

## CorseMED Network : une plateforme collaborative de détection et préparation aux émergences épidémiques en Corse.

### Avant-propos

#### Les agents pathogènes infectieux émergents et réémergents : une menace permanente

Une grande partie des maladies infectieuses émergentes sont des zoonoses, c'est-à-dire des maladies dont l'agent pathogène d'origine animale, **le plus souvent un virus**, a franchi la barrière d'espèces pour atteindre l'homme. Au fil des deux dernières décennies, plus de dix épidémies ou pandémies majeures dues à des maladies virales ont été recensées au niveau des populations humaines comme Ebola, grippe aviaire, Zika, SARS-CoV-2. Elles ont été causées par des coronavirus, des alphavirus, des myxovirus, des filovirus, des norovirus et des membres de la famille des flavivirus [1]. Comme l'a déclaré en juin 2019 le directeur exécutif du programme des urgences sanitaires de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) : *"Nous entrons dans une toute nouvelle phase d'épidémies à fort impact... C'est une nouvelle normalité, je ne m'attends pas à ce que la fréquence de ces événements diminue "*. La pandémie COVID-19 nous a amené, depuis mars 2020, dans cette nouvelle normalité...

Du fait de la mondialisation et des changements climatiques globaux, le rythme d'émergence des épidémies à l'échelle régionale comme mondiale, n'aura de cesse de s'accroître. Malheureusement, malgré les grands progrès technologiques et scientifiques, l'épidémiologie pratique et de terrain peine à suivre ce rythme. Il nous faut faire évoluer nos pratiques, combiner nos compétences et expertises afin de relever les défis sanitaires de demain. Pour ce faire une approche plus large est indispensable. La stratégie « One-Health » (une seule santé) préconise une mutualisation des compétences via la collaboration de professionnels de différents secteurs tel que la santé publique, la santé animale, l'écologie et les sciences de l'environnement. Ensemble, médecins, vétérinaires, ingénieurs, techniciens et scientifiques, œuvrent dans un même but : l'amélioration de la santé (humaine, animale, végétale et environnementale). **Dans cette approche intégrée réussie, les connaissances et les compétences font partie d'une boîte à outils servant un unique objectif.**

**Notre projet vise à prévenir l'émergence de maladies en Corse.** En pratique, nous nous proposons de développer des systèmes de détection des pathogènes potentiellement émergents et pouvant représenter un risque sanitaire sur le territoire Corse. Cette recherche se fera à la fois chez l'homme, chez l'animal et chez les vecteurs qui véhiculent les agents pathogènes. Une telle approche implique un effort transdisciplinaire dans le but commun d'aider **à la prédiction, la prévention et la préparation aux menaces sanitaires.** Pour ce faire, nous allons mettre en place une collaboration de type One-Health au niveau de la Corse incluant différentes compétences et expertises locales et nationales. Cette collaboration, en plus de permettre une réalisation exhaustive des objectifs, permettra de consolider les relations entre les institutions corses et nationales (voir internationales) et participera ainsi au rayonnement de la Corse.

#### Description du contexte et des objectifs

##### La Corse : une zone à haut risque d'émergence

Le bassin méditerranéen est fortement affecté par les changements d'intensité et d'extension climatiques à l'échelle mondiale et, en raison de sa situation, il constitue un environnement vulnérable pour l'émergence de maladies infectieuses exotiques, notamment les arboviroses (virus transmis par des vecteurs de type moustiques et tiques). Certaines arboviroses telles que le virus du Nil Occidental (ou West Nile : WNV) et le virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo (CCHF) et, dans une moindre mesure, le virus de l'encéphalite à tique (TBVE) constituent actuellement une menace pour la

santé publique dans la région méditerranéenne. Récemment, plusieurs études épidémiologiques ont montré que la Corse, est concernée par la circulation de plusieurs agents pathogènes zoonotiques émergents ou à risque d'émergence tels que le virus Toscana dans la population humaine [2], le virus de l'hépatite E (HEV) dans les populations porcines et humaines [3, 4], le WNV chez les animaux domestiques [5], et encore la schistosomiase urogénitale [5]. Une étude de séroprévalence sur la présence d'anticorps dirigés contre le virus CCHF réalisée à partir de sérums collectés sur 3.890 animaux d'élevage en Corse sur la période 2014-2016, a montré que 13,3% des bovins, 3,1% des chèvres et 2,5% des moutons étaient séropositifs. Ces résultats semblent indiquer que ces animaux ont été exposés au virus CCHF ou un virus apparenté [6]. En outre, des récentes enquêtes entomologiques ont révélé que l'un des principaux vecteurs du virus CCHF, la tique *Hyalomma marginatum*, est abondante sur l'île [7, 8].

