



Alliance BioSecure

Fondation de recherche reconnue d'utilité publique

Rapport d'activité

Exercice clos le 31/12/2007

RAPPORT D'ACTIVITE 2007

Rappels des buts et missions

Reconnue d'utilité publique par décret du 6 décembre 2006, La Fondation de recherche Alliance BioSecure a pour objectifs de contribuer à garantir la sécurité biologique dans le domaine de l'alimentation et de la santé, en faisant progresser l'analyse, la compréhension et la gestion des risques biologiques.

La Fondation de recherche Alliance BioSecure remplit sa mission en contribuant à la compréhension des mécanismes de virulence, de pathogénicité et de transmissibilité des agents microbiologiques infectieux actuels ou émergents, et notamment les prions. La Fondation Alliance BioSecure vise également à favoriser la découverte de solutions technologiques permettant d'améliorer la détection, l'élimination et l'inactivation de ces agents infectieux, dans les médicaments biologiques ou biotechnologiques, dans les produits destinés à l'alimentation humaine ou animale, ainsi que dans les équipements utilisés pour leur production et les matériels médicaux réutilisables.

La Fondation Alliance BioSecure s'inscrit dans le cadre des nouvelles fondations de recherche, présentées en juin 2004 par François D'AUBERT, alors Ministre délégué à la Recherche. Véritable outil de mobilisation des ressources privées au profit de la recherche, elles permettent de financer des projets ambitieux, rigoureusement sélectionnés dans une mission d'intérêt général, la santé publique dans le cas de la Fondation Alliance BioSecure.

Organisation et fonctionnement de la Fondation

La Fondation Alliance BioSecure est dirigée par un Conseil d'Administration, présidé par le Dr. Jean-François PROST, Directeur des Opérations Scientifiques et Médicales du LFB (Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies), et qui réunit des représentants des Fondateurs et Donateurs, des membres de droit nommés par les Ministères de la Santé, de la Recherche, de l'Industrie et de l'Intérieur, et des personnalités qualifiées, reconnues pour leur expertise dans le domaine de la sécurité biologique et de la perception sociétale du risque.

Au cours de l'année 2007, le Conseil d'Administration s'est réuni 3 fois, les 16 mars, 14 septembre et 14 décembre 2007. Il a notamment définitivement adopté le règlement intérieur de la Fondation au cours de sa session de décembre.

Un Bureau, réunissant les 4 membres du collège des Fondateurs, a été nommé, et s'est réuni régulièrement lors de l'année 2007, notamment lors de l'examen des projets ayant concouru dans le cadre de l'appel à projets.

La Fondation Alliance BioSecure est dotée d'un Conseil Scientifique indépendant, composé d'experts de renom international, et dirigé par deux co-Présidents, le Pr. Paul BROWN ancien Senior Investigator au NIH (Bethesda, USA) le Dr. Jean-Philippe DESLYS (CEA, Fontenay-aux-Roses, France), coordinateur du réseau européen Neuroprion. (**cf rapport d'activité du Conseil Scientifique en annexe**).

La Fondation Alliance BioSecure a nommé en mars 2007 un Directeur, en la personne de Mr Rémi Urbain, Directeur des partenariats scientifiques du LFB, appelé à assurer l'intérim en raison de la démission du directeur initialement nommé, Mr Henry Baron. Un appel à candidatures a été passé en novembre 2007 pour recruter un nouveau directeur, qui sera nommé à l'issue du Conseil d'Administration de mars 2008.

Appel à projets 2007

La réalisation des objectifs de la Fondation Alliance BioSecure s'est en particulier effectuée par l'intermédiaire d'un processus annuel d'appels à projets, lancé en avril 2007. La qualité internationale et l'indépendance du Conseil Scientifique, ont été garants de la transparence du processus de sélection des projets.

L'appel à projets 2007, doté *in fine* d'un montant total de 420 000 Euros, a donné lieu au dépôt de 36 projets collaboratifs, venus du monde entier.

