



Les
lauriers
de l'Inra

13^e ÉDITION

DOSSIER DE PRESSE

Paris, vendredi 7 décembre 2018



**Les
lauriers
de l'Inra**

13^E ÉDITION

Théâtre EDOUARD VII
10 décembre 2018, Paris

Le palmarès 2018 des Lauriers de l'Inra

L'EXCELLENCE DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE RÉCOMPENSÉE

À l'occasion de la 13^e cérémonie des Lauriers de l'Inra, sept prix récompenseront des personnalités pour leur engagement et leurs résultats dans des domaines de la recherche agronomique. Frédérique Vidal, Ministre de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation ; Didier Guillaume, Ministre de l'agriculture et de l'alimentation ; Axel Kahn, président du comité commun d'éthique Inra-Cirad-Ifremer et Philippe Mauguin, président directeur général de l'Inra participeront à la cérémonie qui se déroulera à Paris le 10 décembre 2018.

- › LE PRIX « APPUI À LA RECHERCHE » récompense deux parcours originaux :
 - Christine Charlot, directrice des services d'appui du centre Inra Nouvelle-Aquitaine-Bordeaux et secrétaire générale du Comité d'éthique Inra-Cirad-Ifremer ;
 - Jean-Michel Gigleux, responsable des ressources humaines du département Écologie des forêts, prairies et milieux aquatiques de l'Inra.
- › LE PRIX « INNOVATION POUR LA RECHERCHE » souligne l'importance des avancées techniques dans les travaux scientifiques. Il distingue le parcours de Dominique Ripoche, Sherlock Holmes du code informatique et artisan de la cohésion d'équipe au sein de l'unité Agroclim à Avignon.
- › LE PRIX COLLECTIF « IMPACT DE LA RECHERCHE » récompense l'équipe PRIONS qui, depuis vingt ans, mène des travaux pour sécuriser l'alimentation et la santé humaine vis-à-vis des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) dont la vache folle. Ces travaux ont aussi permis de préserver les élevages de ces maladies et de sauver les filières économiques.
- › LE PRIX « ESPOIR SCIENTIFIQUE » récompense le travail de recherche d'un chargé de recherche récemment recruté. Il est attribué à Christophe Gouel, économiste, spécialiste de la fluctuation des prix des denrées, qui se concentre aujourd'hui sur l'impact des changements climatique, démographique et nutritionnel sur la sécurité alimentaire mondiale.
- › LE PRIX « DÉFI SCIENTIFIQUE » distingue un chercheur qui répond à une problématique d'intérêt majeur pour notre société. Il est décerné à Abdelhafid Bendahmane pour ses travaux pionniers en matière de génomique, recherche translationnelle et sélection des plantes.
- › LE GRAND PRIX DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE enfin est décerné à une personnalité qui a contribué d'une manière exceptionnelle au rayonnement de la recherche agronomique. Il est remis à Isabelle Oswald, experte mondiale des toxines de champignons qui, présentes dans 50% de nos aliments, constituent un vrai enjeu de santé publique.

DAMER LE PRION



Équipe de recherche sur les PRIONS

PRIX COLLECTIF
IMPACT DE LA RECHERCHE

La *task force* « Prion » est distinguée par le Laurier d'impact de la recherche agronomique 2018. Les recherches qu'elle mène depuis vingt ans ont contribué à sécuriser l'alimentation et la santé humaine vis-à-vis des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) dont la « vache folle » est emblématique. Ces travaux ont aussi permis de préserver les élevages de ces maladies et de sauver les filières économiques.

« Ces recherches ont été enthousiasmantes ! Je n'ai pas vu passer ces vingt dernières années. C'était bouillonnant : toutes les possibilités nous étaient ouvertes » témoigne Olivier Andreoletti, vétérinaire et pathologiste, qui rejoint la *task-force* « Prion » dès la fin des années 90. Human Rezaei, biophysicien, résume : « nous avons créé ensemble, partant de zéro, les concepts et les outils pour comprendre les maladies à prion ». « Et ce dans une grande confiance mutuelle » complète Jean-Luc Vilotte, généticien spécialiste des modèles d'étude *in vivo*. Aucun d'eux ne songe à se reposer sur ces lauriers qui saluent des travaux fondateurs avec un immense impact pour la société. Car le temps presse : « Avec les concepts et outils créés pour les maladies à prion, nous apportons un regard nouveau sur d'autres maladies liées à l'accumulation de protéines dans le cerveau telle Alzheimer ou Parkinson » explique Vincent Béringue, biochimiste.

LE PARADIGME PRION

Impensable ! Telle semble la situation lorsqu'en mars 1996 la crise de la « vache folle » médiatise une maladie animale qui peut, même si cela reste très rare, contaminer l'Homme à travers la consommation de viande. Le pathogène de cette encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) provoque alors chez l'humain une maladie rare et incurable, qui s'avère une variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) connue depuis les années 1920. Plus

de 12 000 cas bovins mensuels sont déclarés au plus fort de la crise au Royaume-Uni, de loin le pays le plus touché. Les conséquences économiques s'enchaînent : abattages de troupeaux, embargo européen sur le bœuf britannique... conjuguées à une défiance durable des consommateurs envers l'industrie alimentaire et à une remise en question du système de sécurité sanitaire européen. Le franchissement de la barrière d'espèces étend la suspicion aux tremblantes (autres EST) du mouton et de la chèvre. Les scientifiques sont, quant à eux, devant un entrelacs de questions : quel est ce nouveau pathogène, ni parasite, ni microorganisme ? Une protéine dénommée « prion » naturellement présente chez l'Homme et les mammifères et qui, par un simple changement de forme structurale, peut devenir pathogène et contaminer en cascade ses voisines... Mais comment ? À quelle vitesse ? Par quels mécanismes, quelles voies ? Comment prévenir ces maladies ?

Tout était alors à penser et « encore aujourd'hui, aucune hypothèse ne peut être écartée *a priori* lorsqu'on travaille sur le prion » rappelle Human Rezaei. Dès lors, la *task force* Inra travaille à éradiquer la maladie des élevages et à réduire les risques pour l'Homme, aussi bien liés à l'alimentation qu'aux actes médicaux. Six millions d'euros de fonds publics et privés seront investis dans ces recherches, permettant de former toute une génération de scientifiques et d'acquérir une expertise internationalement reconnue sur les prions. À travers 30 projets européens se consolident des collaborations avec plus d'une trentaine de laboratoires étrangers. « L'Inra a 'mis le paquet' pour progresser à tous les niveaux, du labo au terrain » explique Human. Cette expertise vient aussi en appui aux politiques publiques contribuant à plus de 150 avis émis par des agences sanitaires françaises, européennes ou internationales.

LE PRION DANS TOUS SES ÉTATS

Sur un domaine expérimental de l'Inra de Toulouse, un élevage de moutons naturellement infecté par la tremblante (autre EST) dans les années 1990 va procurer aux scientifiques un outil sans équivalent pour étudier ces maladies chez un hôte naturel. Les laboratoires de génétique animale de Toulouse parviennent à décrypter le déterminisme génétique de la résistance à la tremblante chez le mouton. « Grâce à ces connaissances » relate Jean-Michel Elsen, pilote de ces travaux, « près d'un million d'ovins sont génotypés pour le gène de la protéine prion (PrnP) et les schémas de sélection sont réorganisés pour valoriser ces informations dans le cadre d'un plan national, en partenariat avec Idele (Institut français de l'élevage) et la profession de la sélection ovine. Un programme européen suivra ». En 15 ans, l'incidence de la tremblante est ainsi fortement atténuée dans l'ensemble du cheptel français, et la Manech à tête rousse, race locale pyrénéenne très sensible, est sauvée.

Simultanément, au laboratoire, des modèles animaux d'étude *in vivo* sont mis au point pour étudier les prions des EST humaines et animales et leur pathogénicité. « À la différence des infections virales, il suffit d'une ou deux particules de prion pour déclencher un processus qui peut prendre 50 à 60 ans chez l'Homme ». « Grâce à nos modèles, nous reproduisons fidèlement mais en accéléré cette maladie » expliquent Vincent et Jean-Luc. Les avancées sur la diversité des prions, leur infectiologie, les tissus à risque et le franchissement de la barrière d'espèces ont donné lieu à plus de 300 articles scientifiques depuis 2001.

À l'heure actuelle, si les mesures sanitaires drastiques appliquées dans les filières bovines, ovines et caprines ont considérablement réduit les risques de contamination par l'alimentation, il reste très probablement des individus « porteurs asymptomatiques » de variant de MCJ (1 sur 20 000 en France) et, tous les deux jours dans l'hexagone, une personne développe des formes génétiques ou sporadiques de MCJ. Dès le départ, les milieux hospitaliers ont mis en œuvre des mesures de prévention très strictes visant à réduire les risques de transmission des maladies à prion par l'utilisation de produits sanguins, d'hormone - et plus largement les produits biologiques extraits de différents tissus - et outils chirurgicaux. À la faveur de nombreux partenariats, l'Inra a développé des approches innovantes pour détecter la présence de prions d'ESB/vMCJ et évaluer le risque de transmission : modèles animaux mais aussi essais minutes sans cellule animale et kits de détection.

L'EFFACEMENT DES FRONTIÈRES ENTRE ESPÈCES

L'émergence, depuis 2016, d'une EST chez des Cervidés en Scandinavie et chez des dromadaires en Afrique du Nord, mobilise à nouveau les chercheurs de l'Inra. Ils caractérisent les souches de prion responsables de l'émergence de ces maladies, déterminent les tissus à risques : tissus nerveux, lymphoïdes, mais aussi les urines pour les Cervidés. Certaines questions resurgissent : ces prions sont-ils dangereux pour l'Homme ? « Ils le sont tous un peu... Les frontières s'effacent entre animal, humain et génétique » concluent nos scientifiques dont les recherches s'inscrivent dans le concept « One Health », c'est-à-dire la continuité entre santé animale, humaine et environnementale. Ce qui renforce encore leur intérêt pour les maladies d'Alzheimer et Parkinson.

ET APRÈS ? Nos chercheurs spécialistes du prion ont pour priorités de travailler sur les encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) émergentes, sur les autres maladies à prion (prionopathies comme Alzheimer et Parkinson) et sur la fonction de la protéine prion normale elle-même qui reste une énigme. Cela ne pourra pas se faire sans investissements conséquents. Il faut arriver à former une nouvelle génération de chercheurs qui puisse travailler à long terme : il peut se passer 10 ans avant de pouvoir publier un article car les expérimentations sur ces maladies qui peuvent incuber pendant 50 ans demandent du temps !

LE GROUPE RÉCOMPENSÉ :

La *task force* « Prion » a mobilisé des équipes et des ressources de quatre centres de recherche : Île-de-France - Jouy-en-Josas, Occitanie-Toulouse, Auvergne-Rhône-Alpes, et Val de Loire, ainsi que quatre départements scientifiques : Santé animale, Génétique animale, Physiologie animale et Alimentation humaine.

LES CINQ SCIENTIFIQUES AMBASSADEURS SONT :

- > Olivier Andréoletti, vétérinaire et pathologiste, UMR IHAP Toulouse
- > Vincent Béringue, biochimiste, UR VIM, Jouy-en-Josas
- > Jean-Michel Elsen, généticien, UMR GenPhySE, Toulouse
- > Human Rezaei, biophysicien, UR VIM, Jouy-en-Josas ;
- > Jean-Luc Vilotte, généticien et biologiste, UMR GABI Jouy-en-Josas.

ET PLUS LARGEMENT, LES ÉQUIPES :

- > Virologie et Immunologie moléculaires (UR VIM)
- > Génétique animale et biologie intégrative (UMR GABI)
- > Interactions Hôtes Agents Pathogènes (UMR IHAP)
- > Génétique, physiologie et systèmes d'élevage (UMR GenPhySE)

UNE RECHERCHE D'EXCELLENCE MENÉE SUR LE PRION

L'épizootie d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) ou maladie de la « vache folle » due aux prions au début des années 90 a conduit à une crise de confiance majeure des consommateurs européens envers les pratiques d'élevage intensives et l'industrie de la viande. La menace d'une importante épidémie de forme variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) due à la transmission, via l'alimentation, des prions ESB vers l'Homme était alors redoutée. En parallèle, des incertitudes majeures ont émergé sur la circulation réelle des prions ESB et plus généralement des prions animaux chez les ruminants d'élevage et sur leur potentiel zoonotique. Des mesures immédiates ont été prises pour protéger les humains et les populations animales de l'exposition aux prions, et le principe de précaution a été érigé pour mieux protéger les consommateurs. Dans ce contexte, l'Inra a mis en œuvre des recherches sur le prion, basées sur l'excellence scientifique, et s'articulant selon quatre axes majeurs :

Les équipes de l'Inra ont promu le développement et le déploiement de programmes de sélection génétique d'animaux résistants aux prions de la tremblante du mouton. Ces travaux ont ainsi amélioré la sécurité des consommateurs en diminuant l'exposition alimentaire à ces agents. D'autre part, plus de 50 millions d'euros ont été économisés dans la filière ovine, en maintenant, par des politiques ciblées de sélection, la compétitivité d'élevages dans les zones rurales dites fragiles.

Les équipes de l'Inra ont développé des compétences et des outils uniques pour l'évaluation approfondie de la diversité de souches de prion, la pathogénèse chez les ruminants d'élevage et le potentiel zoonotique de ces maladies. Ils ont ainsi fourni une source d'expertise fiable pour la gestion politique des risques associés, pour les organismes nationaux et internationaux chargés des questions de santé publique.

Les équipes de l'Inra ont développé des approches exclusives et innovantes de dépistage de la présence de prions ESB/vMCJ dans le sang et d'évaluation du risque de transmission du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) par transfusion ou administration de produits dérivés du sang, fournissant là aussi une source d'expertise et de transfert de technologie pour les agences de santé, pour les entreprises publiques ou privées dans le secteur de la sécurité biologique du sang et des produits sanguins.

Les équipes de l'Inra ont élaboré des approches et des outils pour qualifier les procédures de décontamination vis-à-vis du prion, notamment pour les instruments chirurgicaux non jetables à l'hôpital. Cette expertise s'adresse aux agences nationales de santé publique, et aux entreprises concernées du secteur.

