériophages dans l'industrie agroalimentaire est récemment devenue une option nouvelle pour le biocontrôle des pathogènes potentiellement présents dans les aliments (poissons, viandes, fromages, lait...). Lors de cette présentation, des exemples d'utilisation des bactériophages en médecine vétérinaire ou en biopréservation des aliments seront présentés ainsi qu'un bref résumé de traitements compassionnels récents.

**Applications environnementales et agricoles des bactériophages** (20 minutes plus 10 minutes environ de questions)

**Ariane Bize**, Chargée de Recherches dans l'Unité de Recherche Hydrosystèmes et Bioprocédés à l'Irstea (Centre d'Antony)

*Résumé*

Les bactériophages, et plus généralement les virus de microorganismes, sont ubiquitaires dans les écosystèmes microbiens. Quel rôle ont-ils au sein de ces écosystèmes ? Quelles applications pourraient-ils permettre de développer dans le domaine agricole et environnemental ?

Quelques éléments de contexte sur la place des virus dans l'environnement, la diversité des virus et leur influence sur les dynamiques microbiennes ainsi que sur les cycles biogéochimiques seront présentés à travers quelques exemples illustratifs majeurs.

Dans un second temps, l'état actuel de la recherche et du développement pour l'utilisation des bactériophages en agriculture sera présenté. En effet, face au développement de la résistance aux antibiotiques et au manque de méthodes chimiques pour lutter contre les principales bactéries pathogènes de plantes, les bactériophages suscitent depuis quelques années un regain d'intérêt pour des applications de biocontrôle de pathogènes. Toutefois, le développement de tels outils s'avère difficile, en raison de plusieurs contraintes importantes et spécifiques au domaine agricole.

Pour finir, les perspectives d'applications environnementales des bactériophages seront abordées. Il s'agit d'un domaine plus prospectif. Les applications éventuelles évoquées concerneront le traitement et la valorisation des eaux usées et des déchets organiques ainsi que la lutte contre la bio-corrosion.