

# BIODIVERSITÉ : SCIENCE ET GOUVERNANCE

## Biodiversité et Santé des Populations : Perspectives pour le Futur

### Compte rendu complet de l'atelier

Jean-François Guégan<sup>1</sup>, [Paul R. Epstein<sup>2</sup>, #, Jonathan Patz<sup>3</sup>, #,  
Richard S. Ostfeld<sup>4</sup>, #, Christian Lannou<sup>5</sup>, #, Marie-Laure Desprez-Loustau<sup>6</sup>, #, Pejman Rohani<sup>7</sup>, #,  
Jean-Paul Gonzalez<sup>8</sup>, # et Jean-Pierre Hugot<sup>8</sup>, #]

<sup>1</sup> Génétique et Évolution des Maladies Infectieuses, GEMI-UMR 2724 IRD-CNRS, Équipe « Évolution des Systèmes Symbiotiques », 911 avenue Agropolis, BP 64501, 34394 Montpellier Cedex 5, France. E-mail: guegan@mpl.ird.fr

<sup>2</sup> Center for Health and the Global Environment, Harvard Medical School, Landmark Center, 401 Park Drive, Second Floor, Boston, MA 02215, USA. E-mail: paul\_epstein@hms.harvard.edu

<sup>3</sup> Center for Sustainability and the Global Environment (SAGE), Nelson Institute for Environmental Studies et Dept. Population Health Sciences, University of Wisconsin, Madison, 1710 University Avenue, Madison, WI 53726, USA. E-mail: patz@wisc.edu

<sup>4</sup> Institute of Ecosystem Studies, 65 Sharon Turnpike, Millbrook, NY 12545 USA. E-mail: Rostfeld@ecosystemstudies.org

<sup>5</sup> UMR 207, INRA, BP 01, 78850 Thiverval Grignon, France. E-mail: Christian.Lannou@grignon.inra.fr

<sup>6</sup> INRA, Centre de Bordeaux, BP 81, 33883 Villenave d'Ornon Cedex, France. E-mail: loustau@bordeaux.inra.fr

<sup>7</sup> Institute of Ecology, University of Georgia, 4104 Plant Sciences Bldg., Athens, GA 30602-2202, USA. E-mail: rohani@uga.edu

<sup>8</sup> Unité de Recherche 178, IRD, Mahidol University, Research Center for Emerging Viral Diseases-Center for Vaccine Development, Institute of Sciences and Technology, Mahidol University at Salaya, 25/25 Phutthamonthon 4, Nakhonpathom 73170, Thailand. E-mails: frjpg@mucc.mahidol.ac.th and fngcv@diamond.mahidol.ac.th, respectively.

# Equally contributed to the work

Le Président de la session, Eric Cornut, Président pour la France de l'industriel pharmaceutique *Novartis*, producteur notamment de médicaments contre le paludisme dérivé de l'artémisine, a rappelé le fléau que constituent encore de nos jours de très nombreuses maladies infectieuses et parasitaires, notamment dans les Pays du Sud. Réclamant plus d'efforts internationaux en matière de lutte contre les maladies transmissibles, Eric Cornut a souligné le rôle important joué par la société pharmaceutique qu'il préside en matière de Développement Durable.

La session a démarré par une conférence introductive du Professeur Paul Epstein, *Center for Health and the Global Environment*, intitulée "Climate Instability: Consequences for Health, Biodiversity and the Global Economy". Les systèmes naturels sont formés d'entités fonctionnelles, ou guildes, - prédateurs, proies, compétiteurs, fixateurs d'azote, décomposeurs, ... - et qui ont toutes un rôle essentiel dans le maintien et la régulation des populations d'organismes opportunistes comme certains ravageurs de plantes ou des micro-organismes potentiellement pathogènes pour les populations d'hôtes qu'ils envahissent. Paul Epstein rappelle ainsi que la diversité biologique en espèces et la multitude de mécanismes écologiques sur lesquels repose cette diversité peuvent constituer des remparts naturels mis en place par la sélection naturelle aux perturbations et aux invasions biologiques. De même, l'hétérogénéité naturelle des habitats que l'on observe dans les écosystèmes forme des systèmes de défense souvent infaillibles contre les invasions de ravageurs ou de micro-organismes opportunistes.