CHIFFRES CLÉS :

- › 6 MILLIONS D'EUROS DE FONDS PUBLICS ET PRIVÉS COLLECTÉS POUR SOUTENIR CES RECHERCHES
- › 50 MILLIONS D'EUROS D'ÉCONOMISÉS POUR LES FILIÈRES ANIMALES, ET UNE COMPÉTITIVITÉ SAUVEGARDÉE
- › 100 MILLIARDS D'EUROS, MONTANT ESTIMÉ AU NIVEAU EUROPÉEN POUR LE COÛT ÉCONOMIQUE TOTAL DE L'ESB
- › 230 PERSONNES DANS LE MONDE ONT DÉVELOPPÉ UNE FORME VARIANTE DE LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB (vMCJ) SUITE À L'ESB DONT 27 EN FRANCE (SOURCE INSERM), 4 CAS SECONDAIRES LIÉS À LA TRANSFUSION SANGUINE OU L'UTILISATION DE PRODUITS DÉRIVÉS DU SANG
- › 1 TAUX TRÈS FAIBLE DE CAS CLINIQUES DE vMCJ MAIS 1 CAS ASYMPTOMATIQUE SUR 20 000 EN FRANCE CHEZ L'HOMME (1 SUR 2 000 AU ROYAUME-UNI)
- › 180 000 CAS D'ESB DÉCLARÉS PAR LE ROYAUME-UNI ENTRE 1987 ET 2007, SOIT 97 % DE TOUS LES CAS RAPPORTÉS DANS LE MONDE. (SOURCE OIE)
- › PLUS DE 150 CONTRIBUTIONS INRA À DES AVIS ÉMIS PAR LES INSTANCES DE SÉCURITÉ SANITAIRE FRANÇAISES, EUROPÉENNES OU INTERNATIONALES
- › 8 BREVETS INRA
- › PLUS DE 300 ARTICLES SCIENTIFIQUES INRA



UNE SÉLECTION DE RÉSULTATS MAJEURS PUBLIÉS DEPUIS 1999 :

› MARS 1999 / ÉTUDE DE LA SENSIBILITÉ GÉNÉTIQUE DES OVINS À LA TREMBLANTE

Une unité expérimentale ovine de l'Inra a été atteinte par une épidémie de tremblante en 1993. Ce troupeau contaminé a constitué dès lors un outil expérimental exceptionnel pour aborder dans de bonnes conditions l'étude de cette maladie et des conditions de son développement. Il a ainsi été utilisé pour étudier le déterminisme génétique de la sensibilité à la tremblante. L'effet majeur de la variabilité génétique de la protéine PrP normale (PrPc) sur la sensibilité des moutons à la tremblante est confirmé. Les chercheurs s'intéressent aujourd'hui au rôle éventuel d'autres gènes modulateurs sur la sensibilité aux ESST, par des études sur le mouton et sur la souris. Ces résultats ont été publiés en mars 1999 dans la revue *Archives of Virology*.

› MAI 2000 / PANORAMA DES ANTICORPS MONOCLONAUX OBTENUS PAR DIFFÉRENTES STRATÉGIES POUR LA DÉTECTION DE LA PROTÉINE PRP OVINE

Depuis 1996 une équipe de l'Inra a exploré divers modes d'obtention d'anticorps monoclonaux murins pour la caractérisation des différentes formes et conformations de la protéine PrP ovine et pour l'utilisation en recherche par les autres équipes de l'Inra. Les chercheurs disposent aujourd'hui d'une sélection d'environ quinze réactifs intéressants, outils de base pour toutes les études sur la tremblante. Ces résultats ont été publiés en mai 2000 dans la revue *European Journal of Biochemistry*.

› DÉCEMBRE 2000 / ACCUMULATION PRÉCOCE DE LA PROTÉINE PRP PATHOLOGIQUE (PRPSC) DANS LES TISSUS LYMPHOÏDES ET NERVEUX DU TUBE DIGESTIF D'AGNEAUX ATTEINTS DE TREMBLANTE NATURELLE

La voie d'infection naturelle par les agents des Encéphalopathies Spongiformes Subaiguës Transmissibles (ESST) et leur mode de dissémination chez l'hôte sont encore mal connus. On sait toutefois que le système immunitaire est impliqué dans les phases précoces de la pathogénie de ces maladies et que leur développement est contrôlé par le gène PrP, codant pour la protéine du prion. Une équipe de chercheurs de l'Inra a étudié l'accumulation de la protéine pathologique PrPsc dans les organes de moutons nés et élevés dans un troupeau naturellement atteint par la tremblante et appartenant à trois génotypes conférant des sensibilités différentes vis à vis de la tremblante : très sensible, faiblement sensible et résistant. Ils ont mis en évidence les étapes probables du développement de la maladie et les principales cibles cellulaires où se localise la PrPsc pendant la phase préclinique. Ces résultats ont été publiés en décembre 2000 dans la revue *Journal of General Virology*.

› MARS 2001 / ÉTUDIER LES MALADIES À PRIONS SUR DES CELLULES EN CULTURE : DE PREMIERS RÉSULTATS PROMETTEURS

Des chercheurs de l'Inra, de l'École nationale vétérinaire de Toulouse et du CNRS ont mis au point une lignée de cellules exprimant la protéine prion ovine et permettant d'étudier l'agent de la tremblante du mouton sans recourir à des animaux de laboratoire. Ce nouvel outil vient s'ajouter aux souris transgéniques surexprimant la protéine prion ovine obtenues à l'Inra, qui permettent de raccourcir le temps d'incubation chez la souris jusqu'à 2 mois après l'inoculation, contre au minimum 12 mois pour des souris conventionnelles. L'ensemble devrait faciliter l'étude des maladies à prions et permettre notamment de mieux comprendre le rôle des facteurs génétiques dans la transmission de la maladie. Ces résultats ont été publiés le 20 mars dans la revue *PNAS*.

› **JUILLET 2001 / DÉVELOPPEMENT DE SOURIS TRANSGÉNIQUES EXPRIMANT LA PROTÉINE PRP OVINE NORMALE (PRPC) COMME MODÈLE D'ÉTUDE *IN VIVO* DE LA TREMBLANTE ET AUTRES ESST**

Les chercheurs de l'Inra ont développé des lignées de souris transgéniques exprimant le gène de la PrPc ovine. Ces souris constituent un outil très prometteur pour l'étude de la tremblante : analyse de la variabilité des souches de tremblante, détection et étude de la propagation de l'agent infectieux, mise au point de cultures de cellules. Pour la plus sensible de ces lignées, les signes cliniques d'une ESST apparaissent de 2 à 8 mois, selon l'isolat, après inoculation de cerveau de mouton malade, soit un gain de temps d'environ un an par rapport aux études de transmission menées sur des souris classiques. Ces résultats ont été publiés en juillet 2001 dans la revue *Journal of Virology*.



© Shutterstock

› **MAI 2004 / MISE EN ÉVIDENCE D'UNE FAIBLE ACCUMULATION DE LA PROTÉINE PRION PATHOGÈNE (PRPSc) DANS LE MUSCLE DE MOUTONS ATTEINTS DE LA TREMBLANTE**

Les chercheurs de l'Inra, en collaboration avec le CEA, ont obtenu les résultats originaux suivants : la protéine prion pathogène (PrPsc) a pu être détectée dans différents muscles de moutons génétiquement sensibles en phase préclinique (incubation) et clinique de tremblante naturelle ou expérimentale (inoculation orale ou intracérébrale); au sein des muscles, les structures accumulant de la PrPsc ont été identifiées par immunohistochimie. Il s'agit de cellules musculaires spécialisées, abondamment innervées, qui renseignent l'organisme sur l'étirement musculaire et la position des muscles dans l'espace (fuseaux neuromusculaires); dans le modèle utilisé, les quantités de PrPsc détectées dans le tissu musculaire sont, pour une masse équivalente de tissu, 5000 fois inférieures à celles détectées dans l'encéphale ou les nœuds lymphatiques des ovins en phase clinique de la maladie. Ces résultats ont été publiés le 23 mai 2004 dans *Nature medicine*.

› **JUILLET 2004 / L'ARCHITECTURE DE LA PROTÉINE PRION PATHOLOGIQUE EXPÉRIMENTALEMENT DÉVOILÉE ET UN NOUVEAU TEST DE DÉTECTION DE L'ESB MIS AU POINT**

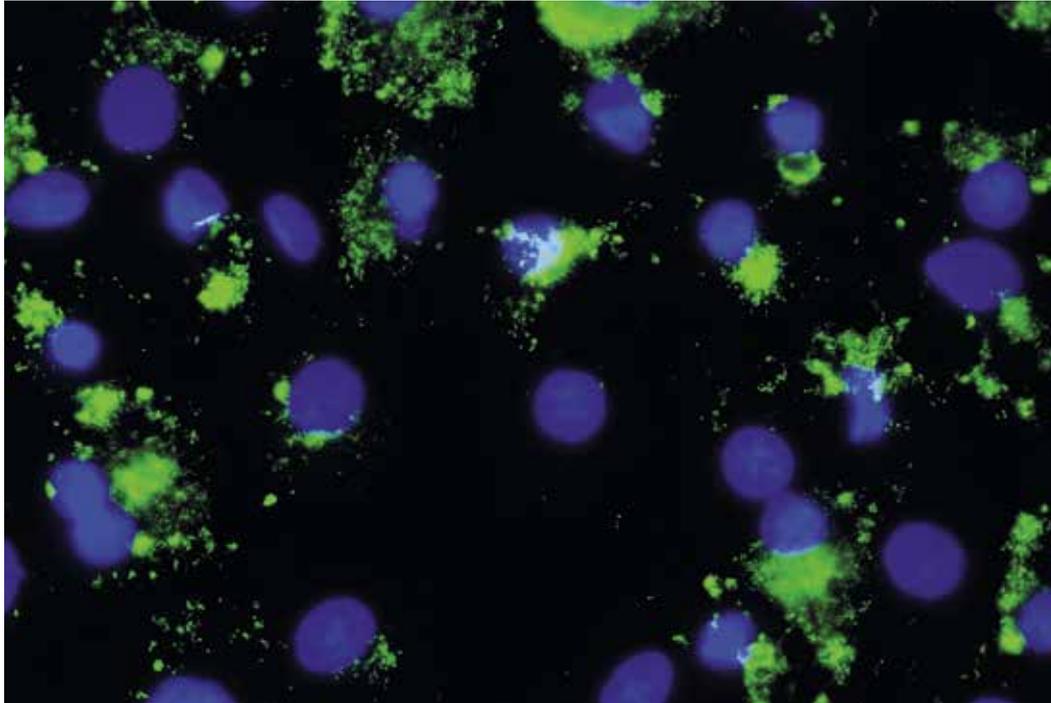
Grâce à un anticorps produit par l'Inra une première information expérimentale sur la structure tridimensionnelle de la protéine prion pathologique a été mise en évidence dans le cadre d'une collaboration Inra-CNRS. Ces nouveaux résultats montrent que la majeure partie de la protéine est conservée dans la forme pathologique par rapport à la forme normale et que seule une région restreinte de la molécule est affectée dans la forme pathologique. Cette région porte les mutations déterminant la sensibilité à la tremblante des ovins. Ces résultats ont été publiés dans *PNAS* le 13 juillet 2004. Le même anticorps a également permis la mise au point d'un nouveau test rapide de détection *post mortem* de la protéine prion grâce à un partenariat entre l'Inra et l'Institut Pourquier. Ce test français a été validé au plan européen pour la détection de l'ESB le 17 novembre 2004.

› **OCTOBRE 2005 / IDENTIFICATION D'UNE SOUCHE DE PRION ATYPIQUE QUI PEUT INFECTER DES OVINS RÉSISTANTS**

Une équipe de chercheurs de l'Inra a démontré l'existence d'une souche atypique de prion chez des ovins français. À partir de l'analyse d'échantillons et d'expériences sur des modèles de souris, les chercheurs ont pu déterminer que des moutons jusqu'ici considérés comme résistants à la tremblante pouvaient être naturellement infectés par cette souche de prion nouvellement identifiée. Le détail de ces résultats est publié dans la livraison de *PNAS Early Edition* de la semaine du 17 octobre 2005.

› **MARS 2008 / MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB : VERS UNE MEILLEURE CONNAISSANCE DE LA DIVERSITÉ DES AGENTS INFECTIEUX**

Des chercheurs de l'Inra, de l'Inserm, du CEA et du National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit (Royaume-Uni) ont identifié chez des patients atteints de la forme sporadique de maladie de Creutzfeldt-Jakob, 4 agents biochimiques distincts, en lien avec les différents types clinico-pathologiques décrits dans cette forme humaine de maladie à prion. Ils montrent également que chez des patients contaminés par transmission inter-humaine, les mêmes 4 agents sont identifiables. Ces résultats suggèrent que ces agents pourraient être associées à des souches distinctes de prion. Le détail de ces travaux est publié dans le numéro de *PLOS Pathogens* du 14 mars 2008.



Cellules infectées
par le prion marquées
en vert par un
fluorochrome.
© Inra

› **AVRIL 2010 / CHEZ UNE MÊME ESPÈCE ANIMALE, LE POUVOIR INFECTIEUX DU PRION VARIE SIGNIFICATIVEMENT EN FONCTION DE SON AGENCEMENT SPATIAL**

Pour la première fois, une équipe de chercheurs de l'Inra de Jouy-en-Josas montre que le pouvoir infectieux des particules de prion varie significativement en fonction de leur agencement spatial, propre à la souche infectante. Chez l'espèce animale étudiée par les chercheurs, le mouton, les particules de prion les plus infectieuses se sont révélées parfois être les plus petites, une propriété directement liée à cet agencement spatial. Ces résultats ouvrent la voie à de nouvelles recherches sur la compréhension de la dynamique de transmission et de propagation du prion pathologique chez l'hôte. L'ensemble de ces résultats a été publié dans la revue *PLoS Pathogens* datée du 15 avril 2010.

› **JANVIER 2012 / LE PRION, UN AGENT INFECTIEUX QUI SAIT SE FAIRE DISCRET**

Le prion est responsable chez les mammifères de la survenue des encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) ou maladies à prion qui induisent une dégénérescence du système nerveux central de l'hôte infecté. Une équipe de chercheurs de l'Inra montre que des transmissions entre espèces de prions peuvent contaminer le tissu lymphoïde (ensemble des organes produisant les cellules du système immunitaire : thymus, moelle, rate, ganglions lymphatiques) tout en épargnant le tissu nerveux de l'animal atteint. Ces résultats originaux ont fait l'objet d'une publication dans *Science* le 27 janvier 2012.

