



*Des objectifs ambitieux à la mesure du potentiel de l'Institut, pour un positionnement sous régional sur les maladies infectieuses en appui à la santé publique*



## L'Interview de la semaine

Du 22 au 28 décembre 2014

N°4

### Interview du Docteur Franck Prugnolle

Chercheur à l'Unité de Parasitologie du CIRMF: Groupe Biodiversité, Ecologie & Evolution des Parasites 19 décembre 2014

Au sein du Département de Recherche Médicale du Centre International de Recherches Médicales de Franceville, il existe une Unité de Parasitologie syndée en trois groupes de chercheurs travaillant sur des thèmes de santé publique distincts. Celui de la "Biodiversité, Écologie et Évolution des Parasites" en est un. Cette semaine, le Dr Franck Prugnolle, participant actif, entre autre, à la création d'un Laboratoire Mixte International entre MIVEGEC et le CIRMF, a bien voulu répondre à nos questions. ■ZA



*Préparation des tubes de collectes des feces de Grands Singes au Parc National de Loango*

**“Le parasite vit au détriment d'un autre organisme et a des effets délétères sur celui-ci”**

**Docteur Prugnolle, bonjour. Vous êtes chercheur au sein du Groupe Biodiversité, Écologie et Évolution des Parasites de l'unité de Parasitologie du CIRMF. Tout d'abord, qu'est-ce qu'un parasite?**

Un parasite est un organisme qui vit au détriment d'un autre organisme et qui a des effets délétères sur celui-ci. C'est à-dire que la présence de celui-ci a des effets négatifs sur la survie ou sur la reproduction de cet hôte.

**Quel est l'intérêt d'étudier l'écologie et l'évolution des parasites ?**

L'intérêt est de comprendre leur fonctionnement. L'écologie comprend le fonctionnement populationnel de ces parasites, comment ils sont transmis? Où ils sont transmis? Quand ? Comment ? Pourquoi ? etc. L'évolution, c'est comprendre comment ces organismes peuvent changer en réponse à une modification de leur environnement. Ça peut-être par exemple une évolution face à l'apport d'un nouveau médicament ou alors face à un changement environnemental, comme par exemple l'introduction de nouvelles espèces hôtes dans leur environnement.

**À quel parasite précisément vous intéressez-vous et pourquoi ?**

Le groupe de parasites auquel nous nous intéressons principalement, Benjamin Ollomo et moi-même, est le groupe de parasites agents du paludisme ; les parasites du genre *Plasmodium* qui sont responsables chez l'homme du paludisme ou de la malaria qui est, pour rappel, la parasitose qui touche et qui fait le plus de morts chaque année dans le monde. En nombre de cas, on est entre 200 et 500 millions de cas chaque année, donc un demi milliards de personnes qui sont touchées par le paludisme dans le monde, et en nombre de morts, quasiment un million de morts chaque année, notamment en Afrique Subsaharienne où on considère qu'un enfant meurt toutes les 30 secondes de ce fléau. C'est l'une des premières, voire la première, cause de mortalité en Afrique.

**Malgré des progrès récents considérables, que ce soit en Europe ou dans les pays du Sud, les maladies infectieuses restent un problème de santé publique majeur ; et l'on voit encore émerger de nouvelles pathologies suite aux changements environnementaux, climatiques et sociétaux. Quel regard le chercheur que vous êtes portez-vous face à un tel constat?**

En effet, malgré les progrès de la médecine, on voit émerger chaque année de nouvelles maladies infectieuses. La plupart du temps, ces maladies infectieuses ont une origine zoonotique, c'est à-dire, qu'elles proviennent de la faune sauvage. Ce qui fait que l'on a ces émergences, en général, c'est que l'homme modifie de plus en plus son environnement



**Docteur Franck Prugnolle**

**Directeur de Recherche (classe 2)**

Laboratoire MIVEGEC, Équipe Génétique et Adaptation des Pathogènes / UMR 5290 CNRS-IRD / IRD Montpellier  
Chercheur au CIRMF, Équipe Biodiversité, Écologie & Évolution des Parasites.

Le Dr Franck Prugnolle est né à Les Lilas (93) le 31 janvier 1977 et est titulaire d'un Doctorat de 3ème cycle obtenu en 2003 à l'Université de Montpellier II sur le thème "Co-structurations génétiques dans le système hôte / parasite *Schistosoma mansoni*, *Biomphalaria glabrata* et *Rattus rattus*".