Les changements environnementaux globaux en perturbant ces équilibres naturels établis contribuent fortement à l'émergence ou à la ré-émergence de ravageurs de plantes ou d'organismes pathogènes pour les écosystèmes terrestres et aquatiques. Les récifs coralliens en sont particulièrement les victimes aujourd'hui! Parce que leurs effets ont une dimension planétaire, les maladies émergentes et ré-émergentes sont une partie intégrante et non négligeable du changement global; elles constituent de nouvelles formes de menaces portant atteinte à l'intégrité des systèmes écologiques comme dans le cas des récifs coralliens qui abritent une diversité biologique exceptionnelle ou qui interviennent comme remparts aux tsunamis; en ravageant des cultures, elles peuvent mettre en péril des économies comme dans les Pays du Sud; enfin, par les effets morbides ou mortels qu'elles induisent dans les populations, elles peuvent désorganiser des sociétés toutes entières.

De toutes les catégories de changements environnementaux globaux, Paul Epstein rappelle que le changement climatique est actuellement un mécanisme très important agissant sur les dynamiques d'espèces et les caractéristiques des biotopes. Selon ce premier orateur, le climat et son évolution auront très probablement une incidence sur l'émergence, la résurgence et la distribution spatiale des maladies infectieuses.

Jonathan Patz du *Center for Sustainability and the Global Environment*, à l'Université de Madison, a ensuite présenté un exposé intitulé "Tropical deforestation and malaria: the role of landscape ecology - a transdisciplinary

approach". L'orateur y argumente à propos de l'intégrité biotique des écosystèmes considérée comme être critique au maintien des services écologiques et de la diversité biologique. La capacité de résilience aux perturbations environnementales des systèmes écologiques montre l'extraordinaire panoplie de solutions naturelles adoptées par la nature. Les modifications de la couverture végétale, *e.g.* déforestation, fragmentation de l'habitat, engendrées par l'action de l'homme représentent des exemples notoires où ces perturbations environnementales ont un effet néfaste sur la santé des populations animales et/ou humaines. La modification du contexte écologique et des équilibres dynamiques intervenant localement sur la régulation des populations de vecteurs ou de réservoirs naturels d'un agent microbien peut entraîner la recrudescence d'une population d'hôtes particuliers propices au déclenchement d'une épizootie. La déforestation, l'installation de populations humaines dans de nouveaux territoires, le développement industriel, la construction de routes comme en Amazonie, les aménagements hydrauliques et hydroélectriques, et le changement climatique ont provoqué l'apparition de nouveaux agents pathogènes et l'expansion d'autres déjà bien installés mais qui ont profité des nouvelles conditions offertes pour se développer.

Le paludisme est la plus importante maladie vectorielle au Monde, causant entre 1 et 2 millions de morts par an, affectant principalement les enfants. Des recherches récentes montrent comment des bouleversements écologiques ont entraîné une recrudescence de cette maladie comme dans le nord de la partie amazonienne du Pérou où l'équipe de Jonathan Patz développe un programme de recherche. Dans cette région d'Amérique du Sud, la déforestation de la forêt primaire à des fins de développement agricole et de l'élevage a indéniablement provoqué une augmentation du niveau de vie, mais les populations ont aussi payé un coût important en connaissant une augmentation importante de l'incidence du paludisme. De 1987 à 1997, l'incidence du paludisme a augmenté de 50 %, et la région a connu l'invasion du moustique *Anopheles darlingi* connu comme être le principal vecteur de la malaria en Amérique latine. L'équipe de Jonathan Patz a ainsi comparé 4 types d'habitats plus ou moins anthropisés afin d'estimer l'impact de la déforestation sur la recrudescence locale de la malaria, et les résultats confirment l'existence d'une relation importante entre le niveau de déforestation et l'abondance en vecteurs *A. darlingi*, la constitution de clairières et d'abattis entraînant l'apparition de gîtes larvaires pour ce moustique. Cette recherche a naturellement des implications en termes de gestion et d'aménagement du territoire, de conservation biologique et de santé publique. Il est aussi pour l'heure nécessaire de poursuivre ce genre de démarches afin de convaincre les décideurs politiques et les aménageurs sur la nécessité de tenir compte des conséquences directes et indirectes que de telles actions peuvent induire.