› **DÉCEMBRE 2013 / MALADIE DE CREUTZFELDT-JAKOB: LA TRANSMISSION PAR LE SANG S'AVÈRE POSSIBLE**

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est une maladie rare mais fatale chez l'homme. Pour la première fois, la présence d'infectiosité dans le sang de patients atteints par la forme sporadique et par le nouveau variant de la MCJ a été établie par des chercheurs de l'Inra et de l'École nationale vétérinaire de Toulouse, en collaboration avec des partenaires français et européens. Il est indispensable de prolonger ces investigations. Cependant, ces résultats établissent l'existence d'un danger de transmission de ces formes de MCJ par voie transfusionnelle et/ou par les médicaments dérivés du sang. Ces résultats sont publiés dans le journal *Emerging Infectious Diseases* le 11 décembre 2013.

› **DÉCEMBRE 2014 / LA TREMBLANTE DU MOUTON POURRAIT PASSER LA BARRIÈRE D'ESPÈCE**

Des chercheurs de l'Inra ont montré pour la première fois que l'agent pathogène responsable de la tremblante du mouton, une protéine prion, possède le potentiel nécessaire pour convertir la protéine prion naturellement présente chez l'homme dans sa forme saine et la rendre pathologique. Chez des souris modèles reproduisant la barrière d'espèce humaine, cet agent pathogène induit une maladie en tout point similaire à celle causée par les prions responsables de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Ces premiers résultats publiés dans *Nature Communications* le 16 décembre 2014, soulignent la nécessité de prendre en considération la possibilité de la transmission de cette maladie à l'Homme.

› **JUILLET 2016 / DES CHERCHEURS DE L'INRA ONT DÉVELOPPÉ UN SYSTÈME EFFICACE D'AMPLIFICATION *IN VITRO* DU PRION DE PLUSIEURS ESPÈCES ANIMALES**

Des chercheurs de l'Inra ont développé un système efficace d'amplification *in vitro* du prion de plusieurs espèces animales. Outre son intérêt pour répondre rapidement à des questions scientifiques, notamment les mécanismes moléculaires de la propagation du prion, cette technique constitue un pas vers la réduction de l'expérimentation animale dans ce domaine. Ces travaux sont publiés dans *Scientific Reports* le 7 juillet 2016.

› **JANVIER 2017 / UNE NOUVELLE PISTE POUR COMPRENDRE POURQUOI LA VIRULENCE DES SOUCHES DE PRIONS VARIE EN FONCTION DES CELLULES QU'ELLES INFECTENT**

Les prions sont sans doute les agents pathogènes les plus mystérieux du monde vivant. Dépourvus de matériel génétique, ils ne sont composés que d'une protéine qui, repliée de façon anormale, est capable de recruter d'autres protéines en leur transmettant cette conformation déviante. Les maladies à prions touchent particulièrement les ruminants : vaches, moutons, chèvres, cerfs. Mais ils sont aussi à l'origine de pathologies humaines telles que la maladie de Creutzfeldt-Jakob, le Kuru ou encore, l'insomnie fatale familiale. Ces résultats ont été publiés le 23 janvier 2017 dans la revue *Nature Communications*.

› **AVRIL 2007 / LA DIVERSITÉ DES DIFFÉRENTES STRUCTURES DES PRIONS EXPLIQUÉE**

La capacité de la protéine prion (PrP) à adopter des structures différentes (oligomères) est un indice de son rôle biologique ou pathologique. Certains de ces oligomères sont connus pour porter le caractère infectieux ou la toxicité des prions et ont été également trouvés au cours de la formation des plaques amyloïdes *in vitro*. Les chercheurs de l'Inra ont analysé les mécanismes de formation des oligomères de la PrP ovine (OvPrP); ils ont ainsi montré que trois oligomères distincts sont formés de façon indépendante et parallèle. Le mode de repliement de ces différents oligomères a été étudié par l'analyse de l'échange hydrogène/deutérium et l'introduction de liaisons disulfures. Ces expériences ont expliqué le changement de conformation des protéines, le type d'oligomères dépendant du site où l'expansion de la protéine OvPrP est amorcée. Ces données apportent un aperçu détaillé de la formation des oligomères de la PrP. Ces résultats ont été publiés dans la revue *PNAS* le 18 avril 2007.

› **SEPTEMBRE 2017 / PRION, DÉCOUVERTE D'UNE UNITÉ ÉLÉMENTAIRE NÉCESSAIRE ET SUFFISANTE POUR ASSURER SA PROPAGATION**

La propagation de prions de mammifères, constitués de protéines mais dépourvus d'acides nucléiques est loin d'avoir livré tous ses secrets. Pour la première fois, des chercheurs de l'Inra montrent qu'une unité élémentaire formée d'un trimère de protéines, est nécessaire et suffisante à la réplification de ces agents pathogènes. Ces résultats originaux sont publiés le 7 septembre 2017 dans la revue *Plos Pathogens*.

› **JUILLET 2018 / LA DROSOPHILE, UN NOUVEAU MODÈLE POUR ÉTUDIER LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES À PRIONS**

Comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires de l'infection par le prion représente un défi auquel se sont attachés des chercheurs de l'École nationale vétérinaire de Toulouse et de l'Inra et leurs collègues anglais. Ils viennent de franchir une étape importante, découvrant que des prions de mammifères sont capables de se propager chez un insecte, la mouche du vinaigre. Ces résultats ont été publiés dans la revue *Brain* le 8 juillet 2018.



Manech. ©Inra



© Inra

QUELQUES DATES :

- › 1996 : MARS : PREMIÈRE CRISE DE LA VACHE FOLLE
 - annonce par le premier ministre britannique de la suspicion d'un franchissement de la barrière d'espèce entre la vache et l'Homme
 - la France met en place un système d'identification pour connaître l'origine des viandes
 - la Commission européenne adopte un embargo total vis-à-vis des viandes bovines britanniques et dérivés
- › 1996 :
 - avril : abattages massifs de bovins britanniques au Royaume-Uni et en France
 - avril : annonce du premier décès en France consécutif à une contamination par l'ESB
 - juin : à la suite du rapport Dormont, le gouvernement français annonce l'intensification des recherches sur les ESB
 - juin : certaines parties du bœuf sont interdites à la vente : cervelle, moelle...
- › 1997 : PROPOSITION PAR L'INRA D'UNE STRATÉGIE GÉNÉTIQUE CONTRE LA TREMBLANTE OVINE, LE « PROGRAMME 64 » APPLIQUÉ AUX PYRÉNÉES ET ENSUITE ÉTENDU AU NIVEAU NATIONAL
- › 1999 : ARRÊTÉ MINISTÉRIEL POUR ABATTRE EN 6 MOIS TOUS LES ANIMAUX PORTEURS DE LA TREMBLANTE OVINE
- › 2000 : 2^e CRISE DE LA VACHE FOLLE : TRAÇABILITÉ ALIMENTAIRE
 - mars : mise en place d'un dépistage de la maladie de la vache folle chez les bovins en France
 - juin : renforcement de la surveillance épidémiologique dans l'Union européenne
 - faisant suite à la mise en vente de viande provenant d'animaux susceptibles d'être infectés par la tremblante, Carrefour rappelle les produits concernés
 - novembre 2000 : la France suspend l'utilisation de farines animales dans l'alimentation de tous les animaux d'élevage ou domestiques
- › 2000 : L'INRA MET AU POINT LE PREMIER MODÈLE D'ÉTUDE DU PRION IN VIVO POUR ÉTUDIER L'ESB ET LE FRANCHISSEMENT DE LA BARRIÈRE D'ESPÈCE
- › 2001 : 1^{er} CAS DE VACHE FOLLE IDENTIFIÉ AU JAPON
- › 2001 : PROGRAMME EUROPÉEN DE SURVEILLANCE DE LA TREMBLANTE OVINE SUR LE TERRAIN
- › 2002 : ASSOULISSEMENT DES MESURES D'ABATTAGE : DANS UN TROUPEAU, SEULS LES BOVINS NÉS AVANT LE 1^{ER} JANVIER 2002 SONT ÉLIMINÉS AINSI QUE LES DESCENDANTS DIRECTS DE L'ANIMAL ATTEINT (auparavant c'était tout le troupeau qui était sacrifié).
- › 2002 : ANIMALERIE EXPÉRIMENTALE À L'INRA VAL DE LOIRE POUR ÉTUDIER LES PRIONS
- › 2003 : 1^{er} CAS DE VACHE FOLLE DIAGNOSTIQUÉ AUX ÉTATS-UNIS
- › 2003-2004 : RISQUE AVÉRÉ DE TRANSMISSION DU PRION PAR TRANSFUSION SANGUINE ET MISE EN ŒUVRE DE MESURES DE DÉCONTAMINATION
- › 2004 : LE TEST RAPIDE INRA-POURQUIER DE DÉTECTION POST-MORTEM DU PRION EST VALIDÉ AU PLAN EUROPÉEN POUR DÉTECTER L'ESB
- › 2008 : L'ALLÈLE DE SENSIBILITÉ À LA TREMBLANTE OVINE EST PRÉSENT DANS SEULEMENT 0,2% DU CHEPTEL FRANÇAIS
- › 2011 : BREVET INRA SUR DES MOLÉCULES À VISÉES THÉRAPEUTIQUES
- › 2011 : BREVET INRA SUR UN TEST DE DÉTECTION SANGUINE BASÉ SUR L'ANALYSE DES LEUCOCYTES QU'UTILISENT LES PRIONS POUR VOYAGER VIA LE SANG
- › 2013 : LES CHERCHEURS INRA CONFIRMENT QUE, POUR LA MALADIE DE CREUTZFELDT-JACOB, LA CONTAMINATION PAR LE SANG S'AVÈRE POSSIBLE
- › 2017 : PRIX A KASTLER REMIS À UNE ÉQUIPE INRA POUR UNE TECHNIQUE D'AMPLIFICATION IN VITRO DES PRIONS PERMETTANT DE RÉDUIRE L'UTILISATION D'ANIMAUX DANS LES RECHERCHES.

LA VOIE DE L'ÉCO



Christophe Gouel

PRIX ESPOIR SCIENTIFIQUE 2018

Caractéristiques du bon fonctionnement des marchés agricoles, les fluctuations des prix, lorsqu'elles deviennent importantes et imprévisibles, ne sont pas sans compromettre la sécurité alimentaire. Un enjeu global complexe que Christophe Gouel, jeune économiste spécialiste du commerce mondial, explore depuis plusieurs années avec brio. Il reçoit le Laurier Espoir scientifique 2018 de l'Inra.

Blé, riz, maïs soja... autant de denrées alimentaires dont les prix peuvent varier de façon importante et sans préavis, ou presque, sur les marchés agricoles mondiaux. La volatilité et plus encore les politiques de stabilisation des prix, Christophe Gouel, chargé de recherche dans l'unité Économie publique (EcoPub) du centre Inra Île-de-France - Versailles-Grignon, s'y intéresse depuis longtemps, acquérant au fil des ans une expertise que récompense aujourd'hui le Laurier Espoir scientifique 2018.

DES POLITIQUES DE STABILISATION DES PRIX DES DENRÉES ALIMENTAIRES...

Discret, réservé, Christophe se livre à voix feutrée. Son intérêt pour l'économie éclot au cours de ses études à l'École normale supérieure de Cachan. Il développe ensuite son goût pour les questions agricoles, travaillant sur la question de la volatilité des prix agricoles dans un contexte où les marchés agricoles mondiaux, stables, doivent composer avec des politiques qui changent. Ce qui était un sujet prémonitoire devient réalité. En 2007-2008, le monde est secoué par une crise alimentaire alors que C. Gouel débute sa thèse de doctorat sur la dynamique des prix agricoles.

Christophe analyse alors les politiques de stabilisation des prix des denrées alimentaires, comparant sur fond de modélisation économique, les instruments de politique mis en œuvre (stockage public, taxes à l'importation et à l'exportation, aides aux consommateurs pauvres...). Il montre comment les politiques de stockage public pourraient être ajustées pour être plus efficaces et pourraient être utilement associées avec des politiques commerciales. Il souligne aussi les problèmes de coordination internationale inhérents à ces politiques : une combinaison de politiques qui améliore la situation d'un pays peut fortement nuire à ses partenaires commerciaux en augmentant la volatilité des prix auxquels ils doivent faire face. Ces effets négatifs sur les partenaires sont au cœur de certaines négociations difficiles à l'Organisation mondiale du commerce et les travaux de Christophe éclairent les raisons de ces blocages. Quelques mois plus tard, au cours de son post-doc, il va appliquer ses outils à des études de cas, cherchant à évaluer la combinaison de politiques alternatives en vue d'améliorer la sécurité alimentaire des pays d'Afrique du Nord, du Moyen-Orient et d'Asie du sud.



Soucieux de partager avec le plus grand nombre, C. Gouel aura à cœur de mettre à la disposition de la communauté scientifique, sous forme de logiciel libre, les programmes qui permettent de résoudre les modèles développés au cours de son travail.

« Quand on s'intéresse à l'économie agricole, impossible de ne pas penser à l'Inra ».

Recruté en 2012 en qualité de Chargé de recherche dans l'UMR EcoPub, C. Gouel s'y sent depuis comme un poisson dans l'eau, évoquant avec enthousiasme la dynamique d'un collectif institutionnel auquel il est fier d'appartenir, la grande liberté académique et les moyens dont il jouit pour travailler, sans oublier la confiance – dont il se sent redevable – que lui ont accordée ceux qui le guidèrent dans ses débuts et qui, depuis, sont devenus des collègues, Jean-Christophe Bureau, Sébastien Jean ou encore Jean-Marc Bourgeon.

... À LA SÉCURITÉ ALIMENTAIRE MONDIALE

Si Christophe poursuit son travail sur les politiques de stabilisation des prix, cherchant notamment à comprendre les causes des variations des prix des denrées alimentaires sur les marchés mondiaux, il inscrit désormais ses travaux dans des perspectives plus larges. Il se concentre dès lors sur l'impact des changements (changement climatique, transitions nutritionnelle et démographique...) sur la sécurité alimentaire mondiale, croisant là les thématiques du métaprogramme « Transitions pour la sécurité alimentaire mondiale » (GloFoods) piloté par l'Inra et le Cirad.

Début 2017, il s'envole pour les États-Unis où, durant 18 mois, il va tirer profit de la grande expérience de l'Institut international de recherche sur les politiques alimentaires (IFPRI) sur les questions de sécurité alimentaire mondiale pour s'intéresser au rôle du commerce international dans l'adaptation au changement climatique, à savoir dans quelle mesure le commerce international limite les pertes économiques liées à la réduction des rendements en permettant une réorganisation des productions agricoles à l'échelle mondiale.