En Corse, plusieurs facteurs tels que le tourisme, l'élevage extensif (ovins, caprins, porcins et bovins), la chasse et la randonnée favorisent les interactions permanentes entre le bétail, la faune sauvage et la population humaine, et donc la circulation d'agents pathogènes, y compris zoonotiques. La Corse est un lieu de passage important de nombreux oiseaux migrateurs en provenance d'Afrique, ce qui pourrait favoriser la propagation d'agents pathogènes exotiques comme démontré par la détection en Haute-Corse d'une tique mâle adulte d' *Amblyomma variegatum* détecté positif à *Rickettsia africae* [9]. Des efforts visant à compléter les connaissances pratiquement inexistantes sur les espèces de tiques présentes en Corse et leurs agents pathogènes potentiels ont récemment été réalisés grâce à une collaboration entre épidémiologistes, virologues, vétérinaires et éleveurs. Neuf espèces de tiques ont été identifiées chez les animaux domestiques et sauvages corses : *Rhipicephalus bursa*, *Hy. marginatum*, *Dermacentor marginatus*, *Rhipicephalus sanguineus sensu lato*, *Hy. scupense*, *Ixodes ricinus*, *Haemaphysalis punctata*, *Rh. (Bo.) annulatus* et *Ha. sulcata* [7-10]. Concernant les agents pathogènes présentes en Corse, des études récentes ont rapporté diverses espèces des genres *Anaplasma*, *Rickettsia*, *Borrelia* et *Ehrlichia* [7-10]. A noter que la première détection d'*Ehrlichia minasensis* dans *Hy. marginatum* en dehors du Brésil, de l'Éthiopie et du Canada a été observée en Corse en 2016 [8] puis confirmée en 2017-2018 [11]. D'après ce qui a été dit ci-dessus, le nombre d'agents pathogènes potentiellement à risque d'émergence en Corse pourrait être très important ; mais malheureusement, les ressources pour la recherche et le développement (R&D) en santé humaine et animale sont limitées. **Pour cette raison, il est crucial de mutualiser les efforts et d'encourager ces initiatives pluridisciplinaires.** Un bon exemple d'action utile est le "R&D Blueprint for Action to Prevent Epidemics" de l'OMS [12], dans lequel un large réseau d'experts en maladies infectieuses travaille ensemble pour identifier les maladies qui posent le plus grand risque pour la santé publique en raison de leur potentiel épidémique. Parmi ces agents pathogènes plus de la moitié sont vectorisés par des moustiques (exemple : Fièvre de la vallée du Rift ; Zika) ou des tiques (exemple : fièvre hémorragique Crimée-Congo) ou encore « la maladie X », qui selon l'OMS, est une pathologie qui n'existe pas encore et pouvant être à l'origine d'une épidémie à n'importe quel moment. La maladie X a été incluse dans les système de surveillance pour veiller à ce que la communauté internationale en santé soit prête à s'attaquer à toutes les formes de menaces, prévisibles et imprévisibles afin de développer des systèmes prêts à l'emploi qui pourront traiter toutes sortes de maladies.

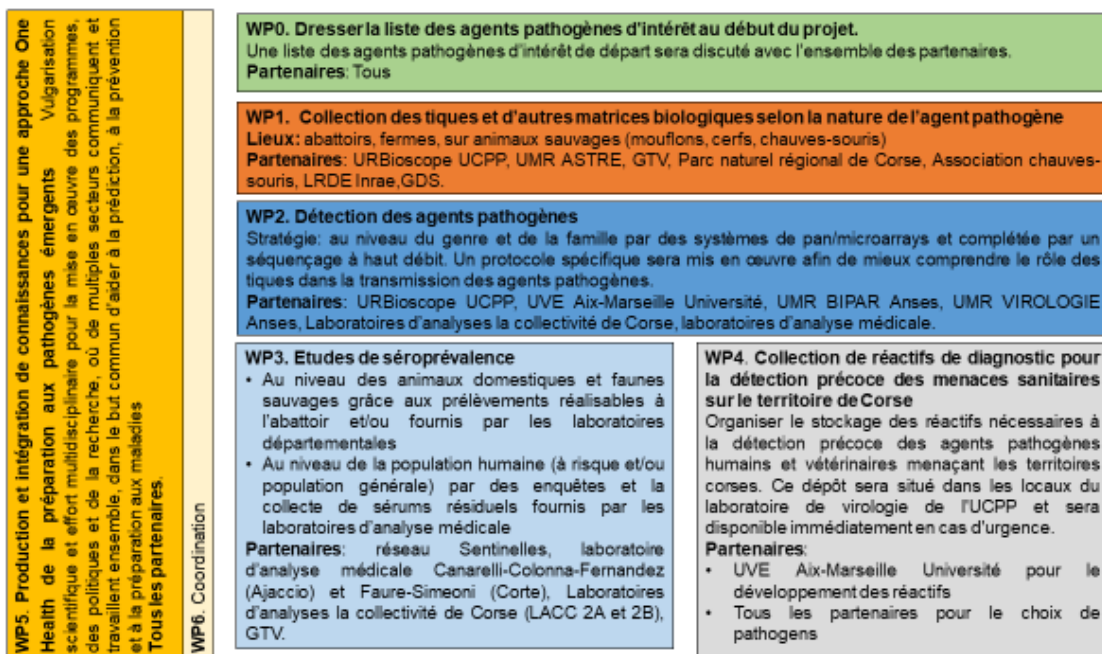
**Notre analyse est que cette démarche devrait être mise en place au niveau de la Corse et étendue à d'autres virus émergents vectorisés ou pas qui posent déjà ou risquent de poser des problèmes dans les années à venir.** Cette liste destinée à évoluer est présentée au niveau du Tableau 1. Notre légitimité repose sur une expertise reconnue dans le domaine des agents pathogènes émergents et sur

l'existence avérée de différents liens de collaboration entre les différents partenaires qui feront partie de cette plateforme.