Parmi ceux-ci, huit projets rassemblant 21 équipes ont été sélectionnés par le Conseil d'Administration du 14 septembre 2007, sur proposition du Conseil Scientifique & du Bureau. Tous les projets retenus ont répondu aux thématiques de recherche définies par le Conseil Scientifique en accord avec les objectifs de la Fondation Alliance BioSecure :

1. Physiopathologie des maladies à prion ou liées à d'autres agents pathogènes émergents,
2. Nouvelles méthodes de détection, d'élimination et d'inactivation des prions dans les liquides biologiques et les médicaments biologiques ou biotechnologiques,
3. Nouvelles approches thérapeutiques des maladies à prion.

Les huit projets lauréats en 2007 sont les suivants :

Axe 1

- Physiopathologie des maladies à prion chez le campagnol, un nouveau modèle *in vivo* prédictif des encéphalopathies humaines : projet porté par **H. AGRIMI** (Institut Supérieur de Santé, Rome),
- Développement d'un nouveau modèle *in vitro* de culture cellulaire de lignées humaines infectables par le prion : projet porté par **F. MOUTHON** (CEA de Fontenay aux Roses), en collaboration avec l'INRA de Jouy en Josas (H. LAUDE) et la Health Protection Agency britannique (R. HESP).

Axe 2

- Développement d'une méthode innovante de détection des agrégats de protéines, application à la détection du prion : projet porté par **M. KAMALI** (Université d'Uppsala, Suède),
- Mise au point de nouvelles méthodes de détection sanguine du prion et de titrage de son infectiosité par culture cellulaire : projet porté par l'EFS (Etablissements de Montpellier (**J. COSTE**) et de Lille (**D. DERNIS**), en collaboration avec l'Université de Prague (K. HOLADA), l'INRA de Jouy en Josas (H. LAUDE), le CEA de Fontenay aux Roses (E. COMOY) et le laboratoire de sécurisation biologique du LFB (B. YOU),
- Développement de nouvelles méthodes d'élimination du prion par filtration : projet porté par **O. ANDREOLETTI** (INRA, Toulouse), en collaboration avec le CEA de Saclay (J. GRASSI), le VLA de Weybridge au Royaume-Uni (H. SIMMONS), et la société MacoPharma.

Axe 3

- Immunothérapie des maladies à prion : projet porté par **C. ZURZOLO** (Institut Pasteur, Paris),
- Développement d'inhibiteurs de la conversion du prion physiologique (PrP) en prion pathologique (PrP^{res}) : projet porté par **H. REZAEI** et A.SCHWOK (INRA, Jouy en Josas), en collaboration avec le King's College de Londres (F. FRATERNALI).
- Les dérivés cannabinoïdes, une approche thérapeutique originale des maladies à prion : projet réalisé par **J. CHABRY** (IMPC, CNRS, Nice).

Chaque projet a été financé pour une durée de 1 an, pour un montant allant de 20 000 à 135 000 euros selon la taille du projet considéré et le nombre d'équipes impliquées.

Pour chacune des 21 équipes de recherche, une convention financière a été établie et adressée par la Fondation à l'organisme gestionnaire, donnant lieu au versement d'un acompte représentant 75% du montant de la subvention totale.

Il est prévu que toutes les équipes financées remettent à la Fondation un rapport d'activité à l'automne 2008.

Mise en place d'une plate-forme technologique pour permettre à la Fondation de développer une recherche en propre.

Afin de favoriser la réalisation des projets financés par la Fondation et de développer sa recherche en propre dans le domaine de la sécurisation biologique, la Fondation a cherché à se doter d'une plate-forme technologique, capable d'être installée dans un environnement de laboratoire de niveau L3, et permettant la manipulation d'agents infectieux pathogènes pour l'homme, et en particulier les prions. Compte tenu des liens étroits existants entre la Fondation et le CEA, cette plate-forme a été logée au sein du site CEA de Fontenay aux Roses (bâtiment Neuroprion). A cet effet, une convention de collaboration et d'hébergement est en préparation.

Dans ce cadre, l'un des Fondateurs, le LFB, a gracieusement mis à la disposition de la Fondation à compter de avril 2007, un cytomètre-trieur de haute performance, de marque Cytopenia.