C'est sur les routes des States, alors qu'il profitait de quelques moments libres en famille, qu'il a décroché son téléphone pour apprendre de la voix de Philippe Mauguin, PDG de l'Inra, qu'il était sélectionné pour recevoir un Laurier Espoir scientifique. Un *roadtrip* dont il se souviendra longtemps.

ET APRÈS ? Aujourd'hui, C. Gouel envisage son futur avec sérénité : un soupçon de volatilité des prix et deux pincées de sécurité alimentaire mondiale tandis qu'il s'ouvre à d'autres disciplines au gré de ses collaborations – agronomie, physique, élevage et toujours économie... – et des projets qu'il développe notamment dans le cadre de l'Institut de convergence CLand.

Cérémonie des Lauriers, perspectives renouvelées et projets qui débutent. Christophe Gouel pense avec nostalgie à la petite pause qu'il s'est accordée courant octobre : un peu d'escalade dans le Sud de la France, le temps de satisfaire une passion qu'il partage depuis longtemps en famille même s'il dit être « un éternel débutant ».

38 ans, marié, deux enfants

Depuis 2012, Chargé de recherche, Inra
2011-2012, Consultant, Banque mondiale (USA)
2008-2016, Chercheur associé, Centre d'études prospectives et d'informations internationales (CEPII)
2006-2008, Économiste, CEPII

2016 Habilitation à diriger les recherches (Univ. Paris 1 Panthéon-Sorbonne)
2011 Doctorat en économie (École polytechnique)
2006 École nationale du génie rural, des eaux et des forêts
2004 Master, Économie de l'environnement (Univ. Paris Ouest)

2015 Prix de l'Association européenne des économistes agricoles pour l'article : Gouel C. and Jean S. (2015) Optimal food price stabilization in a small open developing country. World Bank Economic Review 29, 72.

LA VOLATILITÉ DES PRIX AGRICOLES

Ses travaux sur la volatilité des prix des matières premières agricoles se sont organisés autour de trois thèmes :

- › L'étude des politiques de stabilisations des prix alimentaires, sujet d'une grande actualité en 2008, au moment de son travail de thèse ;
- › L'étude des causes de la volatilité des prix agricoles ;
- › Et plus récemment le rôle des chocs informationnels dans la dynamique des prix.

LA SÉCURITÉ ALIMENTAIRE MONDIALE

Christophe Gouel développe aujourd'hui un nouveau champ de spécialisation autour des questions de sécurité alimentaire mondiale, entendue au sens des questions d'équilibre de long terme des marchés agricoles mondiaux. Cette thématique s'inscrit dans les priorités de l'Inra, celle de l'ambition globale d'atteindre la sécurité alimentaire dans un contexte de transitions et de changements planétaires décrite dans le document d'orientation 2016-2025, et la mise en place du métaprogramme « Transitions pour la sécurité alimentaire mondiale » (GloFoods) qui a pour objectif de mobiliser les forces scientifiques pluridisciplinaires de l'Inra et du Cirad pour contribuer à éclairer les différentes dimensions de la sécurité alimentaire.

Un premier travail porte sur la transition nutritionnelle et la future demande alimentaire mondiale. Christophe Gouel propose une alternative aux projections des marchés agricoles mondiaux proposées par la FAO en essayant de capturer les évolutions de la demande alimentaire mondiale par un système de demande basé sur la théorie économique. Pour cela, il s'appuie sur les travaux relatifs à la transition nutritionnelle qui identifient des régularités dans l'évolution des régimes alimentaires avec le revenu. Sur la base de ces régularités, les régimes alimentaires des pays riches sont utilisés pour prédire les consommations futures des pays qui sont aujourd'hui pauvres. Ainsi, le modèle proposé est capable de reproduire les principaux faits identifiés, comme l'augmentation de la demande de calories avec le revenu, la diminution de la consommation de féculents au-delà d'un certain niveau de revenu, la diversification des régimes alimentaires vers une alimentation plus riche en sucre, graisses et produits d'origine animale. Ce modèle est ensuite utilisé pour projeter la demande alimentaire en 2050 selon différents scénarios de croissance.

Un second axe de travail dans le cadre de cette nouvelle thématique de recherche concerne le rôle du commerce international dans l'adaptation au changement climatique et comment il peut être comparé au rôle des changements d'assolement. Christophe Gouel propose un nouveau modèle intégrant le secteur de l'élevage et les prairies afin de prendre en compte la majorité des usages des sols pour l'agriculture ainsi que des cultures additionnelles. Des premiers résultats inédits montrent que même si le rôle des ajustements du commerce international est plus faible que celui des changements d'assolement, il est crucial et les pertes de bien-être seraient près de deux fois plus importantes sans ajustement du commerce.

RETOUR SUR LES RECHERCHES CONCERNANT LES POLITIQUES DE STABILISATION DES PRIX ALIMENTAIRES

UN CONTEXTE DE RETOUR DES POLITIQUES DE STABILISATION

Sous l'effet conjoint d'une pression domestique du fait de leur coût fiscal et d'une pression internationale du fait de leurs effets sur les partenaires étrangers, les politiques de stabilisation des prix agricoles ont quasiment disparu des pays développés, remplacées par des paiements directs découplés (Europe) ou des paiements contra-cycliques (États-Unis). Ce changement correspondait aussi aux recommandations des organisations internationales de limiter les politiques affectant les prix pour privilégier des interventions moins distorsives. Mais le débat sur ces politiques n'a pas disparu pour autant. Les crises du lait et de l'élevage le raniment dans les pays développés alors que la flambée des prix de 2007-2008 l'a attisé dans les pays pauvres. Il est d'ailleurs notable que, lors de la crise alimentaire récente, les pays qui ont le mieux protégé leurs populations pauvres des prix mondiaux élevés sont des pays très interventionnistes sur les marchés de base comme la Chine et l'Inde. Les recherches de Christophe Gouel visent à mieux comprendre ces politiques : quelles sont leurs justifications ? Quelle est la forme de l'intervention publique et comment peut-elle être améliorée ? Quels sont leurs effets ? Comment les discipliner lorsqu'elles ont des effets externes ?

UNE DYNAMIQUE DES PRIX OPTIMALE ?

Une question cruciale est de savoir ce qui pourrait justifier l'intervention publique en relation avec le niveau des prix alimentaires. Dans une perspective d'économie publique, il s'agit donc d'identifier les imperfections de marché qui pourraient appeler à l'intervention de l'État dans ce domaine. Ces dernières décennies, le consensus académique a privilégié l'hypothèse que la volatilité des prix des matières premières était une réaction normale d'un marché soumis à de nombreux chocs et où la demande ne réagit que peu aux prix.

Cette optimalité ne condamne pas pour autant l'intérêt des politiques de stabilisation. Même si les prix reflètent correctement la rareté sur le marché, il n'en reste pas moins que la volatilité des prix qui en résulte peut être trop élevée par rapport à la capacité des agents à gérer le risque. Dans les pays pauvres, où la part de l'alimentation dans le budget des ménages est élevée, les instruments de gestion des risques (épargne, crédit, assurance...) sont très probablement incomplets. Il en va sûrement aussi de même pour les agriculteurs qui peuvent manquer d'outils pour gérer les risques auxquels ils font face. Cette situation où les marchés permettant de gérer le risque sont incomplets peut justifier une intervention publique et elle correspond aux interventions recommandées par les organisations internationales : éviter d'intervenir sur les prix et développer les filets de sécurité sociaux, les instruments de gestion des risques (marchés à termes, assurances).

Cependant, dans ce contexte, les interventions sur les prix par des politiques de stockage ou des politiques commerciales peuvent être vues comme des interventions de second rang. Elles ne ciblent pas les problèmes sous-jacents mais peuvent néanmoins améliorer le bien-être. C'est l'approche que Christophe Gouel a adoptée dans ses travaux.

DES INTERVENTIONS COMPLEXES

Dans le contexte de marchés du risque incomplets évoqué précédemment, il est possible de proposer des politiques de stabilisation des prix permettant d'atteindre un optimum de second rang, même si des politiques plus ciblées seraient en réalité plus efficaces. L'élaboration théorique de telles politiques était un des objets du travail doctoral de Christophe Gouel.

Avant de nous intéresser au cas plus général, et plus pertinent, des politiques en économie ouverte, il est important de comprendre l'effet d'une politique optimale de stabilisation des prix (via le stockage public) en économie fermée, sans commerce international. Un résultat crucial est qu'une politique optimale de stockage public tend à évincer complètement les stockeurs privés puisqu'elle réduit la volatilité des prix en dessous du niveau où il est profitable de spéculer en stockant. Puisque cette politique épuise toutes les opportunités de profit des stockeurs privés, ceux-ci se retirent du marché. Cela implique qu'une politique optimale de stockage public ne consiste pas seulement à faire du stockage additionnel aux acteurs privés, elle doit aussi assurer tout ce qui relevait précédemment du privé.



Inde. © Inra

En économie ouverte, ces interventions pour stabiliser les prix alimentaires deviennent beaucoup plus complexes du fait de la nécessité de coordonner la politique de stockage avec la politique commerciale, afin d'éviter que la politique de stockage ne bénéficie principalement au reste du monde. Il faut tout d'abord noter que l'usage d'une politique de stockage en économie ouverte ne fait sens que dans des circonstances très particulières : pour des pays proches de l'autosuffisance, ni systématiquement importateurs, ni systématiquement exportateurs. Dans un pays importateur ou exportateur, une politique commerciale contra-cyclique suffit à stabiliser les prix domestiques, une politique de stockage n'ayant que peu d'intérêt en dehors des risques d'approvisionnement physique, qui sont relativement faibles si l'on exclut le marché du riz du fait de son étroitesse et le Moyen-Orient du fait des conflits.

Dans une économie proche de l'autosuffisance, qui oscille entre importations, exportations, et autarcie en fonction des chocs, les règles optimales d'intervention sont fonction d'au moins deux variables : la disponibilité domestique et le prix mondial.

La grande complexité des règles de politiques optimales va rendre leur mise en œuvre difficile ainsi que leur communication aux agents privés, alors même que la coordination avec les agents privés est souvent cruciale pour atteindre les effets attendus.

Il est donc important de savoir s'il est possible d'atteindre des gains de bien-être similaires avec des règles d'interventions plus simples. Christophe Gouel s'est intéressé à la détermination de règles simples optimales. Le type de règle est donné, mais ses paramètres (prix d'intervention, niveau de subvention) sont déterminés pour maximiser le bien-être. Pour le stockage, les règles simples les plus communément considérées sont les bandes de prix : la défense d'un prix plancher et d'un prix plafond par des ajustements de stocks publics. En économie fermée, les bandes de prix ont des performances très mitigées, peuvent stabiliser les prix, mais requièrent une bonne coopération des stockeurs privés et sont très peu robustes à des changements d'environnement. De plus, les bandes de prix sont peu susceptibles de bien fonctionner en économie ouverte. C'est pourquoi C. Gouel privilégie comme règle une simple subvention constante au stockage privé. Cette règle a de nombreux avantages : elle n'implique aucun stockage public ; elle est très performante en économie fermée et ouverte ; et elle utilise le fait que les règles optimales amènent en fait à des comportements de stockage très similaires à ceux de libre-échange mais avec des niveaux plus élevés. Il suffit donc d'encourager les stockeurs privés à stocker plus pour que leur comportement se rapproche de l'optimum. Pour la politique commerciale, il considère comme règle simple une règle qui consiste à faire varier le tarif douanier de manière contra-cyclique au prix mondial. Cela limite la volatilité importée du marché mondial tout en n'essayant pas d'exporter la volatilité domestique comme le ferait une règle contra-cyclique au prix domestique.

Ses travaux montrent qu'en économie ouverte ou fermée les règles simples permettent d'atteindre la majorité des gains de bien-être des politiques optimales plus complexes. Ce cadre théorique a ensuite été appliqué à deux politiques régionales : le cas des pays du Moyen-Orient et d'Afrique du Nord et celui de l'Inde.

La théorie économique mobilisée dans ces travaux peut aider à comprendre comment les politiques de stabilisation peuvent être construites au mieux, mais l'étude des politiques effectivement mises en œuvre par le passé montre des résultats beaucoup moins encourageants. Les politiques de stockage tendent à être relativement coûteuses, inefficaces et capturées par les lobbies. Les politiques commerciales ont montré plus de capacité à stabiliser les marchés domestiques, mais certains contre-exemples existent, en particulier en Afrique. On ne peut donc pas exclure que dans de nombreuses situations la hiérarchie des politiques sur le plan du bien-être ait été la suivante : politique effectivement réalisée < libre-échange < politique optimale. C'est d'ailleurs ce que trouve C. Gouel dans son analyse des politiques appliquées en Inde.

UNE DIFFICILE COORDINATION INTERNATIONALE

Malgré leurs défauts, les politiques de stabilisation des prix alimentaires peuvent faire sens du point de vue des pays les mettant en œuvre, mais elles peuvent aussi avoir des effets négatifs pour le reste du monde. C'est en particulier le cas des politiques commerciales contra-cycliques proposées comme optimales. Lorsque chaque pays ajuste sa politique commerciale en opposition aux mouvements du prix mondial pour maintenir stable son prix domestique, cela tend à augmenter la volatilité du prix mondial et donc à rendre inefficaces les ajustements individuels des pays puisqu'ils se compensent les uns les autres. Du fait de la généralisation de ces politiques, on peut dire qu'une part significative de la volatilité des prix mondiaux est en fait expliquée par ces ajustements contra-cycliques. Parmi ceux-ci, les restrictions aux exportations ont été montrées du doigt comme ayant fortement contribué à la flambée des prix agricoles en 2007-2008 et comme ayant accentué les difficultés de pays importateurs déjà fragiles. Se pose donc la question de la manière de discipliner l'usage des politiques commerciales contracycliques afin de limiter la volatilité des prix mondiaux et d'augmenter la confiance dans le marché mondial des pays importateurs, qui autrement seraient tentés d'adopter des politiques coûteuses d'autosuffisance ou de stockage.