## Objectifs

Ce projet ambitieux d'une durée de 15 mois vise à établir une plateforme multidisciplinaire qui prendra en compte les relations entre la santé humaine et la santé animale afin d'une part de déterminer la prévalence des agents pathogènes d'intérêt ciblés (Tableau 1) et d'autre part, en fonction de l'analyse de données collectées, préparer une liste d'agents émergents qui pourraient représenter des risques sanitaires sur le territoire. Grâce à cette approche multidisciplinaire (Figure 1), combinant d'une part la collecte des matrices biologiques (WP1), la détection d'agents pathogènes par des techniques avancées de biologie moléculaire (WP2), des enquêtes de séroprévalence en population humaine et animale (WP3), l'organisation du stockage des réactifs nécessaires à la détection précoce des agents pathogènes humains et vétérinaires menaçant le territoire corse (WP4), cette plateforme sera en mesure de dessiner un **image complète non seulement des maladies émergentes qui sont actuellement présentes sur l'île, mais aussi de la distribution de la population de vecteurs en particulier les tiques, et donc du potentiel d'apparition d'agents pathogènes émergents. Ces éléments sont essentiels pour l'élaboration de mesures préventives (WP5). Une force particulière de cette proposition est que les diverses parties nécessaires à la collecte de données biologiques sont déjà mises en place, ce qui devrait rendre les objectifs proposés hautement réalisables. L'URBioscope sera dotée d'un laboratoire de virologie supplémentaire de type P3 qui permettra par exemple l'isolement et la manipulation d'agents pathogènes émergents de type 3 au niveau régional.**

Pour atteindre cet objectif, les work-packages suivants seront mis en œuvre, comme l'illustre la Figure 1.



## **Description des Work-packages.**

### **WP0. Dresser la liste des agents pathogènes d'intérêt au début du projet.**

Une liste des agents pathogènes d'intérêt de départ a déjà été dressée sur la base des enquêtes épidémiologiques menées précédemment par l'URBioscope de l'UCPP avec une partie des partenaires (Tableau 1). Cette liste sera discutée et enrichie en fonction des échanges avec l'ensemble des partenaires du projet et pourra être modifiée pendant la durée du projet en fonction des besoins sur le terrain en santé humaine et en santé animale. Pendant la crise du COVID-19, le laboratoire de virologie de l'UCPP a été mobilisé pour des activités de diagnostic et a démontré sa capacité à être en première ligne de la réponse précoce. La détection moléculaire pouvant être adaptée à n'importe quel agent pathogène si les réactifs et les contrôles sont compatibles avec la plateforme technique de l'UCPP, l'exemple du test SARS-CoV-2 peut être facilement et rapidement reproduit pour tout autre agent pathogène émergent ou réémergent. Un plan similaire sera établi avec les LDV pour couvrir de manière optimale l'émergence ou la réémergence d'agents pathogènes en Corse. Le laboratoire de virologie de l'UCPP sera accueilli dans le projet EVDLabNet ECDC dans lequel la surveillance des signaux d'alerte est faite sur une base quotidienne. Les relations avec le laboratoire de l'Institute of Virology de l'Université Charité Berlin dans le cadre d'un projet post-doctoral spécialisé dans le Virus Discovery permettront l'acquisition des nouvelles technologies de séquençage et de génotypage pour l'URBioscope.

### **WP1 Collecte de tiques et d'autres matrices biologiques selon la nature de l'agent pathogène.**

**Au niveau des abattoirs :** Ce type de collecte en cours depuis 2017 a permis de collecter plus de 10 000 tiques sur la base d'un protocole déjà établi. Lors de chaque visite (une fois par semaine) aux abattoirs de Ponte-Leccia (2B) et de Cuttoli (2A) les peaux des animaux (bovins) abattus seront inspectées, et les tiques collectées manuellement. Le système national d'identification du bétail, permet de suivre l'origine des animaux et d'identifier les propriétaires des exploitations. Toutes les tiques seront collectées sur chaque animal infesté. L'abattoir permet aussi la collecte des sérums et d'organes (par exemple les foies pour Hépatite E).

#### **Au niveau des animaux domestiques :**

**Les animaux d'élevage (bovins/ovins/caprins/porcins) :** Plusieurs réseaux d'éleveurs ont permis par exemple d'étudier d'une part la circulation du virus de l'hépatite E au niveau du réservoir porcin et d'autre part la détection du HEV dans le lait. La collecte de tiques dans les élevages pourra mobiliser les vétérinaires ainsi que les techniciens du GDS Corse.

**Les équidés :** Cette opération est également en cours grâce à un circuit mis en place pour la surveillance du virus CCHF depuis 2018. Il consiste à collecter les tiques directement sur les animaux au printemps, en se concentrant sur le pic d'activité de la principale tique vectrice *Hy. marginatum* ; ainsi, environ 1200 *Hy. marginatum* ont déjà été collectées. Chaque année des chevaux sont identifiés comme positifs au virus West Nile par des vétérinaires de terrain. Ces animaux pourraient servir de sentinelle pour connaître la dynamique de circulation du virus en Corse et les éventuels risques pour la

population humaine. Les vétérinaires qui travaillent dans le domaine équin seront mobilisés pour collecter du sang.

**Au niveau de la faune sauvage** : Des tiques et d'autres matrices biologiques sont régulièrement collectées sur des sangliers en période de chasse, sur des cerfs et des mouflons (parc naturel régional de Corse) et sur des chauves-souris (grâce à une association de protection des chauves-souris de Corse).

## **WP2. Détection et caractérisation des agents pathogènes.**

Le succès de la détection des nouvelles souches virales et/ou de nouveaux virus au niveau de n'importe quelle matrice biologique de départ résidera dans l'utilisation de PCR consensus à large spectre (au niveau du genre/famille) complétée par un séquençage à haut débit visant la découverte / détection d'agents pathogènes viraux. Une approche aussi par NGS et/ou « fragments analyzer » sera mise en place pour la détection de variants. Ces outils puissants produisent des données spécifiques à haute résolution, permettant une détection rapide des agents pathogènes potentiels connus et nouveaux. Les tiques sont capables de transmettre un large spectre d'agents pathogènes (bactéries, parasites et virus), ainsi nous avons déjà développé avec le partenaire UVE une large gamme de systèmes afin de détecter les Nairovirus, Phlebovirus, Flavivirus et Parapoxvirus. Par ailleurs, le partenaire UMR BIPAR a développé un système de PCR en temps réel microfluidique à haut débit (BioMark™ Dynamic Array, société Fluidigm) permettant de détecter 48 agents pathogènes (bactéries, parasites et virus) dans 48 échantillons en une seule expérience, soit 2 304 réactions individuelles réalisées en même temps. Le partenaire UMR BIPAR a déjà utilisé ce système dans de nombreuses études épidémiologiques à grande échelle dans le monde entier.

## **WP3. Études de séroprévalence en population animale et humaine.**

**Au niveau des animaux domestiques et sauvages.** Les premières collaborations avec les LACC et le GTV sur la direction du CIRAD ont permis d'obtenir des sérums de bovins et de petits ruminants provenant de la campagne prophylactique nationale annuelle pour les analyses de la CCHF. Cette organisation peut être pérennisée pour des activités de surveillance systématique. En ce qui concerne la faune sauvage, les recherches sur les sangliers ont permis de collecter des sérums ces dernières années, qui seront analysés pour la CCHF, et cette collaboration avec les chasseurs pourra être poursuivie. Du sang sera également collecté aux abattoirs et obtenu auprès des LACC 2B et 2A pour la recherche d'autres agents pathogènes (voir Tableau 1).

**Au niveau de la population humaine** : L'UR7310 dispose d'une sérothèque constituée grâce à une collaboration avec les laboratoires médicaux de l'île et grâce aux enquêtes épidémiologiques réalisées en médecine générale, en population générale et auprès des donneurs de sang. Ces sérums ont été collectés pour déterminer la séroprévalence et les facteurs de risque du SARS-CoV-2, du HEV et du virus Toscana au niveau de la population corse [2, 3, 13]. De nouvelles études de séroprévalence sont nécessaires d'une part pour évaluer la dynamique du virus Toscana par rapport aux enquêtes précédentes menées sur la période 2017-2019 et d'autre part pour caractériser l'évolution de l'immunité chez les enfants vis-à-vis de l'Hépatite E.

#### **WP4. Collection de réactifs de diagnostic pour la détection précoce des menaces sanitaires sur le territoire de Corse**

Ce WP est dédié à la mise en place d'un référentiel de réactifs pouvant être déployés dans les heures qui suivent l'alerte sans avoir besoin de commander ou de s'appuyer sur des recommandations d'experts externes. L'objectif de ce WP sera de **i)** Développer et/ou produire des réactifs de diagnostic moléculaire stables à température ambiante et de qualité contrôlée ainsi que des contrôles synthétiques ; **ii)** Les utiliser si nécessaire dans d'autres WP pour des activités de surveillance et de détection ; **iii)** Les produire et les stocker dans un format compatible avec la plateforme de détection moléculaire TaqMan de l'UCPP et du Laboratoire départementale vétérinaire (Haute Corse et Corse du Sud) (Tableau 3).

Les tâches suivantes seront organisées :

- **Tâche 4.1.** Produire les réactifs correspondants en vue de couvrir la capacité à tester au moins 10% de la population corse (30 000 tests pour chaque agent pathogène sélectionné) et organiser le stockage dans une installation contrôlée qui sera maintenue à long terme au-delà de la fin de ce projet. Le délai entre la décision de production d'un test et de sa production est de 8 semaines.
- **Tâche 4.2.** Utiliser les résultats collectés dans d'autres WP pour adapter la diversité des réactifs stockés.
- **Tâche 4.3.** Organiser des tests d'aptitude avec le laboratoire de virologie de l'UCPP et le LDV pour les tests sélectionnés.

#### **WP5 – Production et intégration de connaissances pour une approche One Health de la préparation aux pathogènes émergents. Actions de vulgarisation scientifique.**

Dans le champ de la santé humaine, animale et environnementale, le nouveau mot d'ordre « *One Health* » appelle à un décloisonnement des modes de production de connaissances (interdisciplinarité) pour dépasser le constat d'une recherche compartimentée par discipline, et un décloisonnement des services/organisations/acteurs parties prenantes de la gestion des questions de santé (transdisciplinarité). Il est désormais systématiquement invoqué, notamment dans le cadre des maladies émergentes, mais il existe peu d'exemples d'une réelle mise en œuvre à l'échelle des territoires.

Au-delà d'un effort d'interdisciplinarité pour analyser l'ensemble des résultats obtenus dans les différents WP, le WP5 vise à construire une approche concertée et territorialisée de la préparation de la Corse aux risques de maladies émergentes. La préparation implique à la fois la prévention, la détection, la réponse et le recouvrement d'une situation d'équilibre. Le *preparedness* est un processus organisationnel, qui dépend, en plus des connaissances produites sur les phénomènes biologiques, de la construction de capacité de coordination entre une diversité d'acteurs du territoire. La Nouvelle Gouvernance du Sanitaire, portant une visée plus participative et impliquant davantage les acteurs de la santé animale, rencontre des difficultés de mise en œuvre. Ces difficultés de territorialisation de l'action publique est un enjeu de production de connaissances, et ouvrent un espace pour penser ces formes de coordination et d'intégration des connaissances dans les organisations territoriales.

En Corse, différents organismes travaillent à construire des approches intégrées de la santé qui mobilisent des dispositifs expérimentaux de gestion des problèmes sanitaires spécifiques à la Corse, qu'il s'agisse de maladies animales strictes (Aujeszyk, PPA,...) ou de maladies zoonotiques (HEV, tuberculose bovine). Ces dispositifs reposent sur un dialogue étroit entre organismes de recherche et organismes socio-professionnels, pour d'apporter des réponses ciblées et mieux adaptées aux

configurations territoriales. Les caractéristiques des situations en Corse (insularité, élevages en contact étroit avec la faune sauvage, mosaïque paysagère, modalités de régulation publique,...) réunissent les conditions pour une exploration territorialisée des approches *One Health* et du *preparedness*.

Ce WP s'inscrit dans la continuité de ces travaux et vise à proposer une lecture des conditions de *preparedness* à l'émergence de maladies dans une optique One Health, en intégrant les connaissances biologiques sur les pathogènes-vecteurs-hôtes des WP 1-2-3-4 et des connaissances issues d'un travail cartographique et relationnel des réseaux d'acteurs impliqués dans différentes phases du *preparedness* (surveillance, prévention, réponse, recouvrement). Les travaux reposeront sur un dispositif d'enquête auprès des acteurs (établissement de sociogrammes par exemple), ainsi que des ateliers de discussion/conception entre les partenaires du projet. Au-delà des connaissances produites dans les champs de la géographie et des sciences de gestion, il sera proposé des sorties plus opérationnelles en termes d'action de gestion et de préparation (zonages de surveillance, instruments, projet pilote de surveillance, pistes d'orientations de politiques publiques...).

### WP6 : Coordination du projet Leader : UCPP

**Tableau 1. Liste des agents pathogènes d'intérêt (cette liste sera affinée par le conseil scientifique)**

Pathogène	Pathologie	Distribution	Distribution en Corse	Surveillance	Diagnostic
Toscana virus (TOSV)  (genus Phlebovirus, family Phenuiviridae) transmis par les Phlébotomes	Maladies fébriles et des infections neuroinvasives	France, Espagne Italie, le TOSV fait partie des trois agents les plus fréquents à l'origine des méningites et encéphalites aseptiques, avec les entérovirus et les herpèsvirus.	22% de sérums analysés (donneurs de sang et médecine générale) présentaient des anticorps neutralisant dirigés contre le TOSV[2]	Surveillance systématique en cours, mais des études ponctuelles.  Nouvelle étude de séroprévalence souhaitable en 2021 pour évaluer son évolution en terme de circulation.	Développement récent d'un trio TOSV par RT-qPCR [14] et disponibilité d'un test de seroneutralisation [2]
Crimée Congo  Virus du genre Nairovirus, Famille Bunyaviridae  transmis par <i>Hyalomma marginatum</i> tique présente en Corse	Fièvre hémorragique avec un taux de létalité qui peut atteindre les 40 %.	Le virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo n'a encore jamais été détecté en France, bien qu'une souche du virus ait été identifiée il y a quelques années en Espagne causant de premiers cas humains en 2016, 2018 et 2020.	Etude de séroprévalence réalisée en Corse chez des animaux domestiques d'élevage a montré une probable circulation du virus en Corse	Surveillance réalisée au niveau de tiques collectées à l'abattoir et sur des sérums de bovins. Besoin de collecter un nombre important de tiques et de sérums afin de mieux comprendre la dynamique de cette pathologie. Recherche sur les sérums collectés en population humaine ( ?).	Test de biologie moléculaire, ELISA et sero-neutralisation (en P4). Autorisation de l'ANSM pour l'UR7310 pour la détection par biologie moléculaire du virus.
Virus de l'encéphalite à tiques  Principal vecteur <i>Ixodes ricinus</i>	Maladie émergente transmise par les tiques et la consommation de lait non pasteurisé provoquant des symptômes neurologiques avec des séquelles importantes	Il sévit principalement en Europe centrale et de l'Est ainsi que dans les pays scandinaves, et, est aussi observé dans l'Est de la France	Pas de détection à ce jour en Corse, pas de surveillance ou d'études menées à ce jour pour la surveillance	Une surveillance réalisées au niveau de tiques collectées sera mise en place pour évaluer sa présence au niveau régional	RT-q-PCR, Sérologie

Hépatite E	Asymptomatique dans 50% de cas, peut évoluer en hépatite chronique chez les patients immunodéprimés	Plusieurs études réalisées en France	Etude de séroprévalence en Corse, zone hyper endémique avec 60% de séroprévalence. L'un des taux d'hospitalisation le plus élevé au niveau national  Etude de séroprévalence chez les suidés domestiques et sauvages	Surveillance réalisée par le CNR, nécessite de mieux comprendre l'évolution de la séroprévalence chez les enfants (<18 ans).  Surveillance réalisée pour suivre les interactions entre les réservoirs animaux	Test de biologie moléculaire et ELISA déjà disponibles (humains et animaux)
------------	---	--------------------------------------	--	---	---

**Tableau 2. Liste des agents pathogènes candidats. Cette liste sera adaptée en fonction de données collectées par le WP2 et des besoins spécifiques du terrain.**

Pathogène	Pathologie	Distribution	Distribution en Corse	Surveillance	Diagnostic
Jingmen Tick virus <i>Flaviviridae</i> , transmis par les tiques <i>Hyalomma</i>	Maladie vectorielle émergente en Chine. Provoquant des symptômes neurologiques et présente dans les tiques Corse	France (Corse), Chine, Uganda, Brésil.	Détection du virus au niveau des pools de tiques collectées en Corse	Pas de surveillance	A développer
West Nile et Usutu virus <i>Flaviviridae</i> transmis par les moustiques du genre <i>Culex</i>	Maladie transmise par les moustiques, ayant pour réservoir les oiseaux (risque migratoire), provoquant des encéphalites chez l'homme.	Méditerranée	Pour West-Nile, foyers épidémiques chez les chevaux en Corse, cas humains détectés sporadiquement	Surveillance syndromique pour West-Nile,	RT-q-PCR, Sérologie (sérologie peu spécifique)
Schmallenberg virus (intérêt vétérinaire) <i>Bunyaviridae</i> (intérêt vétérinaire)	Se manifeste chez le bovin adulte par une baisse de la production laitière, de la fièvre, une diarrhée pouvant être sévère et parfois des avortements	Europe	Des anticorps détectés chez les sérums de moutons et des cerfs avec des taux de 10-12%	Recherche systématique chez les animaux	Besoin de développer de tests pour les laboratoires départementaux
Virus de la Peste Porcine Africaine	Pathologie porcine	Europe	Foyers épidémiques en Sardaigne		Besoin de développer de tests pour les laboratoires



**Tableau 3. Collection de réactifs prêt-à l'emploi**

Pathogène	Lyoph-P&P	Contrôle positif synthétique (IVT RNA ou ArRNA)	SOP	Produced at UVE	Stockpiled at UCPP or LDV
Hepatitis E virus	OK	OK	OK	OK	M1
Toscana virus	OK	OK	OK	OK	M1
Tick borne encephalitis	OK	OK	M3	M3	M3
Jingmen Tick virus	OK	M3	M3	M3	M5
Usutu virus	OK	OK	M3	M3	M3
West Nile virus	OK	OK	M3	M3	M3
Crimean Congo hemorrhagic fever virus	OK	M2	M2	M2	M2
Rift valley fever virus	OK	OK	M2	M2	M2
Zika virus	OK	OK	OK	M2	M2
BVDV	M6	M6	M6	M6	M6
Bluetongue virus (FCO)	M8	M8	M8	M8	M8
Schmallenberg virus	M10	M10	M10	M10	M10
EHDV	M12	M12	M12	M12	M12
Anaplasma	M14	M14	M14	M14	M14

## Budget

### Le plan de financement

La demande de financement permettra d'embaucher un(e) Ingénieur d'étude pour 15 mois. Il sera en charge du suivi du projet et de faire le lien avec l'ensemble des partenaires. En fonctionnement, nous demandons : 5000 euros pour les missions de terrain et les comités de pilotage ; 15 000 pour le séquençage (NGS/Sanger) et génotypage (n=500 échantillons) ; 27 000 euros pour les réactions de microarray/ RT-qPCR (n=1500 échantillons) ; 20 000 euros pour la production de tests et 15 000 pour le consommable de laboratoire.

Tableau 4. Budget global du projet

<b>Budget global</b>		
<b>Frais de Ressource Humaine</b>	1 Ingénieur d'étude	42000
<b>Fonctionnement</b>	<b>Liste</b>	
	Missions/Réunions	5000
	Séquençage/Génotypage	15 000
	RT-qPCR	27 000
	Production des tests	20 000
	Consommable	15 000
<b>Total (HT)</b>		<b>124000</b>
<b>Autofinancement</b>		<b>46000</b>
<b>Cout total</b>		<b>170000</b>

Tableau 5. Participants, laboratoire et compétences (en bleu les partenaires en Corse)

Fonction des personnes affectées à l'opération	Responsable par équipe	Compétences
UR7310 UCPP (Leader)	Alessandra Falchi	Epidémiologie pathologie infectieuses communautaires et émergentes, gestion réseaux de surveillance
Unité de Virus Emergents Aix-Marseille Inserm	Remi Charrel	Surveillance des pathologies virales émergentes aspects virologiques et environnementaux (écologie, entomologie, réservoirs animaux, etc.).
UMR BIPAR Anses Paris	Sara Moutailler	Epidémiologie moléculaire et nouveaux outils à haut débit de détection des agents pathogènes vectorisés (arthropodes)
CIRAD Montpellier	Laurence Vial	Vétérinaire, expertise dans les tiques et maladies transmises par les tiques.
UMR Virologie Anses Paris	Nicole Pavio	Expertise sur le virus de l'hépatite E, développement de méthodes de détection et de modèles d'étude in vivo et in vitro, caractérisation des interactions virus-hôtes, l'étude des facteurs de passage des barrières d'espèces.
INRAE SEMLET-LRDE Inrae Corte	Francois Charrier	Approches en sciences sociales des dispositifs de gestion ; territorialisation de l'action publique sanitaire ; processus organisationnels
GTV	Sebastien Grech-Angelini	Vétérinaire épidémiologiste. Expertise dans les tiques et agents pathogène transmis.
Parc Naturel Régional de Corse	Stevan Mondoloni	Expertise sur la faune sauvage
CIRE PACA-Corse Santé Publique France	Philippe Malfait	Epidémiologie d'intervention Surveillance épidémiologique Recherche opérationnelle
Laboratoire d'analyse médicale Canarelli	Jean Canarelli	Biologie médicale, diagnostic
Laboratoire d'analyse médicale Simeoni	Marie Helene Simeoni	Biologie médicale, diagnostic
Laboratoires d'analyses la collectivité de Corse Haute Corse	Marc MEMMI Jean Marc SANTINI	Epidémiologie descriptive, Gestion des réseaux Surveillance des maladies de la faune domestique et sauvage, Analyses en Biologie traditionnelle et moléculaire
Laboratoires d'analyses la collectivité de Corse Corse du Sud	Michele Riera	Surveillance des maladies de la faune domestique et sauvage, Analyses en Biologie traditionnelle
GDS	Agnes Guillaume	Réseau de surveillance, enquêtes épidémiologiques, suivi sanitaire

## References

1. Meganck, R.M. and R.S. Baric, *Developing therapeutic approaches for twenty-first-century emerging infectious viral diseases*. Nat Med, 2021. **27**(3): p. 401-410.
2. Masse, S., et al., *Circulation of Toscana Virus in a Sample Population of Corsica, France*. Viruses, 2019. **11**(9).
3. Capai, L., et al., *Seroprevalence of hepatitis E virus among blood donors on Corsica, France, 2017*. Euro Surveill, 2020. **25**(5).
4. Capai, L., et al., *Drastic decline of hepatitis E virus detection in domestic pigs after the age of 6 months, Corsica, France*. Transbound Emerg Dis, 2019. **66**(6): p. 2462-2473.
5. Oleaga, A., et al., *Epidemiological surveillance of schistosomiasis outbreak in Corsica (France): Are animal reservoir hosts implicated in local transmission?* PLoS Negl Trop Dis, 2019. **13**(6): p. e0007543.
6. Grech-Angelini, S., et al., *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Antibodies among Livestock on Corsica, France, 2014-2016*. Emerg Infect Dis, 2020. **26**(5): p. 1041-1044.
7. Grech-Angelini, S., et al., *Tick-borne pathogens in ticks (Acari: Ixodidae) collected from various domestic and wild hosts in Corsica (France), a Mediterranean island environment*. Transbound Emerg Dis, 2020. **67**(2): p. 745-757.
8. Cicculi, V., et al., *First detection of Ehrlichia minasensis in Hyalomma marginatum ticks collected from cattle in Corsica, France*. Vet Med Sci, 2019. **5**(2): p. 243-248.
9. Cicculi, V., et al., *First molecular detection of Rickettsia africae in a tropical bont tick, Amblyomma variegatum, collected in Corsica, France*. Exp Appl Acarol, 2019. **77**(2): p. 207-214.
10. Cicculi, V., et al., *Molecular Detection of Spotted-Fever Group Rickettsiae in Ticks Collected from Domestic and Wild Animals in Corsica, France*. Pathogens, 2019. **8**(3).
11. Cicculi, V., et al., *Molecular screening of Anaplasmataceae in ticks collected from cattle in Corsica, France*. Exp Appl Acarol, 2020. **81**(4): p. 561-574.
12. OMS *Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts*. 2015.
13. Capai, L., et al., *Seroprevalence of SARS-CoV-2 IgG Antibodies in Corsica (France), April and June 2020*. J Clin Med, 2020. **9**(11).
14. Thirion, L., et al., *Evaluation of a Trio Toscana Virus Real-Time RT-PCR Assay Targeting Three Genomic Regions within Nucleoprotein Gene*. Pathogens, 2021. **10**(3).

## 2 Lien avec le contrat d'établissement de l'Université de Corse

L'université a franchi un nouveau seuil qualitatif en définissant de nouveaux objets scientifiques qui ont donné matière à des méta-projets ciblés pluri-voire interdisciplinaires. Le contrat d'établissement a prévu la mise en œuvre d'un projet sur les espèces invasives marines et terrestres. A ce jour, les travaux de recherche sur les espèces invasives sont centrés sur trois grands questionnements : **i)** pourquoi une espèce devient invasive et sous l'effet de quels facteurs anthropiques et/ou climatiques ? ; **ii)** quelles sont les conséquences dans les zones touchées et quels sont les changements induits ? ; **iii)** et enfin comment faire face à ces changements environnementaux ?

La Corse possède une diversité biologique riche mais vulnérable, soumise à la forte pression des espèces envahissantes (Zenetos et al. 2010, Jeanmonod et al. 2011). Le consortium de recherche à caractère interdisciplinaire mis en place permet d'allier l'expertise de scientifiques de l'université de Corse issus de différentes disciplines (e.g. chimie, biochimie, biologie, écologie) aux systèmes de surveillance et d'alerte régionaux. Différents groupes taxonomiques parmi les microorganismes, les plantes, les invertébrés et les vertébrés terrestres et marins sont actuellement ciblés.

- **Le programme de recherche**, structurant, s'est concrétisé par la création d'un **plateau technique multimodules, mutualisé, constitué de laboratoires P2 et P3** et d'un laboratoire dédié à la biologie moléculaire des agents pathogènes. Nous souhaitons aller plus loin dans cette démarche **en ciblant les pathogènes des populations corses anciennes**.

- **L'axe formation** : ce projet s'appuie sur les différentes formations pédagogiques proposées par l'université de Corse (DUT Génie Biologique, Licences Science de la vie, Masters Risques Naturels, Gestion de l'Environnement, Sciences et technologies de l'agriculture, de l'alimentation et de l'environnement, Aide à la personne en passant par la formation délocalisée de troisième cycle de médecine générale) afin de favoriser l'apparition de nouvelles compétences essentielles au niveau du territoire.

## 3 Impacts pédagogiques, scientifiques ou sociétaux attendus

Ce projet vise à mettre en place un socle d'enseignants et de chercheurs multidisciplinaire pour appuyer la demande en cours de la prolongation du cursus des études médicales à l'université de Corse jusqu'au niveau L3 dans le cadre de la création d'un futur CHU. Les

compétences sont avérées en biochimie, enzymologie, biologie moléculaire et cellulaire des pathologies, l'étude du tissu sanguin, l'immunologie, l'infectiologie, l'épidémiologie et en Sciences Humaines et Sociales.

Nous proposons dans cette thématique Santé-environnement d'utiliser des approches de paléoépidémiologie moléculaire et paléopathologie en contexte néolithique, médiéval, moderne et contemporain pour analyser la répartition de maladies infectieuses à l'échelle des sites archéologiques et de leurs fréquences dans les populations anciennes. Ces travaux donneront des bases d'analyse des maladies infectieuses en Corse, notamment des maladies infectieuses émergentes, en décryptant l'évolution des épidémies au cours des siècles passés.

Des thématiques et des encadrements de stage pourront être partagés entre l'Université de Corse (UMR 6134 SPE et UMR 6240 LISA) et l'Université Aix-Marseille (UMR 7268 ADES), l'INRAP (conventions, accès documents archéologiques, pièces osseuses) et les organismes insulaires DRAC - SRA, notamment, afin de maintenir la dynamique de travail au-delà du projet. Cette thématique de recherche s'intégrera parfaitement dans les actions portées par la Fédération de recherche Environnement et Société : FRES 3041.