En prenant mieux en compte les liens entre écologie et santé des populations, et tenant compte des compromis qui peuvent exister entre des bénéfiques (économiques) à court terme et des conséquences (écologiques et sanitaires) néfastes à long terme, Jonathan Patz précise que des solutions plus optimales en matière socio-économique et sanitaire pourraient être aisément trouvées. Il conviendrait aussi que les décideurs politiques accompagnent cette démarche d'un développement durable, c'est-à-dire d'une prise en considération du long terme dans toute action socio-économique.

Décortiquant les mécanismes intimes qui existent entre diversité biologique et agent pathogène dans son exposé intitulé "Biodiversity and disease risk: the case of Lyme disease", Richard Ostfeld de l'*Institute of Ecosystem Studies* à New-York a montré l'importance de la diversité biologique comme "ecosystem service" afin d'enrayer la prolifération d'un agent pathogène dans l'environnement.

La plupart des maladies émergentes actuelles sont d'origine zoonotique, c'est-à-dire qu'elles sont transmises aux populations humaines à partir d'un animal hôte qui est souvent le réservoir naturel de l'agent causatif. La maladie de Lyme sur laquelle Richard Ostfeld a consacré une bonne partie de ses recherches ces dix dernières années est une maladie émergente dans les pays occidentaux. Aux États Unis d'Amérique, où la maladie est en pleine recrudescence, une espèce de petit rongeur (*white-footed mouse*), très ubiquiste et qui résiste à toutes les dégradations ou modifications de son environnement, est le principal réservoir naturel de l'agent bactérien causant la maladie. Des tiques qui se nourrissent en piquant les petits mammifères servent de vecteurs à la transmission de la maladie jusqu'aux populations humaines. De la même manière, le virus West Nile, qui a récemment été introduit aux États-Unis d'Amérique, utilise comme réservoirs principaux des espèces d'oiseaux très communes, *e.g.* les étourneaux, les moineaux ou les corneilles, sur lesquelles des moustiques viennent s'infecter lors de repas sanguins augmentant ainsi le risque de transmission à l'homme dès lors que ces vecteurs peuvent être anthropophiles.

Les recherches conduites dans le laboratoire de Richard Ostfeld ont ainsi montré, à la fois pour la maladie de Lyme et pour le virus West Nile, que les communautés locales riches en espèces de vertébrés entraînaient une diminution du risque de ces deux maladies pour les populations humaines. Des diversités spécifiques élevées en espèces de réservoirs aux compétences différentielles pour maintenir et développer le pathogène ont pour double conséquence de réduire la proportion et la densité de vecteurs infectés dans l'environnement. Des diversités biologiques élevées en vertébrés ont ainsi la propriété de « diluer » l'importance de l'espèce principale de réservoir dans la transmission de la maladie aux populations cibles. Pour la maladie de Lyme, les fragments forestiers de moins de 2 hectares qui abritent à la fois une faible diversité biologique et une forte densité de tiques infectées rendent ainsi le risque d'exposition et de transmission de la maladie à l'homme plus probable que dans les

fragments forestiers de tailles supérieures. Dans le cas du virus West Nile, on observe que les états fédéraux abritant les richesses en espèces d'oiseaux les plus importantes sont aussi ceux qui ont connu les plus basses incidences de la maladie au cours de ces dernières années. Ce phénomène que Richard Ostfeld et ses collègues ont baptisé « effet de dilution » représente réellement un service écologique totalement sous estimé joué par la diversité biologique sur le maintien et la transmission des maladies infectieuses d'origine zoonotique.

L'exposé proposé par Christian Lannou et Marie-Laure Desprez-Loustau, tous deux de l'*Institut National (français) de Recherche Agronomique*, et intitulé « Une approche écosystémique de l'épidémiologie pour une gestion durable en foresterie et agriculture », présente la particularité par rapport aux autres présentations de cette session de s'intéresser aux interactions entre biodiversité et santé des plantes. La présentation orale ouvre vers une perspective de pratiques agricoles et agronomiques raisonnées tenant mieux compte des liens entre la dynamique des écosystèmes et la santé qualité des plantes.

Les plantes sont un élément crucial de la survie et du bien être de l'humanité. Les forêts assurent des fonctions écologiques de première importance comme la régulation du climat, du cycle hydrologique, le maintien de la diversité de la flore et faune associées. Les plantes produisent des biens essentiels pour la santé humaine : nourriture, fibres, bois, produits thérapeutiques. Toutefois ces fonctions sont directement dépendantes de la santé des plantes et de leur capacité à se développer et à produire sous la contrainte de nombreux parasites et ravageurs. Plusieurs épidémies catastrophiques (disparition du châtaignier dans les forêts du nord-est des États Unis d'Amérique suite à l'introduction d'un parasite, famine irlandaise causée par le mildiou de la pomme de terre) montrent la vulnérabilité des écosystèmes naturels et cultivés vis-à-vis des parasites.

Parmi la grande diversité des plantes, un petit nombre d'espèces ont été domestiquées, et leur diversité génétique considérablement réduite, dans un objectif de production plus intensive et plus rationnelle. Cela concerne particulièrement les plantes à usage alimentaire mais aussi quelques espèces forestières utilisées en plantations. Cette réduction de la diversité dans les systèmes de production intensive, tout en assurant des rendements élevés et une qualité uniforme, s'est accompagnée d'effets secondaires très défavorables en terme d'impact des maladies. L'amélioration génétique de la résistance aux maladies, reposant sur l'utilisation d'un très petit nombre de gènes, s'est avérée généralement peu efficace, les parasites contournant rapidement ces résistances. La gestion des maladies des cultures repose donc encore très largement sur l'utilisation massive de pesticides. Christian Lannou et Marie-Laure Desprez-Loustau considèrent que ces intrants à effets potentiellement néfastes sur la santé humaine pourraient être au moins partiellement remplacés en développant des approches de régulation des maladies basées sur des processus écologiques. La théorie et l'observation montrent, en effet, que la résistance aux maladies ne doit pas être considérée au seul niveau individuel (un génotype résistant) mais comme une propriété de la population dans son environnement, la diversité des facteurs de résistance étant une composante importante de la stabilité. Cette diversité s'exprime à différents niveaux : (1) diversité des résistances génétiques : résistances partielles, tolérance, (2) diversité locale : mélanges d'espèces, structure spatiale des peuplements, (3) diversité à l'échelle du paysage : parcellaire, transferts de parasites entre compartiments sauvages et cultivés. Ainsi, en réintroduisant une biodiversité fonctionnelle (c'est-à-dire, dans le cas présent, organisée pour limiter la propagation des parasites selon des principes issus des modèles épidémiologiques) tout à fait compatible avec les objectifs de production actuels, Christian Lannou et Marie-Laure Desprez-Loustau concluent qu'il est possible de concilier une agriculture et une production forestière modernes avec la préservation durable de notre environnement et de notre qualité de vie.

Introduisant la deuxième partie de cette session sur les outils et méthodes modernes en écologie de la santé, Pejman Rohani de l'*Institute of Ecology* à l'Université d'Athens en Géorgie, aux États Unis d'Amérique, a présenté un exposé synthétique "The mechanisms underlying infectious disease dynamics" sur les développements récents en concepts théoriques et en modélisation mathématique des maladies infectieuses, en choisissant plus particulièrement l'exemple de la rougeole.

Pejman Rohani a montré comment les interactions entre les mathématiques appliquées à l'épidémiologie et l'analyse statistique de données de cas sur des séries chronologiques ont enrichi notre compréhension sur les mécanismes impliqués dans la genèse des épidémies, enrichissant du même coup le corpus théorique et les hypothèses sous-jacentes de l'épidémiologie moderne. Les développements récents et nombreux réalisés ces dernières années sur la rougeole, une maladie virale contagieuse affectant prioritairement les enfants, ont considérablement modifié la connaissance que nous avons sur cette maladie. Dans les années 1920, la théorie mathématique prédisait des incidences constantes de rougeole dans les populations alors que les observations sur cette maladie révélaient l'existence d'épidémies de plus ou moins fortes amplitudes avec des cycles multi-annuels. Soper, par exemple, en 1926 démontra que la transmission de la rougeole était plus élevée en périodes automnale et hivernale, ce qui le conduisit à imaginer que l'ingrédient manquant dans les modèles mathématiques élaborés jusqu'alors était un terme reproduisant la saisonnalité des périodes scolaires et de vacances. Les modèles mathématiques actuels sont très performants pour expliquer les épidémies de rougeole dans des conditions environnementales contrastées comme en Europe, aux États Unis d'Amérique et même en Afrique comme au Sénégal, par exemple.

Dans une seconde partie de son exposé, Pejman Rohani s'est intéressé à la persistance de la rougeole à partir de travaux très documentés en Grande-Bretagne. Malgré les campagnes de vaccination pratiquée contre cette maladie, la rougeole persiste actuellement dans les populations des Îles britanniques, comme dans d'autres régions du Monde, par ailleurs. À l'aide de l'analyse statistique de cas, Pejman Rohani a montré que l'absence d'extinction de la maladie est essentiellement due à une conséquence de la vaccination qui a conduit à considérablement diminuer la synchronisation des épidémies entre les villes de Grande-Bretagne, et donc à toujours conserver des cas infectieux sources de nouvelles contagions. Ce changement important dans la structuration spatiale des épidémies de rougeole en Grande-Bretagne après les campagnes de vaccination incite aujourd'hui à imaginer d'autres pratiques de vaccination contre la rougeole tenant compte de cette nouvelle connaissance, comme la vaccination par pulsation, par exemple. Au terme de sa présentation, Pejman Rohani a défendu la thèse du développement d'une nouvelle théorie en épidémiologie basée sur une meilleure connaissance des périodes d'incubation et d'infectiosité des maladies, qui sont des éléments cruciaux pour élaborer des modèles performants. Ces nouvelles orientations sont nécessaires notamment en ce qui concerne les maladies émergentes pour lesquelles peu d'informations sont aujourd'hui disponibles pour construire des modèles prédictifs.

Poursuivant l'exposé précédent, Jean-François Guégan de l'*Institut (français) de Recherche pour le Développement* a présenté un exposé intitulé « Macroécologie des maladies infectieuses : les liens entre distribution spatiale et mécanismes écologiques » apportant une dimension biogéographique aux sujets développés par Pejman Rohani. Après un bref rappel sur les raisons historiques d'absence de perspectives biogéographiques en épidémiologie, Jean-François Guégan a présenté des résultats récents sur la distribution spatiale de près de 400 agents infectieux et parasitaires affectant les populations humaines en argumentant sur le fait que des lois simples d'ordre écologique et biogéographique pouvaient rendre compte de la plupart de ces distributions. Choissant deux cas de maladies, l'exposé, basé sur l'analyse de séries de données de cas, a montré pour la coqueluche que la périodicité quasi quadriennale observée dans l'apparition des épidémies était universelle, et que ces épidémies dans le système métapopulationnel mondial se transmettaient comme des vagues épidémiques entre populations à la faveur de contacts plus ou moins importants entre elles. L'examen des séries de cas de coqueluche pour une région rurale du Sénégal, étudiées dans le laboratoire de l'orateur, ne montre aucune différence significative avec des séries de cas pour cette même maladie mais dans des pays occidentaux. Un constat identique est fait pour une autre maladie, la rougeole, indiquant donc que les conditions locales ont une moindre importance dans la dynamique de populations de ces deux maladies. La caractérisation, selon l'orateur, d'une dynamique globale pour la coqueluche doit être prise en compte dans les campagnes de vaccination puisque le contrôle de la maladie ne peut se faire qu'à l'échelle planétaire.

Le deuxième exemple de maladie, le choléra, montre une dynamique spatiale très différente puisque l'agent bactérien causant la pathologie est un micro-organisme persistant naturellement dans l'environnement aquatique. Les dynamiques de populations de cas de choléra ont tendance à être cycliques et à apparaître régulièrement sous deux modes, un mode biennal et un second mode tous les 4 à 5 ans, dans les pays de la bande intertropicale compris entre l'Afrique de l'Ouest et l'Asie du sud-est. La variabilité climatique observée depuis 1986 notamment, due aux perturbations ENSO, semble conditionner en partie ces récurrences épidémiques de choléra dans les populations humaines. En dehors de la bande intertropicale, on observe que les épidémies de choléra peuvent exister mais sont beaucoup plus rares. L'analyse de séries temporelles de cas couplée avec la modélisation mathématique prend alors une dimension comparative biogéographique permettant de définir des paysages épidémiologiques du risque. Jean-François Guégan a conclu sa présentation orale en prônant le développement d'une recherche plus intégrative et plus quantitative en épidémiologie basée sur l'analyse et la modélisation de séries temporelles et spatiales. L'analyse comparative des différentes séries chronologiques entre régions contrastées du Monde permettra de mettre en évidence les analogies et de dégager les spécificités comme dans l'exemple de la coqueluche et de la rougeole au Sénégal. La création d'observatoires de la santé dans différentes régions doit être une priorité internationale si l'on veut mieux comprendre et donc mieux maîtriser le développement des maladies infectieuses.

La dernière présentation de cette session intitulée « Fondamentaux et territoires d'émergence », par Jean-Paul Gonzalez et Jean-Pierre Hugot de l'*Institut (français) de Recherche pour le Développement*, en poste à Mayol Université à Bangkok en Thaïlande, s'est intéressée à l'aide d'exemples démonstratifs au problème de l'émergence de maladies infectieuses d'origine zoologique. Depuis une cinquantaine d'années, les responsables de la santé ont été confrontés à un nombre croissant de phénomènes épidémiques nouveaux qui sont à l'origine du concept de maladie émergente. Ce concept s'applique à une grande variété de maladies infectieuses associées à des germes nouveaux (émergence *stricto sensu*) ou « ré-émergents » lorsque des maladies apparaissent soudainement dans des populations ou des territoires jusque-là indemnes. Le concept d'émergence conduit à la recherche des facteurs et des indicateurs permettant la modélisation et la prédiction de l'apparition et de la diffusion des maladies. La nécessité de la mise en place de systèmes de réponse aux épidémies a conduit au développement de stratégies de détection précoce et d'identification rapide des agents pathogènes. En outre, la diffusion possible de certains pathogènes à l'échelle planétaire, liée au développement et à la rapidité croissante des transports, rend nécessaire que ces stratégies soient coordonnées à l'échelle mondiale.



Dans leur exposé, Jean-Paul Gonzalez et Jean-Pierre Hugot montrent que ces « maladies » mettent en cause des organismes vivants, insérés dans des systèmes d'interactions complexes. Leur étude demande la prise en compte des interrelations entre agents pathogènes, réservoirs, hôtes et éventuellement vecteurs. Cela rend nécessaire l'identification précise des organismes en présence, qui doivent pouvoir être différenciés des organismes non-pathogènes, non-réservoirs ou non vecteurs qui leur ressemblent le plus. La lutte, le contrôle et la prévention demandent la mise en place des structures de veilles associant les chercheurs du monde médical avec ceux des disciplines connexes capables de mettre en œuvre les méthodes d'analyse et de modélisation complexes que les disciplines fondamentales de la biologie ont développé durant ces vingt dernières années. Jean-Paul Gonzalez et Jean-Pierre Hugot arrivent à la conclusion que l'édification d'un réseau d'observatoires nationaux ou supranationaux (Europe), régionaux (Amérique du Sud, Asie du Sud-Est) et internationaux (OMS, FAO, EIO) utilisant des méthodes harmonisées d'investigation et d'exploitation des données serait aujourd'hui souhaitable.

Au terme de ces 7 présentations générales, un long débat de près de deux heures a suivi avec les très nombreux participants de cette session. Tous ont reconnu l'importance du décloisonnement entre les disciplines. L'ensemble des questions posées aujourd'hui par les émergences de maladies ou par la résistance d'autres aux drogues - il serait vain ici d'en dresser une liste exhaustive - exige que différentes disciplines puissent échanger leurs compétences pour développer une recherche compétitive et complémentaire. Nous devons ici faire abstraction de tout conflit d'intérêt, car chacun trouvera sa place au sein d'une contribution scientifique globale visant à mieux comprendre, et donc à mieux gérer les problèmes liés à la santé. Un autre aspect ayant fait l'unanimité entre les participants est l'importance de la surveillance au long terme des maladies infectieuses et parasitaires au travers de réseaux d'observations à l'instar de ce que pratiquent les scientifiques des sciences de l'Univers. Ces réseaux d'observatoires, coordonnés et fédérés entre eux autant dans les protocoles de suivis et d'échantillonnages que dans leur gestion administrative, sont le seul moyen aujourd'hui de pouvoir comprendre les causes d'émergences et de diffusion spatiale des maladies infectieuses.

Les activités de recherche à développer pourront être structurées autour de quelques grands axes fédérateurs transversaux et intégratifs qui sont les suivants :

- **d'où viennent les agents pathogènes ?** Recherche des facteurs déterminants les patrons de diversité en organismes microbiens et parasitaires observés dans et entre les groupes taxinomiques d'animaux (approche comparative macroscopique), et recherche des mécanismes pouvant expliquer les maladies humaines en regard de celles des grands groupes animaux (coévolution historique *versus* transfert d'espèces) ; liens entre diversité biologique et diversité en pro- et eucaryotes. Origine des agents pathogènes des cultures et conditions de leurs propagations ;

- **comment et pourquoi se développent-elles ?** Compréhension des relations entre diversité biologique hôte et diversité biologique en agents étiologiques (notion d'effet de dilution ou d'effet tampon exercé par la diversité biologique) ; analyses des relations entre tailles des populations hôtes et diversité biologique en agents étiologiques ; notion de taille critique des populations hôtes et probabilités de transferts latéraux vers d'autres espèces hôtes dont l'homme ;

- **quels sont les comportements temporels et spatiaux des maladies ?** Compréhension de leurs dynamiques temporelles et spatiales sur le long terme, facteurs de forçage à haute, moyenne et basse fréquences (y compris la vaccination ou l'utilisation de médicaments, pesticides et insecticides), et modélisation de leurs cinétiques ;

- **comment expliquer la virulence de certains agents étiologiques ?** L'augmentation de la virulence est-elle toujours associée à un changement, ou à un transfert de populations ou d'espèces d'hôtes ? Quels sont les mécanismes proximaux (micro-évolutifs) et distaux (macro-évolutifs) responsables d'une augmentation de la virulence d'un organisme pathogène, mais aussi d'une diminution de cette même virulence ? De très nombreux micro-organismes ne sont pas pathogènes, mais au contraire ont une fonction essentielle comme les levures, certains groupes de champignons, certaines bactéries ou encore certains virus ; identification des circonstances environnementales prédisposant certains micro-organismes à une fonction symbiotique ou à évoluer vers un organisme pathogène ;

- **à l'échelle micro-évolutive, existe-t-il des éléments particuliers du génome d'un pathogène responsable de tout ou partie de cette virulence ?** Lorsqu'on compare des souches ou des populations différentes d'un même agent pathogène, existe-t-il d'un point de vue macro-évolutif, ou macroscopique, des caractéristiques déterminantes permettant de comprendre, et donc de prédire, l'évolution de la virulence ? Au contraire, l'évolution de la virulence répond-elle à des lois liées au hasard ?

- **quelles sont les relations entre la résistance aux drogues chez les pathogènes de l'homme ou de l'animal et le contournement de résistances génétiques par les pathogènes de plantes ?** Quelles sont les incidences en termes de valeur sélective associées à ces modifications de virulence pour les agents étiologiques ?

- **à l'échelle biogéographique, quelle peuvent être l'importance et les effets de modifications environnementales ou bioclimatiques** sur le développement des maladies de l'homme, de l'animal et de la plante ?