Que des politiques profitables du point de vue d'un pays soient nuisibles pour le reste du monde est un problème très standard en économie du commerce international et c'est précisément la justification de l'existence de l'OMC : fournir un cadre de négociation permettant la coordination sur des politiques plus coopératives. Le cadre théorique justifiant habituellement la possibilité de politiques commerciales coopératives est l'existence de gains à la coopération et la menace de représailles commerciales dans le cas où un pays dévierait de la coopération. Dans ses travaux, C. Gouel a adopté ce cadre pour analyser la question de potentielles disciplines concernant les politiques commerciales contra-cycliques, dont les taxes aux exportations.

Il considère que les politiques commerciales sont motivées par la manipulation des termes de l'échange, mais aussi par le désir de stabiliser les prix domestiques. Lorsque les politiques commerciales servent à stabiliser les prix domestiques, elles varient avec le prix mondial, un fait stylisé bien établi. Ces politiques commerciales contra-cycliques, lorsqu'elles sont appliquées par de nombreux pays, amplifient la volatilité du prix mondial et, dans certaines zones, sont inefficaces du fait qu'elles se compensent. L'équilibre résultant des politiques décidées par chaque pays individuellement est sous-optimal et des politiques moins interventionnistes amélioreraient la situation globale.

En prenant en compte les coûts répétés d'une telle situation non-coopérative, les pays peuvent se coordonner sur un équilibre coopératif. Mais le modèle de Christophe Gouel montre que pour que la coopération soit possible, il faut autoriser des déviations par rapport au libre-échange dès lors que les chocs sur les marchés sont importants. Un des résultats originaux est que du fait de l'asymétrie des prix mondiaux, plus concentrés dans des prix bas que dans des prix hauts mais avec des flambées des prix occasionnelles et beaucoup plus importantes que les chutes de prix, la tentation de dévier de la coopération est occasionnellement plus forte pour un exportateur que pour un importateur. Du fait des incitations auxquelles font face les décideurs dans les pays exportateurs, il est donc plus difficile de négocier des disciplines sur les restrictions aux exportations que sur les droits de douane à l'importation. Ce résultat explique l'impossibilité de trouver un accord à l'OMC dans lequel les pays exportateurs s'engageraient à maintenir leurs exportations en cas de flambées des prix.



LE RÔLE DE L'INFORMATION DANS LA DYNAMIQUE DES PRIX

Les arrivées de nouvelles informations sont au cœur de l'explication de la dynamique des prix des actifs financiers, et les matières premières ne font pas exception. Mais, curieusement, cet aspect est négligé dans les explications théoriques usuelles de la volatilité des prix où on considère que le principal choc, la production, est connu à la récolte mais pas avant. En réalité, la taille d'une récolte est connue avant sa réalisation avec une précision qui diminue plus on s'éloigne dans le temps. Cette connaissance a des conséquences importantes, car elle permet à tous les acteurs économiques de se préparer avant la récolte. Par exemple, en cas de mauvaise récolte annoncée, le déstockage peut diminuer immédiatement et éviter une flambée des prix à la récolte. Il y a des bénéfices à avoir des prévisions de récoltes, mais aussi des coûts liés à leur élaboration, souvent à la charge d'organismes publics.

Dans un travail financé par le métaprogramme Inra-Cirad GloFoodS, Christophe Gouel s'est attaché à comprendre quels étaient les effets de ces informations de récolte ainsi que de chiffrer leurs bénéfices économiques. Pour cela, il a développé un modèle à pas de temps mensuel combinant dynamiques intra-annuelles et interannuelles. Une fois la culture plantée, pendant la période de croissance, des chocs productifs se succèdent et définissent mois après mois la récolte à venir. Ce modèle est appliqué au cas du marché mondial du soja. Le soja présente l'avantage d'une grande concentration avec la grande majorité de la production mondiale qui est récoltée dans 3 pays, Argentine, Brésil et États-Unis. Cette concentration permet de représenter un calendrier cultural simplifié où plantations et récoltes se suivent dans les deux hémisphères.

Une fois calibré sur les prévisions mensuelles de récoltes du département agricole américain (USDA), ce modèle fournit de nombreux résultats. Il montre que l'existence de prévisions saisonnières de récolte redistribue la volatilité des prix du mois de récolte vers les mois précédant la récolte. La volatilité des prix moyenne ne diminue pas, mais la fréquence des prix élevés diminue car les stockeurs sont plus en mesure d'ajuster leurs stocks en fonction des conditions anticipées. Ces informations augmentent le bien-être à hauteur de 2% des coûts de stockage. Ce travail montre qu'il y a une alternative aux politiques de stabilisation des prix alimentaires : fournir une information de marché de qualité permet une meilleure allocation des ressources et de diminuer la fréquence des pics de prix.

RÉFÉRENCES

- › Gouel C. and Guimbard H. (2018) Nutrition Transition and the Structure of Global Food Demand. *American Journal of Agricultural Economics*. Published: 19 June 2018, <https://doi.org/10.1093/ajae/aay030>
- › Gouel C. and Legrand N. (2017) Estimating the Competitive Storage Model with Trending Commodity Prices. *Journal of Applied Econometrics*, 32, 744.
- › Gouel C. (2016) Trade Policy Coordination and Food Price Volatility. *American Journal of Agricultural Economics*, 98, 1018.
- › Gouel C. et al. (2016) Managing Food Price Volatility in a Large Open Country: The Case of Wheat in India. *Oxford Economic Papers*, 68, 811.

VOIR AUSSI

- › Instabilité des prix alimentaires : quelles politiques de stabilisation dans les pays pauvres ? <http://www.versailles-grignon.inra.fr/Toutes-les-actualites/201410-Prix-alimentaires>
- › Des chercheurs SAE2 distingués au congrès de l'EAAE : <http://www.sae2.inra.fr/Toutes-les-actualites/Chercheurs-SAE2-distingues-au-Congres-de-l-EAAE>
- › Thèse - <https://pastel.archives-ouvertes.fr/pastel-00584922/>
- › FoodSecure - <http://www.foodsecure.eu/>

LA MÉCANIQUE DES FLEURS



Abdelhafid Bendahmane

DÉFI SCIENTIFIQUE 2018

Melon, concombre, tomate ou pois... Abdelhafid Bendahmane a trouvé là ses objets de recherche. Entre déterminisme du sexe et sélection variétale, il y avait un pas qu'il a franchi avec audace et stratégie combinant avec succès génomique et post-génomique. Il reçoit le Laurier Défi scientifique 2018.

Le laboratoire d'Abdelhafid Bendahmane, directeur de recherche au sein de l'Institut des Sciences des Plantes de Paris Saclay (IPS2) du Centre Inra Ile-de-France - Versailles-Grignon, tient à la fois du jardin extraordinaire et d'une toile de Giuseppe Arcimboldo. Dans cet univers dédié aux plantes d'intérêt agronomique, où les jeunes pousses de demain côtoient les chercheurs confirmés, où les techniques les plus performantes sont au service d'une recherche de pointe, A. Bendahmane a construit une expertise internationale en matière de génomique, recherche translationnelle et sélection des plantes. Retour sur la carrière d'un risque-tout qui conjugue avec brio recherche fondamentale et appliquée et reçoit aujourd'hui le Laurier Défi scientifique de l'Inra.

C'est avec un enthousiasme enjoué qu'A. Bendahmane évoque son parcours.

Les premières années de sa carrière, il les consacre aux relations plantes/pathogènes dans différents laboratoires européens. En 1999, il rejoint l'Inra où il développe des projets de recherche translationnelle, cherchant à faire le lien entre recherche fondamentale et recherche finalisée, au sein de l'unité de recherche en Génomique végétale (aujourd'hui partie prenante d'IPS2), nouvellement créée et dirigée par Michel Caboche, « un visionnaire qui a influencé toute la recherche sur la génomique des plantes en France ».

OSER ET SAVOIR CONVAINCRE

Très vite, A. Bendahmane va jeter son dévolu sur les plantes d'intérêt agronomique et le matériel génétique que l'Inra a créé dans ce domaine, désireux de lui donner plus de valeur. Dans cette aventure, fort du soutien de sa hiérarchie, il travaillera d'arrache-pied, établissant une plateforme de génomique fonctionnelle dédiée à l'analyse génomique, sélectionnant avec ses collègues de nombreux gènes d'intérêt agronomique et nouant de multiples collaborations qui lui permettront de cloner et d'identifier ces gènes.

Alors que la génomique bat son plein, il choisit d'aller plus loin et s'engage dans la voie de la post-génomique. Il fait alors le pari d'accélérer ce qu'il considère comme un goulet d'étranglement en biologie végétale : valider chez les plantes les concepts issus des données de l'analyse de leurs génomes. À la faveur de projets de grande ampleur, il va créer d'importantes collections de mutants - ce sont plus de 500 gènes d'intérêt



agronomique qui seront analysés et des milliers d'allèles qui seront identifiés et phénotypés dont plusieurs seront mis à disposition de la filière et des laboratoires de recherche de France et du monde entier.

Au fil des années, ce qui était une stratégie audacieuse devient une réussite d'équipe dont le succès tient en quelques chiffres : plus de 20 gènes d'intérêt agronomique clonés et identifiés dont des gènes de résistance aux maladies ou impliqués dans le développement de la plante ; quelques 80 publications et huit brevets.

AU ROYAUME DES CUCURBITACÉES

Un contact avec Michel Pitrat et Catherine Dogimont (Inra Provence-Alpes Côte d'Azur) va se révéler déterminant. Il conduit au clonage des gènes de détermination sexuelle du melon et à la mise en évidence d'un mécanisme sous-jacent jusqu'à lors inconnu chez les Cucurbitacées. Cette découverte, qui permet d'envisager de produire plus de plantes femelles, à l'origine de la formation des fruits, et donc d'améliorer les rendements, va se révéler essentielle dans le domaine de la sélection variétale. Elle conforte la position leader d'A. Bendahmane et son équipe dans le domaine de la détermination du sexe des plantes et du développement des fleurs et leur vaut de recevoir une bourse ERC (2013).

A. Bendahmane et son équipe vont poursuivre leurs travaux, désireux de transférer les connaissances acquises sur des Cucurbitacées européennes à des espèces largement consommées dans certains pays d'Asie mais éloignées jusque-là des moyens modernes de sélection variétales (calebasse, parwal...).

Aujourd'hui, celui dont on dit qu'il est « sans aucun doute l'un des chercheurs les plus créatifs dans le domaine de la science végétale » reçoit, avec la modestie qui le caractérise, le Laurier Inra du Défi scientifique. On évoque ses compétences scientifiques exceptionnelles, sa motivation à transformer ses résultats académiques en innovation pour l'agriculture et ses capacités à sceller des collaborations avec des partenaires académiques et socio-économiques, lui dédie ce Laurier à son équipe, à tous ceux qui ont écrit une partie de l'histoire, ou qui sont en train d'écrire la suite, saluant au passage ceux qui ont cru en lui et l'ont suivi dans l'aventure.

ET APRÈS ? Demain, A. Bendahmane y est déjà ou presque : formation des jeunes chercheurs venus de tous les coins du monde auxquels il a envie de communiquer tant ses valeurs que son ambition, valorisation des outils de génomique et post-génomique développés jusque-là dans d'autres domaines de la biologie végétale, prise en compte des transitions majeures qui animent notre monde et des enjeux auxquels est confrontée l'agriculture (changement climatique, sécurité alimentaire). Encore bien des points à explorer à l'image des activités qu'il a déployées toutes ces années et de sa passion pour la mécanique automobile : aller, encore et toujours, jusqu'au bout du travail.

52 ans, marié, trois enfants

Depuis 2015 : Directeur adjoint de l'Institut des Sciences des Plantes de Paris Saclay (IPS2)

Responsable de l'équipe « Développement des fleurs et des carpelles » - IPS2

2005 : Directeur de recherches, Inra

1999 : Chargé de recherche, Inra

1997-1999 : Chercheur associé, The Sainsbury Laboratory, Norwich (GB)

1996 : Doctorat Biologie des plantes, Univ. East Anglia, Norwich (GB)

1991 : DEA Phytopathologie végétale, Univ. Paris XI

Prix La Recherche (2016), Prix Georges Morel, Académie des Sciences (2014), Bourse Advanced Grant, Conseil européen de la recherche (2013), Prix Vilmorin et Cie (2012), Prix du Conseil indien de la recherche agricole (2009)

DES RÉSULTATS SCIENTIFIQUES MAJEURS

LA SEXUALITÉ DES CUCURBITACÉES DÉVOILÉE

Comment, sur une même plante, des fleurs mâles et des fleurs femelles parviennent-elles à coexister ? En étudiant le melon et le concombre, des chercheurs de l'Inra révèlent des mécanismes génétiques de détermination du sexe chez les plantes jusque-là inconnus. Publiés dans *Science* en 2008 et 2015 puis dans *Journal Epigenetics & Chromatin* en 2017, leurs travaux revêtent un intérêt agronomique important en termes de sélection et de production des plantes cultivées.

La grande majorité des végétaux sont hermaphrodites, c'est-à-dire que leurs fleurs renferment à la fois des organes mâles et femelles. Cependant, certaines espèces ont des fleurs de sexe séparé, soit sur la même plante, soit sur des plantes différentes qui sont donc des espèces modèles pour l'étude du déterminisme sexuel chez les plantes. C'est le cas de la famille des Cucurbitacées qui rassemble entre autre pastèque, melon, concombre, courgette...

Chez le melon et le concombre, la plupart des variétés cultivées sont principalement monoïques (présence de fleurs mâles et de fleurs femelles sur une même plante) ou andromonoïques (fleurs mâles et fleurs hermaphrodites séparément sur une même plante). Plus minoritairement, les plantes peuvent également être gynoïques (uniquement des fleurs femelles) ou hermaphrodites (uniquement des fleurs hermaphrodites).



Fleur femelle de concombre observée au microscope confocal. © Inra



© Inra

En 2008, le gène impliqué dans le contrôle de la formation des organes mâles dans les fleurs pistillées (avec un appareil reproducteur femelle) a été identifié chez le melon. L'expression de ce gène CmACS7 inhibe le développement des étamines (appareil reproducteur mâle des fleurs), entraînant ainsi le développement d'une fleur femelle. Lorsque ce gène est muté, alors les fleurs femelles deviennent hermaphrodites. Puis, en 2009, c'est au tour du gène impliqué dans le contrôle de la formation des organes femelles d'être mis en évidence chez le melon. Baptisé CmWIP1, son expression inhibe le développement du pistil (appareil reproducteur femelle des fleurs) entraînant alors le développement d'une fleur mâle. Lorsque ce gène est muté, la gynœcie apparaît chez le melon.

Dans ce modèle génétique, il restait à décrypter la co-existence des fleurs mâles et des fleurs femelles sur une même plante chez les espèces monoïques. Et à comprendre comment les plantes dioïques parviennent à se développer. C'est ce processus que sont parvenus à décrire les chercheurs de l'Inra. En étudiant le melon et le concombre, ils ont découvert que si le gène CmWIP1 permet l'expression de fleurs mâles dans les tiges principales, le gène CmACS11 inhibe l'expression de CmWIP1 au niveau des ramifications de la plante et y entraîne le développement de fleurs femelles. Lorsque le gène CmACS11 ne s'exprime pas, on observe alors le développement de fleurs mâles. En déchiffrant le mécanisme génétique qui conduit aux espèces monoïques, ils ont créé des espèces dioïques artificielles ce qui leur a permis de proposer un modèle d'évolution du sexe chez les plantes qui va des espèces hermaphrodites aux dioïques en passant par un stade intermédiaire des espèces monoïques.

Ces résultats laissent entrevoir des applications agronomiques considérables. D'abord en termes de maîtrise de la reproduction des plantes : la production plus importante de plantes femelles (à l'origine de la formation des fruits) permettrait d'améliorer les rendements. Ils permettent également d'envisager le contrôle du développement des fleurs chez le melon, mais également chez d'autres espèces. Ces travaux de transfert sont en cours dans le cadre d'un projet financé par l'ERC advanced Grant SEXYPART (*European Research Council*).

RÉFÉRENCES SCIENTIFIQUES :

Boualem A. et al. (2015) A cucurbit androecy gene reveals how unisexual flowers develop and dioecy emerges. *Science*, 350, 6261.

Latrasse D, Rodriguez-Granados N, Veluchamy A, Mariappan KG, Bevilacqua C, Crapart N, Camps C, Somard S, Raynaud R, Dogimont C, Boualem A, Benhamed M, Bendahmane A. (2017) The quest for epigenetic regulation underlying unisexual flower development in *Cucumis melo*. *Journal Epigenetics & Chromatin* (<https://doi.org/10.1186/s13072-017-0132-6>)

Boualem A, Fergany M, Fernandez R, Troadec C, Martin A, Morin, Sari M, Collin F, Flowers M, Pitrat M, Purugganan M, Dogimont C, Bendahmane A (2008) A Conserved Mutation in an Ethylene Biosynthesis Enzyme Leads to Andromonoecy in Melons. *Science* 321:336-338.

Martin A, Troadec C, Boualem A, Rajab M, Fernandez R, Morin H, Pitrat M, Dogimont C and Bendahmane A (2009) A transposon-induced epigenetic changes leads to sex determination in melon. *Nature* 461:1135-1139

LA CARACTÉRISATION DU GÈNE J-2 À L'ORIGINE DE LA MÉCANISATION DE LA RÉCOLTE CHEZ LA TOMATE ET L'AMÉLIORATION DU RENDEMENT

La sélection des variétés de tomate qui présentent une absence de zone d'abscission* (ZA) sur les pédoncules des fleurs a révolutionné la filière de tomate industrielle parce que la récolte de fruits a pu être mécanisée. En utilisant une approche génétique et génomique nous avons identifié le gène causant la mutation j-2, mutation utilisée depuis 1956 mais jamais identifiée. J-2 code pour un facteur de transcription MADS-box, *Solyc12g038510*. L'expression du gène conduit au développement de la ZA et la perte de fonction conduit à des pédoncules sans ZA.



La mutation j-2 a été découverte en 1956 chez une espèce sauvage de tomate, *Solanum cheesmanii* (LA0166), sur les îles Galapagos. Cette mutation a été cartographiée entre les marqueurs génétiques CD22 et TG618 situés sur le chromosome 12. Le fait que cette région du génome de la tomate est hautement hétérochromatique a fait que l'identification du gène J-2 n'a jamais abouti. En utilisant une combinaison de cartographie physique et d'analyse d'expression génique, l'équipe d'Abdelhafid Bendahmane a identifié un candidat, *Solyc12g038510*, associé au phénotype j-2.

Désormais, les chercheurs étudient comment le gène J-2 contrôle le développement de la ZA et l'architecture de l'inflorescence en général. Leur objectif est de générer de nouveaux allèles de J-2 et d'autres gènes de l'inflorescence afin de produire de nouveaux prototypes d'inflorescence.

L'identification du gène J-2 et la génération des mutants TILLING permettront de mettre en place des programmes de sélection spécifiques. Ce projet fournira également des éléments uniques pour effectuer une approche de recherche translationnelle vers d'autres espèces de la famille des Solanacées.

* Il s'agit de la zone de rupture entre la branche et le pétiole (queue de la feuille). Le pédoncule des fruits présente une zone d'abscission, de sorte que le fruit mûr se détache en conservant une partie du pédoncule ainsi que le calice. Chez la tomate, des variétés ont été sélectionnées et ne présentent pas ce caractère, de sorte qu'elles permettent la récolte du fruit nu.

RÉFÉRENCES SCIENTIFIQUES:

Gomez Roldan MV, Périlleux C, Morin H, Huerga-Fernandez S, Latrasse D, Benhamed M, Bendahmane A (2017). Natural and induced loss of function mutations in SIMBP21 MADS-box gene led to jointless-2 phenotype in tomato. *Scientific Reports*, 7: 4402



Fleur de concombre. © Inra

DÉVELOPPER DES OUTILS DE GÉNÉTIQUE INVERSE POUR FACILITER LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

Dans le domaine de l'amélioration des plantes, le grand pari de cette décennie est la vitesse avec laquelle les bases de données seront analysées et les gènes d'intérêt agronomique identifiés et testés pour leur fonction. L'obstacle majeur de cette stratégie est l'absence d'outil haut débit permettant d'une part d'étudier la fonction de ces gènes dans un contexte cellulaire et d'autre part de relier la séquence d'ADN à un phénotype chez les plantes cultivées.

Les programmes de recherche translationnelle que l'équipe d'Abdelhafid Bendahmane a mené au sein de l'Unité de recherche en génomique végétale et maintenant à l'Institut des sciences des plantes de Paris-Saclay (IPS2) du centre Inra Ile-de-France - Versailles-Grignon s'intègrent parfaitement dans l'objectif de « Recherche finalisée » de l'Institut. Développer des outils de génétique inverse pour mener ces recherches translationnelles chez les plantes cultivées est l'un des objectifs qu'Abdelhafid a su fixer à son équipe. Depuis le début de ce projet en 2002, il a atteint cet objectif, notamment avec la mise en place de nouveaux systèmes de criblage de mutations, en l'appliquant sur une série de projets publics et privés d'envergure internationale. Les outils mis en place ont permis notamment de baisser les coûts de criblage et d'augmenter les débits. Un élément essentiel de cette nouvelle procédure et le développement du logiciel : Lab Manager dont le module SENTINEL permet non seulement l'identification des mutations rares mais aussi la gestion des collections de mutants et les résultats de criblage. Cette procédure a notamment permis de remplacer les cahiers de laboratoire. La plateforme « Recherche Translationnelle » exploite plus de 260 000 mutants chez 19 espèces végétales. Plusieurs centaines de gènes d'intérêt agronomique ont été criblés, notamment chez la tomate, le melon, le concombre et le pois. Des milliers d'allèles ont été identifiés et phénotypés. Cette plateforme mise en place par Abdelhafid a donné lieu à un grand nombre de publications dans des journaux de premier rang (*Science, Nature Genetics, Nature Com...*), des brevets, des contrats de recherche et exploitation avec les sociétés semencières. Cette activité a aussi permis de participer à plusieurs projets européens et ANR. La plateforme Recherche Translationnelle a été labellisée IBISA en 2010 et CNOC en 2011.

BREVETS :

Sturbois B., Triques K., Gallais S., Caboche M., Bendahmane A. (2004) Method for producing recombinant endonucleases having high specificity and sensitivity activity. PCT/FR04/02067

Triques K., Sturbois B., Aubourg S., Caboche M., Bendahmane A. (2004) Method to identify and characterize plant endonucleases for mutation diagnostic. PCT/EP2004/009166

POUR CERNER LES MYCOTOXINES, ISABELLE APPUIE SUR LE CHAMPIGNON



**Isabelle
Oswald**

**GRAND PRIX
DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE 2018**

Avec plus de 200 publications scientifiques, un réseau international de collaboration et la formation d'une trentaine de thésards et de post-docs, Isabelle Oswald a par ses travaux marqué le monde des toxines de champignons. Elle reçoit le Laurier d'excellence de la recherche agronomique 2018.

Ce qui intéresse avant tout Isabelle Oswald, c'est la recherche. De l'immunologie à la toxicologie en passant par la mycologie, elle s'est attelée avec autant d'ardeur à chacune de ces disciplines et thématiques de recherche. « Vivre de ma passion est un luxe que j'apprécie tous les jours ». Après son recrutement à l'Inra en 1994, Isabelle entre de plain-pied dans le monde des mycotoxines, sous la houlette de Joseph Le Bars, qui lui transmet son enthousiasme pour ces toxines de champignons présentes dans 50% de nos aliments. Ces toxines ont été la cause de pathologies spectaculaires chez l'homme comme le feu de Saint Antoine avec l'ergot de seigle ou plus sournoises comme le cancer dû aux arachides contaminées par l'aflatoxine. Les mycotoxines continuent à avoir un impact majeur en santé humaine et animale et à défier la science par leurs multiples effets et par leur foisonnement. Un enjeu qui croît dans un contexte de réchauffement climatique favorable au développement des moisissures.

DES RÉSULTATS PIONNIERS

Avec son bagage d'immunologiste et d'ingénieur agronome, Isabelle choisit d'abord de travailler sur la vaccination en utilisant le porc à la fois comme animal cible et animal modèle pour l'homme. Elle obtient un premier résultat marquant en montrant que les mycotoxines peuvent diminuer la réponse vaccinale et donc que certains échecs de vaccination, chez l'animal comme chez l'homme, sont imputables à une alimentation contaminée, un lien qui n'avait pas été envisagé auparavant. Deuxième résultat pionnier, Isabelle établit que certaines mycotoxines affectent l'intestin, qui ne joue plus son rôle de barrière sélective et protectrice, montrant ainsi que ces contaminants alimentaires, même à faibles doses, peuvent avoir un effet délétère à long terme sur la santé.

DES DÉFIS ET UN ENJEU DE SANTÉ PUBLIQUE

Actuellement, au sein d'une unité de réputation internationale de près de cent chercheurs, Isabelle dirige une équipe d'une vingtaine de personnes dont une partie travaille sur la biosynthèse des mycotoxines et l'autre sur la caractérisation de leur toxicité. « Mon nouveau défi, c'est l'étude de l'effet des mélanges entre mycotoxines et avec d'autres contaminants, comme les métaux lourds. Nous sommes en effet exposés, dans la diversité de nos aliments, à des doses très faibles de contaminants, mais qui s'additionnent et génèrent parfois des effets cocktails ».

La réglementation doit évoluer car pour l'instant elle ne considère pas les mélanges. Un défi aussi, car on estime que l'on ne connaît que 20% des molécules produites par les champignons, et d'autre part car certains métabolites de mycotoxines s'avèrent plus toxiques que les toxines de départ. C'est le cas pour l'aflatoxine, le plus puissant cancérigène naturel connu actuellement. Isabelle prête son expertise à l'Anses et à l'EFSA qui évaluent les risques liés à la présence de contaminants dans les aliments.

À LA PAILLASSE PAR PROCURATION

Avec beaucoup de simplicité, et sans qu'aucune ombre ne passe dans son regard rieur, Isabelle dresse un tableau extrêmement clair de sa thématique et de ses résultats, ponctuant chaque explication d'un « voilà » rassurant d'évidence. L'œil noir gourmand et malicieux, elle avoue avoir beaucoup de plaisir en suivant quotidiennement les « manip » de ses collègues. « J'ai vraiment le sentiment d'être à la paillasse par procuration ». Attentive et à l'écoute, elle n'hésite pas à s'interrompre chaque fois qu'un collègue passe la tête à la porte de son bureau. Le fonctionnement de son laboratoire est un modèle de travail collectif. Une bibliothèque de protocoles communs est à la disposition de tous et les expériences à programmer sont discutées en équipe chaque semaine.

« **LE LAURIER?** conclut-elle, j'en suis heureuse parce qu'il récompense le travail de toute une équipe pendant vingt ans. Je ne m'y attendais pas ». Modeste mais rapide, Isabelle reçoit aujourd'hui le grand prix de la recherche agronomique à 56 ans, après avoir gravi à un rythme soutenu toutes les marches du poste de chargée de recherche à celui de directrice de recherche.

56 ans, mariée, 2 enfants

1986 : diplôme d'ingénieur, ENSA Rennes

1990 : doctorat Université de Rennes I

1990-1994 : post-doctorat National Institutes of Health, Bethesda, USA

1993-2018 : Inra, UMR 1331 Toxicologie alimentaire, Toulouse. Chargée de recherche 2^e classe (1996), 1^{ère} classe (1997), Directrice de recherche 2^e classe (2005), 1^{ère} classe (2010).

Experte à l'Anses, l'EFSA, l'ILSI et l'IARC.

Membre du comité éditorial de 9 revues scientifiques, reviewer de publications et projets internationaux.

Chevalier de l'ordre national du mérite agricole (2010)

LA TOXICITÉ DES MYCOTOXINES PASSÉE AU CRIBLE

La contamination par les mycotoxines est un problème sanitaire majeur tant pour l'Homme que pour l'animal et un obstacle au commerce international. Les mycotoxines sont des métabolites secondaires stables à la chaleur, produits par les champignons, qui contaminent souvent les produits agricoles, en particulier les céréales. Des enquêtes mondiales estiment que plus de 70% de la production agricole mondiale est contaminée par des mycotoxines.

Les mycotoxines ne sont pas un problème uniquement dans les pays moins développés. L'étude sur l'alimentation totale réalisée par l'Anses nationale pour la sécurité des aliments (Anses) a révélé que l'exposition de la population à certaines de ces toxines dépassait les valeurs toxicologiques de référence. En France, les conditions climatiques de ces dernières années se sont révélées propices à une augmentation des contaminations par certaines mycotoxines. Les recherches menées par l'équipe d'Isabelle Oswald au sein de l'unité Toxalim (Inra Occitanie-Toulouse) sont axées sur les mycotoxines les plus toxiques et/ou les plus répandues : le deoxynivalénol, la fumonisine et leurs dérivés produits par les champignons du genre *Fusarium* et les aflatoxines produites par les champignons du genre *Aspergillus*. Elle a développé une stratégie originale qui a conduit au développement de nouveaux concepts.

LE RÔLE PRÉJUDICIALE DES MYCOTOXINES SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE : MYTHE OU RÉALITÉ ?

Le rôle préjudiciable des mycotoxines sur la santé humaine et animale est bien décrit, mais dans les années 1990, les effets de ces toxines sur le système immunitaire étaient seulement suspectés. Les travaux menés par Isabelle Oswald ont permis de décrypter le mécanisme d'action de trois mycotoxines (deoxynivalénol, fumonisine et aflatoxine) sur la réponse immunitaire et d'analyser les conséquences en termes de sensibilité aux maladies infectieuses et d'efficacité vaccinale. Ils ont démontré que ces mycotoxines, lorsqu'elles sont présentes à de faibles concentrations, comparables à celles observées dans les aliments, modifient la réponse immunitaire et la réponse vaccinale.

À titre d'exemple, ses recherches ont montré que l'ingestion d'aliments contaminés par la fumonisine diminuait de manière significative la réponse immunitaire vaccinale. Le mécanisme sous-jacent impliquait une altération de la prolifération lymphocytaire et une modification de l'équilibre des cytokines Th1/Th2. L'ingestion de fumonisine a également été associée à une sensibilité accrue aux infections intestinales et pulmonaires. De même, il a été démontré que le deoxynivalénol et les aflatoxines augmentaient la sensibilité aux maladies infectieuses et/ou réduisaient l'efficacité vaccinale, au travers de mécanismes d'action originaux.

Les mycotoxines peuvent donc augmenter la prévalence de maladies infectieuses, même chez des populations humaine et animales correctement vaccinées.

LA BARRIÈRE INTESTINALE : LA CIBLE OUBLIÉE

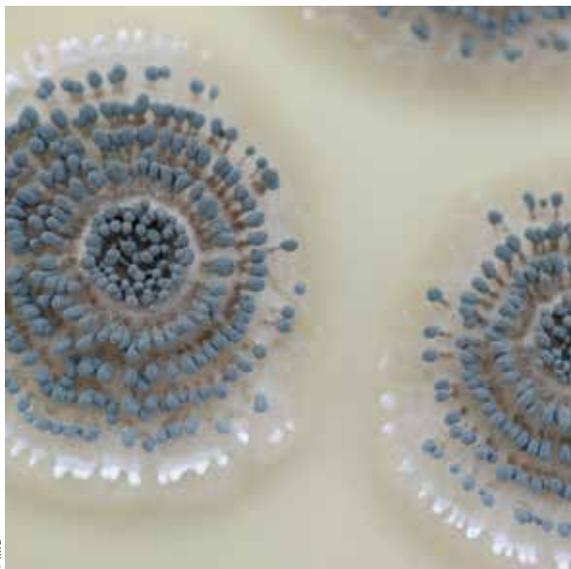
Le tractus gastro-intestinal représente la première barrière contre les contaminants alimentaires ainsi que la première cible de ces substances toxiques. Étonnamment, les effets des mycotoxines sur le tractus intestinal ne sont que très peu décrits. Les travaux d'Isabelle Oswald ont établi que l'intestin est une cible pour les mycotoxines. Ces toxines induisent des lésions intestinales et diminuent la fonction de barrière de cet organe. Ceci peut conduire à une augmentation du passage des contaminants alimentaires et des micro-organismes au travers de l'épithélium intestinal. Ces effets doivent être pris en compte pour les effets toxiques des mycotoxines.

Ses études ont démontré que la fumonisine augmente la réponse inflammatoire intestinale et altère la maturation des cellules présentatrices d'antigènes. Cela conduit à une sensibilité accrue des porcelets à diverses souches pathogènes d'*Escherichia coli*. De même, des modifications morphologiques et histologiques dans l'intestin grêle chez des animaux (rongeurs et porcs) recevant un régime contaminé par de faibles doses de déoxynivalénol ont été observées. Ces modifications histologiques ont été confirmées dans les tissus intestinaux exposés *ex vivo* à la toxine, et ce, grâce au modèle d'explant intestinal qui présente les avantages d'un système *ex vivo*, tout en conservant la complexité tissulaire observée *in vivo*.

Par ailleurs, le déoxynivalénol augmente le passage paracellulaire de molécules ainsi que la translocation des bactéries dans l'intestin. Le mécanisme sous-jacent implique les protéines de jonction et l'activation de protéines kinase (MAPK). Cette toxine a également un effet pro-inflammatoire et pourrait être impliquée dans le développement de maladies intestinales inflammatoires de l'intestin.



Macroconidies de *Fusarium graminearum*, champignon contaminant les céréales. © Inra



© Inra

MYCOTOXINES ÉMERGENTES ET RÉCHAUFFEMENT CLIMATIQUE

Le nombre de métabolites produits par les champignons est largement sous-estimé. Les séquences du génome suggèrent que seulement 20% des métabolites secondaires produits par les espèces du genre *Fusarium* sont identifiés. De plus, le réchauffement climatique modifie les champignons et les mycotoxines présents en France. Actuellement, les travaux d'Isabelle Oswald visent à identifier de nouveaux métabolites fongiques et à évaluer leur toxicité. Ces nouveaux contaminants doivent être pris en compte lors de l'analyse de l'exposition des êtres humains et des animaux.

En combinant l'utilisation d'isotopes stables et la spectrométrie de masse à haute résolution, Isabelle Oswald et son équipe ont détecté plus de 30 nouveaux métabolites dans des grains de blé contaminés par *F. graminearum*. La toxicité de ces nouveaux métabolites est actuellement évaluée en commençant par leurs effets sur l'intestin. Une analyse *in silico* a été utilisée pour prédire la toxicité du DON-3-glucoside, une mycotoxine masquée, et de différents métabolites du DON obtenu après transformation bactérienne. Les résultats ont été confirmés à l'aide de données transcriptomiques provenant d'explants intestinaux exposés aux mêmes composés.

DE L'EFFET «COCKTAIL» DES MYCOTOXINES À L'EXPOSOME

Le nombre de métabolites produits par les champignons est largement sous-estimé. Les mycotoxines sont souvent présentes en mélange. En conséquence, l'homme et les animaux sont simultanément exposés à plusieurs mycotoxines. La toxicité des mélanges de mycotoxines ne pouvant pas être prédite à partir de leurs toxicités individuelles, Isabelle Oswald a étudié la toxicité des mélanges de mycotoxines et a démontré un effet synergique, en particulier à faible dose. Comme les humains et les animaux ne sont pas simplement exposés aux mycotoxines, elle a également analysé plus globalement l'exposome et identifié d'autres synergies. Actuellement, les évaluations de risques effectuées par les agences nationales et internationales commencent à prendre en compte les expositions multiples, mais uniquement en considérant un effet additif. Son travail devrait aider à considérer la synergie.

À l'aide de modèles mathématiques développés pour analyser les interactions médicamenteuses, on a observé l'effet synergique de mélanges binaires et ternaires de toxines de *Fusarium* sur la cytotoxicité intestinale et la réponse inflammatoire. La notion d'« exposome », proposé par C. Wild du Centre International de Recherche sur le Cancer de l'Organisation mondiale de la santé, a été proposé pour prendre la myriade de polluants à laquelle sont exposés l'homme et l'animal. Ce terme englobe toutes les expositions provenant à la fois de sources externes (contaminants, pollution, etc.) et de sources internes (inflammation, infection, microbiome par exemple). Dans ce contexte, l'équipe d'Isabelle Oswald a étudié l'exposition combinée aux mycotoxines et aux métaux lourds deux sources externes de polluants. Dans le cas d'une exposition combinée au déoxynivalénol et au cadmium, une interaction spécifique à un organe a été observée. Comme exemple d'exposition combinée entre des sources internes et externes, l'interaction entre les mycotoxines et le microbiote a été analysée. Elle a démontré que le déoxynivalénol exacerbait les dommages à l'ADN intestinal induits par certaines souches commensales d'*Escherichia coli* produisant de la colibactine.

Pour conclure sur ses activités scientifiques, les recherches menées par Isabelle Oswald indiquent clairement que l'ingestion de faibles doses de mycotoxines, compatibles avec celles fréquemment observées dans les céréales en France et en Europe, est nocive pour le consommateur. Ces toxines modifient la réponse immunitaire, augmentent la sensibilité aux maladies infectieuses et diminuent l'efficacité vaccinale. Les mycotoxines diminuent la fonction de barrière de l'intestin, entraînant une translocation bactérienne à travers la barrière intestinale et un passage accru de substances toxiques. Ses travaux récents soulignent d'une part que de nouvelles mycotoxines sont encore à identifier. D'autre part, la contamination par les mycotoxines doit être envisagée dans le contexte global de l'exposome car des effets synergiques peuvent être observés.

PLUS DE 1000 MYCOTOXINES

Une mycotoxine est une substance toxique produite par un champignon. Plus de mille ont déjà été décrites, dont une trentaine avec des effets sur la santé préoccupants. Une même toxine peut être élaborée par diverses espèces fongiques et, inversement, une même souche fongique peut produire plusieurs mycotoxines. La présence du champignon ne prouve pas la présence de mycotoxines et une toxine peut persister alors que le champignon a disparu. Le tableau suivant présente les principales toxines, les champignons qui peuvent les produire et les matières premières où elles se développent en général.

Champignons	Toxines	Denrées
<i>Aspergillus</i>	Aflatoxines Ochratoxine A	Mais, arachides, graines de coton, riz, haricots, féc, painage, graines d'argemone, avoine, maïs
<i>Fusarium</i>	Tribolienolones Zéarénone Furoxanes	Blé, maïs, orge, riz, seigle, avoine, riz, sorgho
<i>Penicillium</i>	Patuline Ochratoxine A	Fruits, jus de fruits, lait, riz, fromage, miel, biscuits d'aromatisés, emmental, fromage orange, citrouille, pain, cantal
<i>Byssochlamys</i>	Patuline	Fruits et jus de fruits, emmental
<i>Claviceps</i>	Azélanes de l'orge	Seigle, blé et dérivés
<i>Alternaria</i>	Altéranol	Fruits, légumes et produits dérivés de pommes et tomates, citrouille, pomme de terre

LES MULTIPLES EFFETS DES MICOTOXINES. L'EXEMPLE DU PORC



© Shutterstock

Symptômes	Mycotoxines				
	AFB1	OTA	DON	FB1	ZEA
Atteinte des performances (croissance, anorexie)	++	+	+++	+	
Atteintes hépatiques	+++	+		++	
Atteintes rénales		+++		+	
Trouble de la reproduction (avortement, infertilité)				+	+++
Œdème pulmonaire				+++	
Atteintes du système immunitaire	+++	+	++	+++	+

DES RÉSULTATS SCIENTIFIQUES MARQUANTS ET PROJETS EN COURS

UNE ASSOCIATION BACTÉRIE/ENZYME POUR CONTRER LES EFFETS NÉFASTES DES MYCOTOXINES CHEZ LE PORC

Une approche originale a été développée par les chercheurs de l'Inra et de la société Biomin qui ont démontré l'efficacité d'une bactérie associée à une enzyme pour lutter contre les intoxications sub-cliniques dues à l'ingestion de mycotoxines chez les porcs. Cette approche a permis de restaurer les paramètres biologiques altérés par le deoxynivalenol combiné aux fumonisines. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication en 2013 dans le *Journal of Agricultural and Food Chemistry*.

Toxiques pour les hommes et les animaux, les mycotoxines sont responsables de pathologies diverses affectant les organes du tube digestif (foie, intestin), les poumons ou le système nerveux. Bien qu'il n'y ait plus à craindre d'intoxications massives, de par une gestion sanitaire appropriée des productions de céréales, les animaux restent cependant exposés à de faibles doses de toxines.

RÉFÉRENCE SCIENTIFIQUE:
Biotransformation Approaches
To Alleviate the Effects Induced
by Fusarium Mycotoxins in Swine.
Grenier B.; Bracarense A. P.;
Schwartz H. E.; Luciola J.;
Cossalter A. M.; Moll, W.-D.;
Schatzmayr G.; Oswald I.P. *Journal
of Agricultural and Food Chemistry*,
2013, 61: 6711-6719.



© Inra

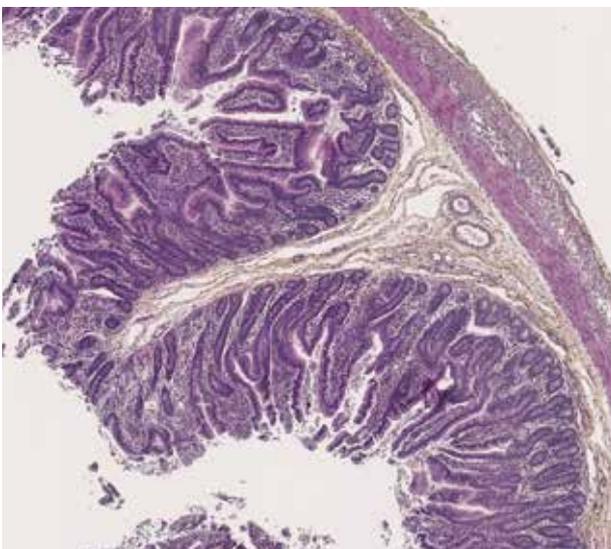
DEOXYNIVALENOL ET FUMONISINES B : UN COCKTAIL DÉVASTATEUR

Parmi les mycotoxines, le deoxynivalenol (DON) comme les fumonisines B1 et B2 (FB) sont produits par des champignons du genre *Fusarium* (principalement *F. graminearum* et *F. verticillioides* respectivement). Le DON est connu pour diminuer l'ingestion et pour perturber les fonctions de l'épithélium intestinal (perméabilité, immunité et transport de nutriments). Les FB interfèrent avec la fonction immunitaire, prédisposant l'animal à des infections pulmonaires et à la colonisation de l'intestin par des bactéries pathogènes. Des études ont mis en évidence que les animaux peuvent être exposés concomitamment à ces molécules, conduisant ainsi à des lésions hépatiques, des altérations des fonctions intestinales et immunitaires - notamment l'inefficacité de la vaccination - différentes des effets observés pour chacune des toxines observées individuellement.

UNE STRATÉGIE DE PROTECTION PAYANTE : LA DÉGRADATION DES TOXINES

Pour lutter contre les effets délétères des toxines, des additifs alimentaires permettant d'absorber les mycotoxines ont été développés. Ces matrices neutralisantes, à base d'argile, de parois de levures ou de bactéries, sont efficaces contre les toxines de la famille des aflatoxines mais montrent leurs limites à l'encontre du DON et des FB. Pour protéger les animaux contre ces molécules, une autre stratégie a dû être envisagée : la dégradation en sous-produits non toxiques.

Dans le cadre d'une thèse avec la société Biomin, les chercheurs de l'Inra ont eu l'idée d'associer une bactérie d'origine bovine (une bactérie d'un nouveau genre de la famille des *Coriobacteriaceae* isolée dans le rumen) capable de dégrader le DON, à une enzyme capable d'hydrolyser les FB. Les travaux de cette équipe ont montré que ces sous-produits obtenus par hydrolyse étaient non toxiques chez le porc.



Coupe d'intestin de cochon. © Inra

PROBIOTIQUE ET ENZYME : UN EFFET DÉTOXIFIANT EFFICACE CHEZ LE PORC

Les chercheurs ont analysé le sang et les tissus (foie, poumons, intestin) de porcs nourris avec des aliments contaminés avec les mycotoxines (DON seul, FB seules, DON et FB), en présence ou non de la bactérie et de l'enzyme associées dans un additif. Ils ont ainsi pu mettre en évidence que la présence de cet additif permettait de restaurer la formule sanguine (restauration du nombre de neutrophiles, de la synthèse de sphinganine, généralement altérés par les toxines). Les poumons, foies et intestins des animaux (DON et FB) supplémentés avec l'additif présentaient une forte réduction des altérations histologiques observées dans le groupe (DON et FB) non supplémenté. La présence de l'additif a aussi permis de réduire les marqueurs de l'inflammation induite par les mycotoxines (réduction du taux d'interféron γ et du TNF), et de restaurer la réponse immunitaire nécessaire à une efficacité vaccinale.

MICROBIOTE ET CONTAMINANTS ALIMENTAIRES : UNE MYCOTOXINE AMPLIFIE L'ACTION GÉNOTOXIQUE D'UNE BACTÉRIE INTESTINALE

Des chercheurs de l'Inra, en collaboration avec l'Inserm, l'Université Toulouse III – Paul Sabatier et l'ENVT, ont étudié chez l'animal les conséquences de la présence simultanée dans l'intestin d'un certain groupe de bactéries du microbiote et d'un contaminant alimentaire courant, le déoxynivalénol (DON). Ils montrent que la présence de cette mycotoxine renforce le caractère génotoxique des bactéries, c'est-à-dire augmente le nombre des cassures sur les brins d'ADN des cellules intestinales, phénomène pouvant conduire à l'apparition de cellules cancéreuses. Ces travaux posent en particulier la question de la synergie entre contaminants alimentaires et microbiote intestinal vis-à-vis du processus de cancérogenèse colorectale. Ces travaux ont été publiés dans la revue *mBio* en mars 2017.

RÉFÉRENCE SCIENTIFIQUE :

Payros D., Dobrindt U., Martin P., Secher T., Bracarense APFL, Boury M., Laffitte J., Pinton P., Oswald E., Oswald IP. 2017. The food contaminant deoxynivalenol exacerbates the genotoxicity of gut microbiota. *mBio* 8:e00007-17. doi: 10.1128/mBio.00007-17

Le microbiote intestinal comporte chez l'Homme quelque 100 000 milliards de bactéries d'une très grande diversité. *Escherichia coli*, l'une d'entre elles, est très commune et comporte différents groupes. Les bactéries *E. coli* du groupe B2 produisent une substance génotoxique, c'est-à-dire qui produit des dommages sur l'ADN des cellules intestinales, appelée colibactine. On note aujourd'hui une augmentation des bactéries du groupe B2 dans le microbiote intestinal des populations des pays industrialisés.

Les mycotoxines sont les contaminants naturels les plus couramment présents dans l'alimentation humaine et animale. L'une d'elles, le déoxynivalénol ou DON, est produite par des moisissures de la famille des *Fusarium* se développant principalement chez les céréales. Les populations humaines y sont largement exposées en Europe et en Amérique du Nord par leur alimentation. En France et en Europe, l'exposition de certaines fractions de la population, en particulier les enfants, dépasse les valeurs toxicologiques de référence pour cette toxine.

Les chercheurs de l'Inra et leurs partenaires ont étudié *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, les conséquences de la présence simultanée dans l'intestin de *Escherichia coli* produisant la colibactine et de DON.

Chez les animaux possédant les bactéries capables de produire la colibactine et ayant été exposés au DON par leur alimentation, les dommages sur l'ADN des cellules intestinales sont significativement plus nombreux, en comparaison avec des animaux ne produisant pas la colibactine. Ils montrent ainsi que la présence de la mycotoxine renforce le caractère génotoxique des *E. coli* du groupe B2.

Ces résultats fournissent de nouvelles données interrogeant la synergie possible entre contaminants alimentaires et microbiote intestinal. Les chercheurs vont poursuivre leurs travaux pour comprendre le mécanisme en jeu dans le renforcement de cette génotoxicité en présence de DON, et des études sont envisagées pour compléter les observations jusqu'à un stade avancé de la cancérogenèse colorectale.

PROJET FUMOLIP - TOXICITÉ D'UN CONTAMINANT ALIMENTAIRE MAJEUR, LA FUMONISINE : RÔLE DU MÉTABOLISME LIPIDIQUE ET STRATÉGIE NUTRITIONNELLE DE DÉTOXICATION

Coordonné par l'Inra, le projet ANR FUMOLIP (2017-2020) se concentre sur un contaminant majeur de l'alimentation : la mycotoxine Fumonisine B1. Il vise à étudier le rôle du métabolisme lipidique dans la toxicité de ce contaminant et à proposer des stratégies alimentaires, basées sur la composition lipidique des régimes, afin de limiter la toxicité de ce contaminant.

Avec plus de 800 millions de tonnes par an, le maïs est l'une des cultures les plus importantes dans le monde. Malheureusement, cette céréale est souvent contaminée par *Fusarium verticillioides* ou *F. proliferatum*, deux souches productrices de mycotoxines en particulier la Fumonisine B1 (FB1). La FB1, est la plus répandue et la plus toxique d'une famille de toxines composées de plus de 20 dérivés. Des contaminations par la FB1 ont été observées dans plus de 50% des denrées destinées à l'homme ou à l'animal à des doses moyennes allant de un à plusieurs milliers de µg / kg. Comme d'autres mycotoxines, la FB1 est très résistante à la plupart des traitements. La FB1 provoque également des mycotoxicoses graves chez les animaux avec différents symptômes cliniques. Cette toxine provoque une néphrotoxicité, une hépatotoxicité et une immunotoxicité.

Le projet FUMOLIP est basé sur des résultats récents. Chez le porc, l'ingestion de FB1 régule un ensemble de gènes contrôlés par le récepteur X du foie (LXR), central dans le cycle entéro-hépatique. Les objectifs du projet visent à caractériser plus précisément les effets de la FB1 en particulier sur le métabolisme des lipides. Il a pour but également d'utiliser la biologie des systèmes sur des données omiques (métabolomique, transcriptomique et lipidomique) pour analyser les voies métaboliques ainsi que d'étudier les interactions moléculaires entre FB1 et le métabolisme des lipides. Enfin, les chercheurs évalueront la toxicité de FB1 (en fonction du profil des acides gras du régime alimentaire) et détermineront si un régime enrichi en lipides module la toxicité de la FB1 et développer des stratégies alimentaires applicables au bétail.

PROTECTED : MIEUX COMPRENDRE LES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS

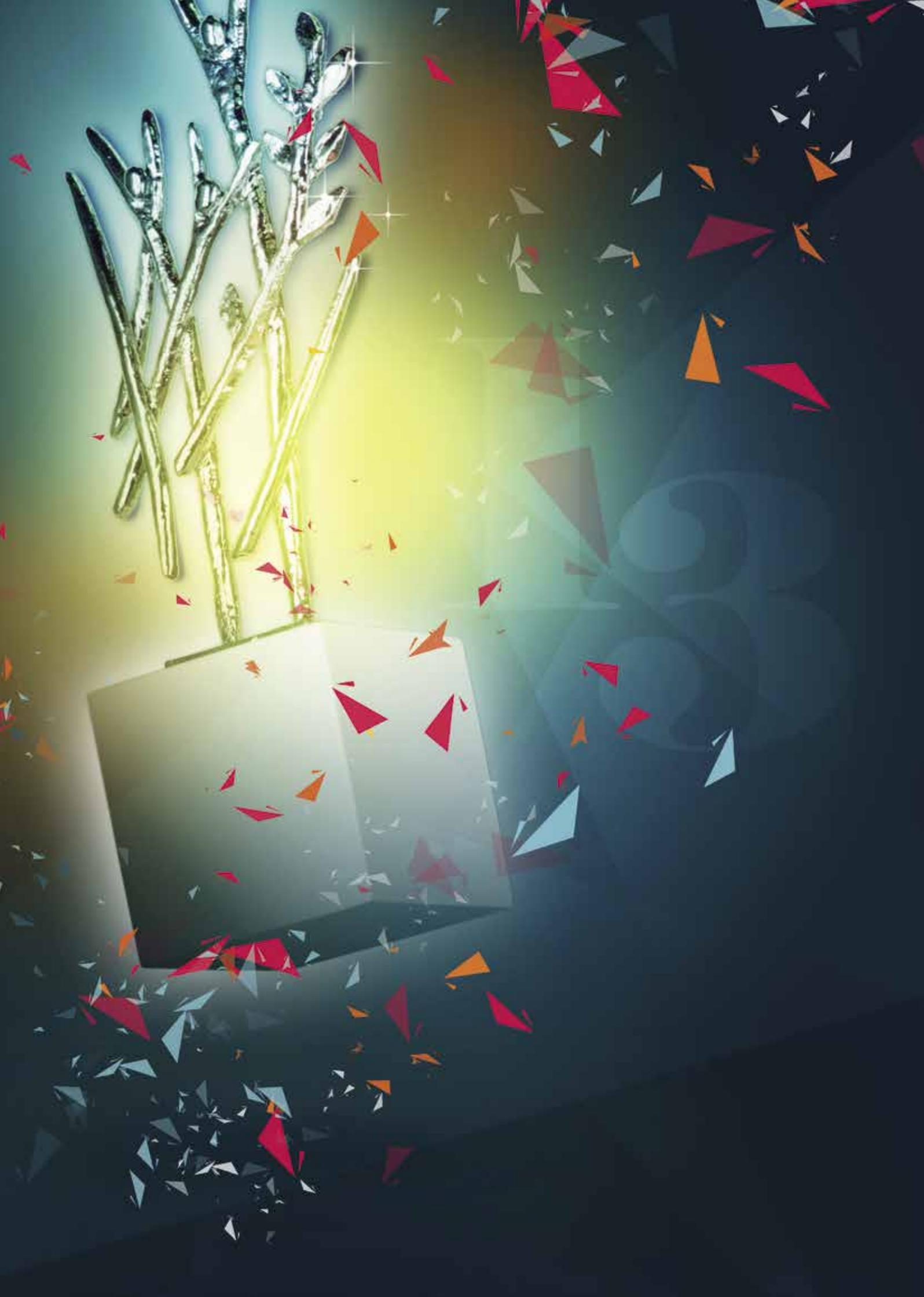
Le projet européen PROTECTED, lancé en janvier 2017 pour quatre ans, vise à analyser l'effet des perturbateurs endocriniens présents dans les produits du quotidien. Il regroupe dix laboratoires dans sept pays dont l'unité TOXALIM (TOXALIM) au sein de l'Inra Occitanie-Toulouse.

Le projet est dénommé PROTECTED pour « Protection contre les Perturbateurs Endocriniens ». Ceux-ci sont des molécules susceptibles de modifier le système hormonal, qui contrôle des fonctions essentielles telles que la croissance, le développement ou la fertilité. Ce projet oriente ses recherches sur les produits chimiques de synthèse, tels que des pesticides mais aussi sur les toxines naturelles. Elles ciblent des effets tels que cancer, le diabète, l'obésité ou encore l'infertilité. De nombreuses disciplines sont mobilisées : l'évaluation des risques, la toxicologie, les sciences sociales ou encore l'épidémiologie. Le projet représente un budget de 4 millions d'euros, financés dans le cadre du programme de recherche et d'innovation Marie Skłodowska-Curie de la stratégie européenne Horizon 2020. Il vise également l'obtention d'un doctorat par quinze jeunes scientifiques.

À l'Inra Occitanie-Toulouse, l'Unité TOXALIM participe à PROTECTED et accueille depuis le mois de juin un de ses doctorants. Dans ce laboratoire, des recherches sont menées sur la toxicité souvent méconnue des produits naturels, notamment agricoles. Il peut s'agir de certaines moisissures, comme le *Fusarium* présent dans le blé et le maïs en champs et dans les lieux de stockage, qui produit des mycotoxines. Ces dernières sont très proches des œstrogènes, hormones sexuelles féminines. Certains animaux, comme les truies, nourris avec ces céréales contaminées peuvent alors développer des malformations nuisant à leur reproduction.

L'homme ayant une alimentation beaucoup plus diversifiée et une consommation de céréales nettement inférieure, il est relativement épargné par cette menace. Même si des cas suspects de contamination ont été découverts dans certains pays et que des études à ce sujet sont menées. Il est par contre concerné par les risques d'effets cocktails via l'ingestion de plusieurs perturbateurs à la fois, sur lesquelles insiste le projet.

Pour en savoir plus, consultez le site du projet PROTECTED : <http://protected.eu.com/index.html>



Le jury international

PRÉSIDENT DU JURY

Philippe Gillet

Vice-président pour les affaires académiques
de l'École polytechnique fédérale de Lausanne, Suisse

MEMBRES

Reinhart Ceulemans

Professeur à l'Université d'Anvers, Belgique

Dominique Bureau

Délégué général du Conseil économique pour le développement
durable au Ministère de la transition écologique et solidaire, France

Sophien Kamoun

Professeur au Sainsbury Laboratory, Royaume-Uni

Christine Watson

Professeure au Scottish Agricultural College, Écosse

Agnès Van Den Pol-Van Dasselaa

Docteur à l'Université de Wageningen, Pays-Bas



147, rue de l'Université
75338 PARIS Cedex 7



inra.fr