Cet appareil ouvre la possibilité d'études originales générant des connaissances fondamentales pour permettre de mieux comprendre et d'évaluer les risques liés aux prions pour la transfusion sanguine et les médicaments dérivés du sang. En effet, l'étude de la contamination éventuelle par les prions des cellules sanguines pose des problèmes particuliers, en raison notamment des très faibles titres infectieux présents dans le sang, par rapport au système nerveux central, bien que le volume des poches de sang rende ce titre potentiellement très significatif en valeur absolue. Les essais de tri par les méthodes classiques de billes magnétiques n'ont pas donné les résultats escomptés, ce qui rendait nécessaire l'acquisition - ou le prêt - d'un tel matériel.

De son côté, la Fondation a recruté en avril 2007 en CDI un technicien de recherche spécialisé en cytométrie, Mr Fabien Aubry, qui a eu pour mission l'installation, la validation et le maintien du bon fonctionnement de ce matériel. Ce CDI est placé sous l'autorité directe du Directeur de la Fondation.

Le travail de Mr Aubry en 2007 a essentiellement consisté en un travail sur la sécurisation de l'appareil, en étroite collaboration avec le fabricant. En effet, les premiers travaux réalisés avaient montré que l'appareil n'avait pas été initialement conçu pour le tri cellulaire de cellules infectées par des agents pathogènes. Le développement en commun d'une chambre confinée a donc été entrepris, qui a abouti en mars 2008 à la qualification de l'équipement, qui peut désormais manipuler du matériel infectieux. L'installation du cytomètre-trieur en environnement L3 est prévue fin mars 2008.

Sur proposition de son Conseil Scientifique, la Fondation a par ailleurs acquis en fin d'année 2007 un microscope confocal inversé Nikon Eclipse TE 2000-S doté d'une chambre thermostatée et de deux lasers (488 nm et 543 nm) permettant l'observation, l'acquisition et l'analyse de coupes de tissus ou de cellules vivantes ou fixées. Cet appareil est basé sur la détection directe ou indirecte de la fluorescence de cibles moléculaires dans un seul plan focal de l'échantillon étudié.

A son arrivée en décembre 2007, le microscope était équipé de deux blocs de fluorescences et de 3 objectifs de grossissement/ouverture (Nikon Plan Fluor 10x/0,3, 20x/0,45 et 40x/0,6) lui permettant l'observation de l'organisation cellulaire au niveau de tissus et à l'échelle cellulaire. En revanche, ce niveau d'équipement ne permettait pas d'observer et d'analyser de façon précise la localisation de cibles à l'échelle sub-cellulaire (i.e. au niveau des organites de la cellule). C'est pourquoi, en février 2008, la Fondation a procédé à l'achat d'un objectif de grossissement supérieur (Plan Apo 60x/1,4) et un bloc de fluorescence supplémentaire sont venus compléter idéalement cet appareil en augmentant son pouvoir résolutif. L'assemblage, la mise en service et le déploiement informatique de l'appareil ont été assurés par la société Nikon le 8 février 2008. Suite à la validation technique de l'appareil, une première formation spécifique a été délivrée au personnel de la fondation le 29 février 2008. Une seconde formation par la société Nikon est prévue courant avril 2008.

Avec le cytomètre-trieur et ce microscope confocal, la fondation Alliance BioSecure dispose désormais d'une plateforme technique inédite en condition de sécurité microbiologique de niveau L3. Un atout qui sera mis en avant dans l'appel à projets 2008.

De même, la Fondation a recruté en octobre 2007 en CDD une technicienne de recherche spécialisée en histologie et microscopie, Melle Evelyne Correia, qui a pour mission l'installation, la validation et le maintien du bon fonctionnement de ce matériel. Melle Correia participe en outre directement à la réalisation de l'un des projets financés par la Fondation, le projet Prion Blood Primate, coordonné par l'EFS. Comme Mr Aubry, Mme Correia est placée sous l'autorité directe du Directeur de la Fondation.

Communications de la Fondation

Afin d'accroître sa notoriété, la Fondation Alliance BioSecure a, à l'initiative de son Directeur, engagé en 2007 plusieurs actions de communication :

- Création d'un logo et d'un site Internet (www.alliance-biosecure.org)
- Lancement de l'appel à projets 2007 lors d'une conférence de presse le 5 avril 2007 au Sénat
- Annonce des lauréats de l'appel à projets 2007 lors du congrès Prion 2007 à Edinburgh et du symposium EURO BIO à Lille en septembre 2007 ; à cette occasion, un dossier de presse et un communiqué de presse en français et en anglais ont été rédigés et diffusés ;
- Conception et réalisation à l'été 2007 d'une plaquette institutionnelle de présentation de la Fondation, tirée à 1000 exemplaires.