Après un post-doctorat réalisé à l'Université de Cambridge, en Angleterre, en 2004 et un autre en 2005 à l'Université d'état de Caroline du Nord, aux États-Unis, sur le thème "Génomique comparative des espèces du genre *Plasmodium* évolution chez les singes et les rongeurs" dans l'équipe de Philip Awadalla, il a conduit successivement de 2006 à 2009 une activité de recherche sur l'évolution du paludisme au sein du Laboratoire Génétique et Evolution des Maladies Infectieuses (GEMI) de l'IRD de Montpellier et en 2009 en tant que Chargé de Recherche de classe 1, au Laboratoire Maladies Infectieuses et Vecteurs Ecologie Génétique Evolution et Contrôle (MIVEGEC), à l'IRD à Montpellier. Dans ce cadre, il a encadré, conduit, participé et collaboré à des publications scientifiques de haut impact facteur et a géré et animé une multitude d'équipes telles que celles de "Génétique et Adaptation des *Plasmodium*", "Génétique et Adaptation des Pathogènes" de 2008 à 2010. En parallèle, il a exercé des activités d'enseignement destinées aux étudiants en Licence, Master 1, Master 2. Ayant obtenu son Habilitation à Diriger les Recherches (HDR) en 2012, il a encadré plusieurs étudiants en



et entre en contact avec des espèces avec lesquelles il avait traditionnellement assez peu de contact. C'est dans le cas où l'on colonise des environnements de plus en plus retirés et dans lesquels on n'avait pas l'habitude d'être. C'est le cas par exemple des forêts profondes où l'on va de plus en plus. Grâce à la déforestation, les gens vont chasser de plus en plus loin et s'intéressent à des espèces nouvelles avec lesquelles, historiquement, on n'avait pas trop de contact. L'autre élément est que l'on a modifié nos pratiques agricoles. La population humaine est en train d'exploser : sept milliards d'âmes au monde qu'il faut nourrir, et à qui il faut notamment fournir des protéines animales. Pour cela, en tous cas dans beaucoup de pays, on a opté pour de l'élevage intensif. Donc, on crée des conditions qui sont vraiment favorables à l'apparition de nouvelles maladies infectieuses, tout simplement parce que l'on va avoir énormément d'individus qui vont être regroupés au même endroit et qui vont avoir des contacts très étroits avec les populations humaines. Ce fut notamment le cas de H5N1, qui a diffusé en population humaine et qui avait une origine animale. Cela veut donc dire que, malgré les progrès de la médecine, il faut faire très attention à ce que l'on fait d'un point de vue économique, d'un point de vue environnemental. D'où l'importance d'avoir cette vision intégrée du fonctionnement et de la santé « One Health » où l'on ne peut pas considérer la santé humaine sans considérer la santé de ces environnements dans lesquels il évolue, sans non plus considérer la santé des animaux qui évoluent dans ces environnements. Cela montre aussi que si l'on veut pouvoir comprendre et prévenir l'émergence de ces maladies infectieuses, il est très important de s'intéresser à ces maladies qui circulent justement dans la faune sauvage, de comprendre leur écologie, leur évolution, et de savoir aussi si ces maladies sont capables facilement de passer d'une espèce-hôte à une autre, ces maladies pouvant être des risques majeurs pour la santé humaine dans le futur. Ce qui veut dire que la santé ne peut pas être laissée aux seules mains des médecins, qui eux, s'intéressent plutôt à l'aspect symptômes, mais que la santé doit aussi faire l'objet d'études par des gens comme nous, des écologistes, des biologistes de l'évolution qui, eux, ont une manière d'appréhender les maladies infectieuses de manière très différente, puisqu'on s'intéresse à leur habitat, leur écologie, et à leur fonctionnement dans les environnements naturels.

thèse et en post-doctorat.

Porteur de plusieurs Programmes de recherches financés par des organismes de renom tels que l'AUF, le CNRS, l'ANR, l'IRD, pour des montants allant de 5000 à 250 000 Euros, le Dr Prugnolle a, de même, participé à de nombreux jurys et comités de thèses comme examinateur et membre. Invité à plus d'une vingtaine de conférences à travers le monde, notons que le Docteur Franck Prugnolle a obtenu en 2004 le Prix de la meilleure présentation orale au Congrès International MEEDIG-EMOP VII, à Valence, en Espagne.

En accueil à l'IRD (Institut de Recherches pour le Développement) et au CIRMF au Gabon, depuis janvier 2012, le Docteur Franck Prugnolle a participé activement à la création d'un Laboratoire Mixte International entre MIVEGEC et le CIRMF. C'est dans ce cadre qu'il exerce dans l'unité de Parasitologie du Centre dans le Groupe "Biodiversité, Écologie & Évolution des Parasites".

Depuis octobre 2014, le Docteur Franck Prugnolle est Directeur de Recherche de classe 2 au CNRS – IRD.



□

### **Pour quelles raisons travaillez-vous sur des primates non humains et non pas, par exemple, sur des souris ?**

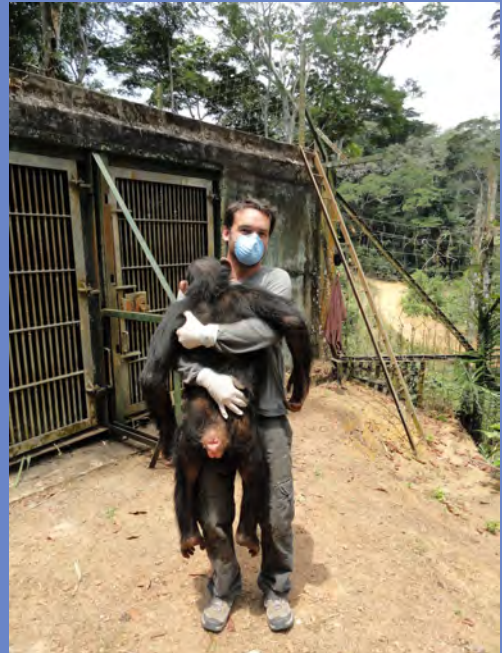
Notre objectif était de comprendre l'origine et l'évolution de *Plasmodium falciparum*, l'agent le plus virulent du paludisme chez l'homme. Pendant très longtemps, on a pensé que *P. falciparum* était spécifique de l'homme. Puis il y a eu des études sur les Grands Singes. Au début du 20<sup>ème</sup> siècle on a montré que chez ces animaux, il y avait des souches qui étaient proches morphologiquement de ce *P. falciparum*. Donc, à ce moment là, on avait deux hypothèses sur l'origine de *P. falciparum* chez l'homme: soit il avait co-évolué avec son hôte, avec l'homme, depuis la séparation de l'homme et des chimpanzés, soit il avait une autre origine. Pour essayer de développer un peu plus cette question de l'origine de *P. falciparum*, on a utilisé les outils moléculaires pour explorer cette diversité des *plasmodiums* qui circulent chez les Grands Singes. C'est la raison pour laquelle nous nous sommes intéressés aux Grands Singes et nous nous sommes aperçus que le parasite le plus proche n'était pas présent chez les chimpanzés mais plutôt chez les gorilles.

### **Selon qu'on se trouve en Asie, en Afrique, en Amérique, ce parasite agit-il de la même manière ?**

Le parasite agit de la même manière. Par contre, sa prévalence, c'est à-dire, sa fréquence, le nombre de cas qu'il génère chaque année varie d'un continent à l'autre. Le continent le plus touché est l'Afrique, la zone d'origine. En Asie *P. falciparum* est responsable de moins de cas. Il existe un autre parasite en Asie qui, lui, enregistre beaucoup plus de cas chaque année, c'est le *Plasmodium Vivax*, qui lui, à priori, a une origine asiatique. En Amérique du Sud, selon les travaux que nous avons effectués, il y a deux ans, on a pu montrer que *P. falciparum* en Amérique du Sud avait été introduit au moment de la traite des noirs. Il aurait donc, également, une origine africaine. En Amérique du Sud, *P. falciparum* est beaucoup moins présent et enregistre beaucoup moins de cas.

### **Avec quelles autres unités du Centre collaborez-vous ? Pour quels projets ?**

Dans le cadre de nos travaux, nous collaborons avec différentes équipes d'unités du CIRMF. On travaille en particulier et très étroitement avec l'unité d'Entomologie puisque le paludisme est une maladie vectorielle, transmise d'un individu à l'autre par un moustique vecteur et on s'intéresse en particulier à





comprendre comment s'effectue la transmission du paludisme chez les Grands Singes. Nous nous y intéressons pour deux raisons: tout d'abord, pour comprendre comment circule cette maladie en forêt, mais aussi et surtout parce qu'on veut essayer de déterminer si les vecteurs qui jouent un rôle dans la transmission chez les Grands Singes, peuvent jouer un rôle de pont entre les Grands Singes et l'homme, donc assurer la transmission de ces agents infectieux des Grands Singes à l'homme. Dans ce sens on co-encadre un étudiant en thèse, Boris Makanga. La deuxième unité avec laquelle on collabore étroitement est le Centre de Primatologie (CDP). Pourquoi? Par ce que l'on travaille régulièrement sur les Grands Singes orphelins qui arrivent au CIRMF et qui font l'objet d'une quarantaine. Nous travaillons également avec le CDP dans le cadre du suivi sanitaire de Grands Singes qu'on effectue dans différents sanctuaires, notamment le sanctuaire du Parc de la Lékédi à Bakoumba. Je participe à l'encadrement de la thèse de Barthémémy Ngoubangoye qui s'intéresse au transfert des maladies infectieuses (notamment du paludisme) entre homme et primate dans les contextes artificiels de contacts entre ces deux types d'hôtes. La troisième unité avec laquelle nous collaborons est l'unité de Virologie. En particulier, on utilise beaucoup les banques d'échantillons qui ont été collectées par cette unité au cours de ces dernières années, notamment une cohorte d'échantillons de viande de brousse qu'elle avait collectée dans le cadre de ses études sur Ebola et une cohorte d'échantillons de sang humain provenant de 4500 individus répartis dans 220 villages au Gabon et qui avaient été, là encore, collectés dans le cadre d'une étude sur la circulation des pathogènes au Gabon. Nous les utilisons pour étudier le paludisme et la circulation du paludisme à la fois chez l'homme et dans la faune sauvage. Enfin la dernière unité avec laquelle on collabore est l'unité de Rétrovirologie, en particulier sur un projet particulier de détection des pathogènes dans la faune sauvage en utilisant des mouches hématophages comme seringues volantes naturelles pour savoir si à partir de ces mouches hématophages qu'on aura collectées dans la nature et qui sont gorgées de sang, on peut détecter des pathogènes, notamment des rétrovirus de type SIV.



**Le *Plasmodium Falciparum*, est le plus répandu et le plus virulent des cinq micro-organismes responsables du paludisme humain. Présent dans la quasi totalité des pays de la zone intertropicale, il infecte et tue annuellement des millions de personnes dans le monde. Ce qui laisse supposer de son exceptionnelle capacité invasive. A t-on une idée de l'origine de ce pathogène? D'où vient-il ?**

Oui, on a maintenant une bonne idée de l'origine de ce pathogène, justement, grâce aux travaux que nous avons effectués sur les primates non humains, et notamment chez les Grands Singes en Afrique centrale, donc chimpanzés et gorilles. Nous avons étudié la diversité des parasites qui existaient chez nos cousins, nos plus proches parents, les gorilles et les chimpanzés, et l'on a pu montrer, notamment, qu'il existait chez les gorilles une espèce de plasmodium qui était très proche, voire quasi indistinguable génétiquement du *P. falciparum* qu'on trouve chez l'homme. Nos recherches ont permis de montrer que finalement il y avait très certainement un transfert des parasites de gorilles vers l'homme il y a de cela un, deux million d'années ; les dates sont assez peu précises. Donc *Plasmodium falciparum* aurait clairement une origine africaine.

#### **Origine et adaptation de *Plasmodium falciparum*, agent de la malaria, en Amérique du Sud**

Franck Prugnolle<sup>1</sup>, Erhan Yalcindag<sup>1</sup>, Eric Elguero<sup>1</sup>, Céline Amathau<sup>1</sup>, Eric Legrand<sup>1</sup>, Bernard Carme<sup>2</sup>, Christine Chevillon<sup>1</sup>, Patrick Durand<sup>1</sup>, François Renaud<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire MIVEGEC, UMR 224-5290 CNRS-IRD-UMI IRD Montpellier, 911 Avenue Agropolis, BP 64501, 34394 Montpellier Cedex 5, France.

<sup>2</sup> CNR Chimio-résistance du Paludisme, Institut Pasteur de Cayenne, Cayenne, France.

<sup>3</sup> Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Université Antilles Guyane, Cayenne, France.



## **EN BREF**

Véritable force de recherche, d'expertise et de formation, MIVEGEC est le fruit de regroupements d'équipes de l'Université de Montpellier (UM1 et UM2), du CNRS et de l'IRD sur des thématiques complémentaires, concernant l'évolution et le contrôle de la transmission des agents infectieux. Ses champs scientifiques relèvent de l'écologie, de l'évolution, de la génétique, de l'infectiologie, de la Santé publique.

Avec 94 agents titulaires, dans 9 équipes (55 IRD, 22 CNRS, 17 Universités de Montpellier et CHU), et près de 80 CDD, post-doctorants et étudiants de thèse, plus 150 articles publiés chaque année, un budget (SE et conventions) de près de 3M€/an, MIVEGEC "compte" dans son domaine.

En raison de ses objectifs, relatifs aux systèmes infectieux et à leur contrôle, et des missions de ses tutelles, MIVEGEC conduit ses recherches dans de nombreuses régions du monde. En 2013, 22 agents titulaires sont résidents en Bolivie, au Bénin, au Burkina Faso, au Cameroun, au Gabon, en Thaïlande, au Vietnam, en France tropicale (Guyane, Nouvelle Calédonie et La Réunion).

Pour atteindre ses objectifs, MIVEGEC a formalisé de très nombreux partenariats, dans les pays développés du Nord, en Europe, et dans les pays du Sud.



### **Quelle est l'implication de l'unité dans les activités de formation et d'enseignement ?**

L'unité est subdivisée en deux groupes : un, basé ici à Franceville et un autre à Libreville. Pour ce qui concerne celui de Franceville, on participe à la formation de différentes manières. La première est que l'on encadre des étudiants en thèse en particulier. Dans le cadre de nos projets sur le paludisme, l'écologie, son évolution et les liens qui existent entre le paludisme de l'homme et les Grands Singes, trois thésards sont encadrés soit particulièrement par des chercheurs de notre unité, soit avec ceux d'autres unités. Larson Boundenga travaille sur la diversité des plasmodiums chez les primates non-humains au Gabon, leur écologie et leur évolution ; Bertrand Mve Ondo travaille sur la circulation du paludisme dans des populations forestières isolées, notamment chez les Pygmées ; Boris Makanga travaille sur toute la partie entomologique ; Lucrèce Délicat-Loembet qui soutient dans quelques jours à Montpellier, en France, s'intéresse, elle, au lien qu'il y a entre le paludisme et la drépanocytose au Gabon. Nous sommes aussi impliqués dans l'enseignement. J'enseigne la Phylogénie et la génétique évolutive à l'EDR et vais participer également à l'enseignement de la génétique humaine à l'USTM à partir de janvier 2015. De même que je fais partie, depuis plusieurs années du jury de l'EDR.

### **Vos recherches ont-elles abouties à quelque découverte ?**

Oui, à beaucoup de découvertes. Sur l'origine du paludisme, nos recherches ont permis de montrer que le paludisme à *P. falciparum* avait une origine africaine. Nous avons été les premiers à l'origine de la découverte des différentes espèces du paludisme chez les Grands Singes, en particulier, les premiers à avoir montré que le gorille est l'espèce qui présente les parasites les plus proches de ceux de l'homme ; donc toutes nos recherches ont été à l'origine de cette découverte que le paludisme chez l'homme serait apparu à la suite d'un transfert de parasites de Grands Singes. On a pu également démontrer que *Plasmodium vivax* qui est un des autres agents du paludisme, absent en Afrique centrale, circulait en fait chez les Grands Singes. On a ainsi pu montrer que cette souche qui circulait chez les Grands Singes était spécifique des Grands Singes et assez différente de celle qui circulait chez l'homme. Nous avons également démontré que des transferts entre Grands Singes et homme pouvaient avoir lieu dans certaines conditions. On a notamment découvert le cas d'un Français qui était

Les recherches de MIVEGEC se déclinent sur plusieurs échelles: l'écosystème, incluant ses variables physiques, biologiques et socio-économiques, les populations d'hôtes (vertébrés et invertébrés) et celles d'agents pathogènes (virus, bactéries, parasites), avec leurs caractères phénotypiques, génétiques, évolutifs et de traits d'histoire de vie, les agents pathogènes (génétique et biologie cellulaire), les relations entre les composantes des systèmes telles que les interactions hôtes-agents pathogènes et en particulier les relations génome à génome.

Les principaux modèles infectieux abordés dans l'unité entre 2011 et 2013 sont les suivants: Leishmania / phlébotomes, Plasmodium / Anopheles, Trypanosoma / Triatoma, Arbovirus / Aedes- Culex, Borrelia – Babesia / Ixodidae, insectes pathogènes, ulcère de Buruli, Toxoplasmose, Mycobacterium et tuberculose, Cholera, méningites, Ebola, virus Influenza.

Quatre "plates-formes" (et centres de référence) sont intégrés à l'unité: Plate-forme de bio-informatique, Centre National de Référence (CNR) des Leishmania, Centre Collaborateur OMS sur l'utilisation des insecticides en santé publique, Centre National d'Expertise sur les Vecteurs (CNEV).

Les chercheurs de MIVEGEC contribuent à plusieurs structures régionales et nationales françaises pôle de recherche en infectiologie de Montpellier, MIVEGEC représentant plus de 15% des 500 scientifiques et hospital-universitaires du Pôle Infectiologie. RTRS (Réseau Thématique de Recherche et de Soins) Fondation Infectiopole Sud dont MIVEGEC est un membre actif.

Les scientifiques de l'unité réalisent des expertises nationales ou internationales dans leurs domaines de compétence.

revenu d'Afrique centrale à la suite d'une mission, infecté par un *Plasmodium Vivax* de singe. C'était la première fois que l'on démontrait qu'il pouvait y avoir des transferts entre ces plasmodium de Grands Singes et l'homme. On a pu également, ces dernières années, sortir un génome partiel d'une de ces nouvelles espèces qu'on connaît chez les Grands Singes, ce qui nous a permis d'un peu mieux comprendre quels étaient les gènes impliqués dans l'adaptation à l'homme chez *Plasmodium falciparum*. Découvertes qui ont eu un impact significatif au sein de la communauté scientifique.

**Vous êtes souvent amené à effectuer des missions dans des zones reculées en pleine forêt. Avez-vous une anecdote à nous partager?**

Oui. En effet, on passe deux semaines sur le terrain, souvent en pleine forêt. La mission la plus difficile que j'ai eu à effectuer fut dans le Parc de Waka, au Nord-est du Gabon à la frontière avec le Congo. Difficile parce que pour accéder à la zone du Parc dans lequel on voulait travailler, il y avait deux jours de marche, depuis le dernier village, qui était lui-même à 5 heures de route de Makokou. Deux jours de marche particulièrement difficiles puisque nous devions traverser un marécage pendant plusieurs heures avec les sacs à dos, toute la nourriture emportée pour deux semaines. Malheureusement, notre guide s'est perdu. À 18 heures, quand la nuit commençait à tomber, en pleine forêt, depuis 6h du matin que nous marchions, notre guide a dit: « écoutez, je suis perdu ». On n'était pas arrivé au campement; et là, le thésard qui travaillait avec nous m'a dit: « Ecoute, je suis trop fatigué. J'en peux plus (nous n'avions plus d'eau, plus rien), laisse-moi là, je vous ralentis ». Un peu comme dans les films. Il voulait qu'on l'abandonne là, en pleine forêt pour ne pas ralentir la mission! Ce qui est très courageux de la part du thésard mais pas raisonnable. Fort heureusement, deux heures plus tard, on a réussi à arriver à un campement et à installer le nôtre. Ce fut une très dure journée !

Je vous remercie Docteur!

Par ailleurs, MIVEGEC gère un portefeuille de 16 brevets.

L'implication de la communauté MIVEGEC dans les activités de formation et d'enseignement est extrêmement importante. Bien que l'unité n'accueille que 17 statutaires des universités UM1 et UM2, son poids dans l'enseignement et la formation à Montpellier, en France et à l'international est très élevé, avec plus de 1500 heures/an d'enseignements de tous niveaux (Licence, Master, ED), de nombreuses responsabilités dans le management des enseignements, et la rédaction d'ouvrages universitaires.

Avec des programmes développés sur tous les continents, l'UMR MIVEGEC est impliquée dans un très grand nombre de collaborations extérieures.



**Pour le contacter**

Docteur Franck Prugnolle  
Centre International de Recherches Médicales de Franceville  
BP 769, Franceville, Gabon  
Email: [franck.prunolle@ird.fr](mailto:franck.prunolle@ird.fr)

Laboratoire MIVEGEC  
Équipe: Génétique et Adaptation des Pathogènes  
UMR 5290 CNRS-IRD,  
IRD Montpellier,  
911 Avenue Agropolis, BP 64501,  
34394 Montpellier Cedex 5, France  
<http://www.mivegec.ird.fr>