Ces activités de communication seront poursuivies et amplifiées en 2008, afin de mieux faire connaître les enjeux de la sécurisation biologique, et les buts, moyens, et réalisations de la Fondation. et afin de recruter de nouveaux donateurs pour favoriser le développement de la Fondation.

Sous l'impulsion de MM Aubry et Mr Urbain, un poster sur les travaux obtenus avec le cytomètre-trieur a été préparé et présenté lors du congrès Prion 2007. D'autres communications scientifiques sont prévues, notamment au congrès international de cytométrie [ISAC] en mai 2008.



Conclusion

Aboutissement d'un processus initié en juin 2005, la Fondation de recherche Alliance Biosecure a obtenu sa reconnaissance d'utilité publique par décret du 6 décembre 2006.

L'année 2007 a été consacrée à sa mise en place progressive, et tous les outils sont désormais disponibles pour que la Fondation accomplisse pleinement sa mission au service de la sécurité biologique.

Grâce au soutien de ses fondateurs et donateurs, qui tous ont tenu leurs engagements financiers en faveur de la Fondation, grâce à la participation active du Bureau et à la contribution du Conseil d'Administration, grâce au travail d'orientation réalisé par le Conseil Scientifique, grâce à l'implication de ses salariés, la Fondation Alliance Biosecure est désormais une réalité tangible.

L'année 2008 verra certainement les fruits de ces premières actions, notamment par la communication des résultats des projets financés par la Fondation en 2007.

Rémi URBAIN
Directeur
14 mars 2008

Annexe Rapport du Conseil Scientifique

The first meeting of the Conseil Scientifique took place at the Commissariat à l'Énergie Atomique on 24 March 2006. Members present were: Drs. JP Deslys, P Brown, WH Drohan, and Marc Turner (Rémi Urbain also attended)

Discussion revolved around 1) the type of topics that the Foundation would fund, 2) the distribution of funds for external (grants) and internal (projects of broad and urgent interest, and administrative expenses); and 3) a time-line for inviting, evaluating, and awarding grants. The Conseil suggested that at least for the initial year of funding that topics be limited to the area of Transmissible Spongiform Encephalopathies, and that both basic and applied science projects be given equal consideration. The Conseil strongly recommended a partition of funds favoring grants; funding for internal research projects to depend on the outlay for grants; and administrative funding to be kept to a strict minimum. The Conseil suggested the following time-line for the granting process:

- Call for Letters of Intent: early Spring
- Evaluation and selection of Letters of Intent: late Spring
- Invitation for full Grant Applications: early Summer
- Evaluation of Applications: late Summer
- Final selection of awarded Grants: September
- Announcement of awarded Grants: October (Prion2007 meeting)

This time line was generally followed, yielding 36 Letters of Intent, 12 selections for Grant Applications, and 8 Applications selected for funding (one of which incorporated 3 projects that had been submitted individually). The range of topics was surprisingly broad, and (as hoped) included both applied and basic science projects. Evaluations of both the Letters and Grant Applications were accomplished independently, using a simple triage of "yes, possible, and no. Only after the projects had been triaged on the basis of scientific merit was the amount of requested funding taken

into consideration, and several teleconferences served the purpose of debate and discussion to achieve a consensus among the committee members. The final selections could be grouped into four categories: pathogenesis (3), blood safety (2), PrP^{TSE}/infectivity detection methods (3), and therapy (3): four projects had overlapping interests. Grantee laboratories were situated in France, the United Kingdom, Italy, Sweden, and the Czech Republic. The awards were announced, as planned, at the Prion2007 meeting in Edinburgh in early October.

For the coming year (2008-09), the Conseil will consider expanding the range of acceptable research topics to include neurodegenerative diseases of all kinds, particularly those in the group of protein misfolding diseases, exemplified by TSE; in addition, it is anticipated that some of the projects accepted for funding in the 2007-2008 application process will be approved for further funding in 2007-2008.

N.B. The Conseil deeply regrets the unexpected death of Dr. Drohan some months after the first meeting; his position was filled by Dr. Herbert Budka (Institute of Neurology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria).