



Alliance BioSecure

Fondation de recherche reconnue d'utilité publique

Rapport d'activité

Exercice clos le 31/12/2010

Introduction

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.

2010 est la quatrième année d'existence de la Fondation prévue pour une durée minimale de cinq ans. Le bilan d'étape fait en 2009 pour définir les orientations futures de la Fondation avait mis en avant la nécessité de poursuivre la recherche sur le prion, de nombreuses inconnues persistant et un besoin de continuité scientifique malgré une demande sociale épisodique et l'intérêt pour les membres fondateurs de poursuivre la Fondation avec le souhait d'élargir la base des partenaires et dans le même temps d'élargir la thématique de recherche à celle du risque viral émergent.

La Fondation a donc poursuivi en 2010 sa politique de financement de projets de recherche dans le domaine du prion en lançant son 4^{ème} appel à projets sur deux priorités majeures, la détection et l'élimination et a lancé un premier appel à projets dans le domaine de la sécurité virale des produits biologiques.

De plus, afin de rendre visible l'apport de la Fondation et aider à préparer son futur, la tenue d'un Colloque avait été décidée et a eu lieu le 10 juin 2010 au Ministère de la Santé.

En 2010 comme lors des 3 années précédentes, 2009, 2008 et 2007, les fondateurs et donateurs ont tous tenu leurs engagements financiers en faveur de la Fondation. Conseil d'Administration, Bureau et Conseil Scientifique se sont parfaitement mobilisés pour participer activement à la vie de la Fondation, notamment aux réunions, particulièrement importantes en 2010 avec la tenue de 3 conseils d'administration, 4 réunions de bureau, 1 réunion du comité de pilotage avec le CEA, 3 réunions du conseil scientifique international dont 1 à Paris, 1 réunion de travail sur le risque viral émergent et du colloque de la Fondation.

Organisation et fonctionnement de la Fondation

Les renouvellements des membres des instances de la Fondation ayant eu lieu en 2009, il n'y a pas eu de renouvellement en 2010, les statuts le prévoyant tous les 2 ans.

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) qui réunit :

- des représentants des Fondateurs et Donateurs :
 - o Jean-François Prost, Directeur des Opérations Scientifiques et Médicales du LFB,
 - o Philippe Chêne, Président de la Société BAXTER France,
 - o Vincent Thomas, Directeur Recherche et Développement de la Société STERIS,
 - o Ronald de Lagrange Chancel, Président Directeur Général de la Société MacoPharma, représenté en 2010 par Chryslain Sumian responsable des projets recherche et développement.

- des membres de droit nommés par les Ministères de la Santé, de la Recherche, de l'Industrie et de l'Intérieur :
 - o Christian Devaux, Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
 - o Marie-Françoise Le Moing, Ministère de l'Intérieur,
 - o Daniel Vasmant, Ministère de l'Economie, de l'Industrie et de l'Emploi,
 - o Jean-Laurent Lastelle, Ministère de la Santé

- des personnalités qualifiées, reconnues pour leur expertise dans le domaine de la sécurité biologique et de la perception sociétale du risque. Il se compose des Professeurs :
 - o Catherine Girre, Professeur de Médecine Légale à l'Hôpital Fernand Widal,
 - o Olivier Garraud, Directeur de l'EFS Auvergne Loire, Professeur d'Immunologie,
 - o Alain d'Iribarne, chercheur associé au CNRS, laboratoire d'anthropologie des institutions et des organisations sociales (LAIOS)
 - o Alain-Jacques Valleron, Membre de l'Académie des Sciences, Directeur de l'Unité de Santé Publique de l'Hôpital St Antoine, Directeur de l'Ecole Doctorale de Santé Publique des Universités Pierre et Marie Curie et Denis Diderot.

Le Bureau est composé de Mr Prost, président, de Mr Chêne vice président, de Mr Thomas, secrétaire et de Mr Ronald de la Grange au poste de trésorier.

Le Conseil d'Administration s'est réuni 3 fois en 2010 : les 26 Janvier, 10 Juin et 2 Septembre. Le quorum ayant toujours été atteint, les délibérations ont été validées.

Le Bureau, réunissant JF Prost, Ph. Chêne, C. Sumian et V. Thomas s'est réuni 4 fois lors de l'année 2010.

Le Conseil Scientifique de la Fondation Alliance BioSecure a été revu en 2009, il est constitué de membres français et étrangers reconnus au niveau international pour leur compétence scientifique dans le domaine du prion. Une place est laissée vacante. Ce conseil est composé de deux co-Présidents :

- le Dr. Paul BROWN Senior Investigator (en retraite) au NIH, Bethesda, USA
 - le Dr. Jean-Philippe DESLYS, responsable du service d'étude du prion et des infections atypiques au sein de l'IMETI (Institut des Maladies Emergentes et Thérapies Innovantes), coordinateur du réseau européen Neuprion, CEA, Fontenay-aux-Roses, France
- et des
- Pr Herbert BUDKA, Professeur de Neuro-anatomie à l'Université de Vienne, Directeur de l'Institut de Neurologie de l'Université de Vienne, Directeur du Centre de référence autrichien pour les maladies à prion (ÖRPE), Autriche
 - Pr Dominique COSTAGLIOLA, Directrice de Recherche de classe exceptionnelle à l'INSERM, unité mixte 943 INSERM-UPMC « Epidémiologie, stratégies thérapeutiques, et virologie cliniques dans l'infection à VIH », Paris, France
 - Pr Jacques-Christian DARBORD, Professeur de Bactériologie-Virologie à l'Université de Paris V, Praticien Hospitalier (Agence Générale des Equipements et Produits de Santé), Coordonnateur des Services Pharmaceutiques de la Fédération PCHP, AP-HP, France
 - Pr Colin MASTERS, Professeur à l'Université de Melbourne, Directeur exécutif de l'Institut de Recherche sur la Santé Mentale de Melbourne, Membre du Conseil National de Santé et de

Recherche Médicale d'Australie, Co-Directeur du Registre australien des cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob, Australie

- Pr Marc TURNER, Professeur d'Immuno-hématologie et de médecine transfusionnelle, Chef de clinique au Centre de Transfusion Sanguine d'Edinburgh, Directeur médical associé des services de support cliniques et non-cliniques au NHS Lothian, division des Hôpitaux universitaires, Royaume-Uni.

Une réunion « physique » de ce nouveau Conseil Scientifique n'a pu se tenir en 2009, elle s'est tenue le 19 Janvier 2010.

La Fondation emploie Fabien Aubry, depuis avril 2007, responsable du trieur de cellules de la Fondation et du microscope confocal. Il a évolué de la fonction de technicien supérieur à celle d'ingénieur d'étude en Janvier 2010 compte tenu notamment de son implication dans le développement de la chambre de tri sécurisée.

La Fondation Alliance BioSecure est dirigée depuis avril 2008 par le Dr Valérie de Broglie, directeur à mi-temps, assistée par Marie-Laure Henrotte également à mi-temps. Les bureaux de la Fondation sont toujours situés dans les locaux de la Société Mediscan au 66 rue Sébastien Mercier, 75015 Paris

Réunion du CS de janvier 2010

La réunion « physique » du conseil scientifique s'est tenue le 19 janvier 2010, deuxième réunion « physique » depuis la création de la Fondation. L'optique de cette réunion était de donner aux membres du CS un état des lieux complet de la Fondation (projets financés et vie de la Fondation) ainsi que les orientations voulues par le conseil d'administration, afin de leur permettre d'avoir une discussion éclairée sur les orientations scientifiques futures.

Les membres du CS étaient présents sauf Colin Masters compte tenu des distances et Jacques-Christian Darbord pour problème de santé. Étaient également conviés à cette réunion, les membres du Bureau ainsi que des personnalités invitées : Mr Benoît Flan (LFB), Mme Joliette Coste (EFS).

Mr Deslys a présenté l'ensemble des projets financés par la fondation depuis sa création selon les axes : évaluation du risque prion (2 projets), détection-élimination (6 projets), modèles expérimentaux (4 projets), décontamination (1 projet), thérapeutique (3 projets), fondamental (5 projets). Le conseil scientifique a proposé de reconduire les mêmes thématiques qu'en 2009 pour le 4^{ème} appel à projets.

Appels à projets domaine du Prion

Depuis sa création en décembre 2006, la fondation a lancé un appel à projets par an, avec des thématiques de recherche centrées sur la sécurité biologique dans le domaine du prion, pour un montant global de 1M7. Le calendrier de la procédure d'appel à projet aboutissant à la sélection finale en septembre – octobre de chaque année et la mise en place des conventions de

subventions font que les projets démarrent de façon effective l'année suivant l'appel à projets. Ces 4 appels à projets ont permis de financer

- 8 projets dans le cadre de l'AAP 2007
- 9 pour l'AAP 2008 (dont 5 suite de 2007)
- 10 pour l'AAP 2009 (dont 1 suite de 2007 et 2008)
- 10 pour l'AAP 2010

Le bilan et suivi de ces projets sont présentés dans le rapport d'activité du Conseil Scientifique en annexe 2 page 18

Sur le plan administratif, les bilans financiers par appel à projets 2007, 2008, 2009 et 2010 sont présentés ci-dessous, les tableaux complets de suivi des projets sont présentés en annexe 1 page 14

Bilan Financier Appel à Projets 2007

Engagement de la Fondation	420 000 €
Subventions versées en 2007- 2008 - 2009	346 000 €
Subventions sous forme de salaires	74 000 €
Total Subventions déjà versées	420 000 €

Bilan Financier Appel à Projets 2008 au 31/12/2010

	Total	1er acompte	Solde
Engagement de la Fondation	445 000 €	333 750 €	111 250 €
Subventions versées en 2008-2009	259 375 €	256 875 €	2 500 €
Subventions sous forme de salaires en 2009	45 000 €	33 750 €	11 250 €
Subventions versées en 2010	95 000 €	31 875 €	63 125 €
Total subventions déjà versées	399 375 €	322 500 €	76 875 €
Reste à verser	45 625 €	11 250 €	34 375 €

Bilan Financier Appel à Projets 2009 au 31/12/2010

	Total	1er acompte	2 ^e acompte	Solde
Engagement de la Fondation	435 427 €	260 319 €	46 500 €	128 608 €
Subventions versées en 2009	63 910 €	63 910 €	0 €	0 €
Subventions versées en 2010	198 209 €	179 609 €	0 €	18 600 €
Total subventions déjà versées	262 119 €	243 519 €	0 €	18 600 €
Reste à verser	173 308 €	16 800 €	46 500 €	110 008 €

Bilan Financier Appel à Projets Prion 2010 au 31/12/2010

	Total	1er acompte	Solde
Engagement de la Fondation	400 000 €	280 000 €	120 000 €
Subventions versées en 2010	178 500 €	178 500 €	0 €
Total subventions déjà versées	178 500 €	178 500 €	0 €
Reste à verser	221 500 €	101 500 €	120 000 €

L'Appel à projets 2010 a porté sur la sécurité biologique dans le domaine du Prion avec les 4 thématiques suivantes

1. Recherche, développement ou validation de méthodes de détection de prions dans les liquides biologiques ou organes humains et animaux.
2. Méthodes d'élimination ou d'inactivation des contaminants potentiels (prions) dans la production de produits biologiques et dans le nettoyage des instruments et des surfaces.
3. Compréhension du processus de repliement anormal des protéines, caractérisation des mécanismes induisant ce repliement anormal, analyse des interactions entre la protéine anormale et ses partenaires, liens physiopathologiques entre la protéine anormale et les symptômes cliniques.
4. Epidémiologie des maladies à prions centrée sur la problématique des risques émergents

46 lettres d'intention ont été reçues dont 45 nouveaux projets et 1 poursuite de projet. Chaque membre du CS a évalué les abstracts, la sélection finale s'est effectuée par une conférence téléphonique. Le Bureau de la Fondation a validé la sélection des 22 projets retenus par le conseil scientifique pour soumission d'un dossier complet.

Chaque dossier a été évalué indépendamment par chacun des membres du CS. Celui-ci, réuni en conférence téléphonique le 27 août, a proposé de financer 10 projets. Le Bureau puis le CA ont

validé cette sélection. Les lauréats ont été informés lors du congrès NeuroPrion 2010 en séance plénière par Paul Brown.

		Fondamental	Détection	Décontamination	Biologie/ méthodes
Lettres d'intention	46	22	18	6	7
Dossiers complets	22	12	5	5	4
Sélection finale	10	3	4	2	2

Présentation des projets retenus

Les projets sont présentés par ordre de notation en commençant par le projet le mieux noté.

- **Projet « CSF Real-time QuIC », porté par A. Green** (NCJDSU, Edinburgh, UK)
Etude d'une nouvelle méthode de détection dans le liquide céphalo-rachidien développée à partir de la méthode QuIC (projet CSF PMCA 2008 et projet QuIC Manson 2009 financés par la fondation) avec un suivi en temps réel de la fluorescence. La problématique dans le sang étant la très faible dose infectieuse présente, la méthode QuIC seule ne permet pas d'obtenir un signal suffisant. La méthode QuIC en temps réel permet d'augmenter le rapport signal / bruit de fond et rendrait possible la détection de l'infectiosité directement dans le liquide céphalo-rachidien. Budget : 68 K€
- **Projet « UltraMab » porté par A. Aguzzi** (Hôpital Universitaire de Zurich, Suisse)
Développement d'anticorps hautement purifiés anti-PrP, en utilisant des techniques de biologie moléculaire, et mise à disposition ces anticorps auprès de la communauté scientifique pour le développement de tests de diagnostic. Lorsque des anticorps ont une très forte affinité, ils sont souvent neutralisés lors de la formation de l'hybridome qui fusionne avec la cellule qui contient la PrP et il n'est alors plus possible de les isoler. La technique de biologie moléculaire proposée par A. Aguzzi permet de créer des hybridomes sans PrP, et donc d'isoler des anticorps monoclonaux. Budget : 40 k€
- **Projet « Nanoparticle prion capture » porté par S. Supattapone** (Dartmouth Uv, USA)
Evaluer l'efficacité de nanoparticules magnétique capables de piéger la PrP^{Sc} de façon spécifique. Cette méthode de capture aurait l'avantage de permettre de concentrer la PrP^{Sc}. Les nanoparticules ayant la particularité de présenter une surface très importante par rapport à leur poids, cette méthode de concentration est à la fois très simple et très performante. Evaluer le bénéfice de cette méthode couplée à la PMCA en utilisation le concentré obtenu. Des premiers résultats positifs avec la PrP anormale de cerveau ayant il s'agit maintenant de tester la PrP anormale du sang. Budget : 34 k€

- **Projet « RAP-Experimental Treatment » porté par L. Cervenakova** (American Red Cross, Rockville, USA) Démontrer l'efficacité des « recombinant human RAP (Receptor Associated Protein) » au niveau cellulaire et sur souris afin de voir si le niveau d'infectiosité est modifié par ce traitement. Les « RAP » semblent être impliquées dans plusieurs maladies neurodégénératives, elles sont décrites comme dérégulées dans la maladie d'Alzheimer. Le projet vise à comprendre les mécanismes sous-jacents et à explorer la thérapeutique, de façon à dégager éventuellement une combinatoire intelligente de thérapie. Budget 22K€
- **Projet « SheepBSE » porté par M. Head** (NCJDSU, Edinburgh,UK)
Evaluer le risque pour l'homme de souches ESB transmises au mouton. Modélisation en regardant les barrières d'espèces. Le mouton a également été exposé au risque ESB. Au fur et à mesure des passages, la signature ESB (en Western Blot) disparaît, et il devient impossible de la distinguer de la tremblante du mouton. Or si cette dernière n'est pas transmissible à l'homme, ce n'est pas le cas de l'ESB. Ce projet propose de modéliser les différents passages chez le mouton et regarder si ensuite on arrive à réamplifier en PrP humaine. Ce projet est cofinancé par une agence anglaise. Budget: 50 k€
- **Projet « PrP detection » porté par V. Perrier** (Université de Montpellier)
Utiliser un composé Thienyl Pyrimidine pour modifier les propriétés de la PrP^{Res} afin de permettre une détection plus efficace. L'agrégation de PrP sous forme de multimères pourrait permettre une détection plus facile. Le composé Thienyl Pyrimidine pourrait être utilisé pour forcer cette agrégation et faire basculer la PrP sous forme suffisamment anormale pour être détectée (détection en Western Blot mais la PMCA peut aussi être utilisée à partir d'une certaine taille d'agrégation). Budget : 40 k€
- **Projet « CJD-diagnostic » porté par E. Birkmann** (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Germany) Mise au point d'une méthode de diagnostic par piégeage de la PrP sur surface avec des anticorps puis révélation des agrégats au laser. Le laser permettant la détection d'une seule particule permet d'avoir un niveau de sensibilité très intéressant. Budget : 50 k
- **Projet « Surf-PMCA » porté par S. Lehmann** (CNRS Montpellier, France)
Évaluation de la capacité de la PMCA à amplifier de la PrP^{Res} sur surface après traitement de décontamination. Ce projet permettrait d'évaluer des techniques de décontamination avec un seuil de détection plus faible que par Western Blot, avant de procéder aux tests d'infectiosité in vivo. Ce projet intéresse particulièrement les industriels concernés car les tests in vivo chers et longs (18 mois). Budget : 40 k€
- **Projet « TransGlutam » porté par C.S. Orser**, (iPDx Biosciences, Boulder, USA)
Les transglutaminases sont dérégulées dans plusieurs maladies neurodégénératives, ce qui laisse à penser qu'elles pourraient jouer un rôle facilitant dans toutes ces maladies, y compris dans les maladies à prions. Ce projet propose de vérifier si un tel lien existe entre les différentes maladies neurodégénératives. Budget : 16 k€
- **Projet « SMAD-Prion » porté par P-Y Boëlle** (Université de Paris VI, France)
Approche statistique pour établir les critères d'efficacité d'une nouvelle procédure de décontamination. Budget : 40 k€

Par ailleurs 4 projets financés dans le cadre de l'appel à projets 2009 avaient obtenus un financement sur 2 ans sous réserve de la validation du rapport d'étape annuel. Il est décidé de ne pas accorder la 2^{ème} année au **Projet PrionTrap** (J. Torrent) les résultats obtenus n'étant pas probants et ne permettant pas de poursuivre la recherche proposée. Les 3 autres projets n'ont démarré qu'en 2010, l'évaluation de la 1^{ère} année de recherche se fera en 2011. Pour le **Projet CGSS** (L. Gregori), signé uniquement en juin (procédures FDA) et compte tenu du budget demandé (5400 €), il est décidé d'accorder la 2^{ème} année de financement en 2011 sans nouvelle demande de rapport. Les autres projets sont le **Projet PrionGrasp** (M. Beekes) débuté en avril 2010 et le **Projet PrionBloodConfirm** (J. Coste et M. Jones) débuté en février 2010.

Projet de recherche en propre

Le projet de recherche spécifique suggéré par Paul Brown sur la base des travaux de M. Pocchiari ayant pour objectif la détection des prions dans les pools de plasma (pools de 10 000 donneurs) a démarré en 2010. A la différence des appels à projets, ce projet est initié par la Fondation sur décision du Conseil d'administration qui sollicite ensuite une équipe de recherche sur le sujet, les recherches actuelles au niveau mondial ne répondant pas aux interrogations des fondateurs industriels.

Son objectif est d'évaluer si la PMCA (Protein Misfolded Cyclic Amplification) est capable d'amplifier et de détecter la protéine prion (PrPTSE) à des concentrations similaires à celles d'un pool de plasma contaminé par un seul donneur vCJD.

L'investigateur principal est M. Pocchiari, JP Deslys et E Comoy en sont les co-investigateurs aidés par F Aubry.

Le projet se déroule en deux phases, la première phase a débuté en juin, d'une durée initiale de 12 mois avec un budget de 72 k€, la Fondation avait reçu en 2009 10 k€ de la Fédération Française pour le don de sang bénévole, pour soutenir ce projet. La 1^{ère} phase a pour objectif de caractériser le spike soluble proposé par M Pocchiari en comparant ultracentrifugation (le spike reflétant le mieux la réalité actuellement étant celui obtenu par ultracentrifugation) et PMCA et en faisant le parallèle avec l'infectiosité endogène. Ainsi, la pertinence par rapport à la situation réelle sera mieux établie. La Fondation pourra ainsi proposer un outil de caractérisation du spike susceptible de devenir standard. La deuxième phase du projet sera d'appliquer la PMCA sur du plasma naturellement infecté et sur un spike soluble pour voir si les résultats obtenus sont représentatifs.

La 1^{ère} phase de ce projet est retardée de 9 mois (nouvelle fin prévue en mars 2012) dus à des problèmes dans la mesure de l'infectivité d'une part avec le plasma reçu d'Italie qui a entraîné la mort des animaux inoculé (problème de décongélation identifié) d'autre part avec la solution saline qui entraîne un taux de mortalité des animaux trop important (problème de dilution identifié). Les deux expérimentations ont redémarré l'une en décembre, l'autre en mars.

Plateforme technologique

La fondation met à la disposition des chercheurs sur la plateforme CEA, en environnement P3 un cytomètre - trieur de haute performance mis à disposition gracieusement par le LFB et un microscope confocal, acquis par la Fondation. Le cytomètre-trieur contient une chambre de tri

développée spécifiquement pour permettre de trier des agents infectieux hautement résistants aux procédés habituels de décontamination.

L'accord de collaboration signé entre le CEA et FABS définit le cadre de l'hébergement de la Fondation par le CEA. La réunion annuelle du comité de suivi s'est tenue le 6 décembre 2010 en présence pour le CEA de M. Chagvardieff représentant M. Leboulch, chef de l'IMETI et M. Deslys et pour la Fondation de M. Thomas représentant M. Prost et Mme de Broglie. Les missions de ce comité sont de favoriser les échanges de connaissances entre les Parties, de veiller à la bonne réalisation du programme de recherche prévu et de déterminer les objectifs quant au nombre de projets pouvant bénéficier du plateau technique, sachant que les 2 équipements de la Fondation sont mis à la disposition des chercheurs du CEA et que le trieur de cellule nécessite que la manipulation soit effectuée par Fabien Aubry, qualifié pour utiliser cette machine. Le relevé d'utilisation des 2 machines montrant des disponibilités, Il avait été convenu de l'intérêt pour les deux parties de voir se développer le travail de recherche sur la plateforme du CEA avec F. Aubry sur des thématiques intéressant la Fondation et décidé de pouvoir également accueillir les demandes de tri cellulaire faisant appel à l'Influx de la Fondation si le projet est validé par le conseil scientifique en termes de thématique et de qualité.

Une équipe (M Rosset, INSERM, St Antoine, Paris) a fait appel au trieur de la Fondation. Sur les conseils et avec l'aide de JP Delsys a été développée une présentation filmée du trieur, mise sur le site internet.

En 2010, Fabien Aubry a été formé à la technique de PMCA auprès d'U. Agrimi. Il a importé et réussi à reproduire la méthode sur la plateforme de recherche à partir du modèle Hamster (cerveau de Hamster et souche infectée 263K). La technique PMCA est encore empirique et très difficile à reproduire d'un laboratoire à l'autre. De nombreux paramètres sont difficiles à contrôler ou non encore identifiés par les équipes qui font de la PMCA. La mise au point concernant la PMCA appliquée au cerveau de singe infecté par vCJD est en cours. La Fondation pourra ainsi disposer sur la plateforme technique d'un nouveau savoir faire.

Par ailleurs L. Cervenakova (American Red Cross, Rockville, USA) est venue avec une technicienne sur la plateforme Neuroprion du 11 au 21 Octobre 2010 dans le cadre de son projet TSEC (Appel à Projets 2008) : Development of cell cultures susceptible to transmissible spongiform encephalopathy (TSE) agents, including vCJD. Son activité de recherche a été mise en œuvre avec l'aide de F. Aubry.

En 2009 F. Aubry avait travaillé plus de la moitié de son temps pour des projets CEA n'impliquant pas la Fondation. En 2010 Fabien Aubry a peu été sollicité par le CEA (9% de son temps). Il a consacré 35% de son temps au projet de recherche Plasma Secure, 14% au projet Prion Blood Primate et 19% au projet TSEC.

Le plan de prévention préparé par P. Morin chef d'installation du bâtiment Neuroprion et F. Aubry a été renouvelé le 6 /12/2010 avec une validité jusqu'au 5/12/2011.

Depuis janvier 2010, la Fondation Alliance BioSecure a le statut d'assuré additionnel dans le cadre des polices Responsabilité civile générale du CEA permettant à Fabien Aubry d'être couvert pour l'activité prion.

Groupe de Travail virus

La Fondation en 2010 a souhaité poursuivre l'effort de recherche sur la sécurité biologique en ouvrant une thématique de recherche dans le domaine des virus émergents. Pour élaborer les nouveaux domaines de recherche pertinents pour la Fondation ainsi que les modalités

d'intervention, il a été réuni le 15 avril un groupe de travail composé de JF Prost et V Thomas pour la Fondation, des experts : Pr F Barin (Tours) Responsable du centre National de référence VIH/INSERM « VIH et virus des hépatites », Pr M Eloit, (Maison Alfort / Institut Pasteur) Expert dans le groupe de sécurité virale de l'AFSSAPS , Pr JC Pagès (Tours) Président du groupe de sécurité thérapie génique à l'AFSSAPS et Président du CS du Haut Conseil des Biotechnologies, Pr JM Seigneurin (Grenoble) président du groupe de sécurité virale à l'AFSSAPS, M Setbon, (CNRS/ Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique) Responsable du Centre Interdisciplinaire sur le Risque et sa Régulation : analyse des risques biologiques et régulations qui en découlent et de C Visse, B Flan (LFB).

L'ouverture d'un appel à projets dans le domaine des virus émergents a été considérée comme une initiative susceptible d'intéresser la communauté scientifique.

Dans le cadre des spécificités de la Fondation et du souhait de rendre visible malgré un budget limité ce premier appel à projets pour intéresser de nouveaux industriels les pistes suivantes ont été proposées au conseil d'administration :

Dans le domaine de la détection/élimination, il est proposé de s'intéresser au développement des outils de séquençage à très haut débit afin d'anticiper leur impact en pratique.

En parallèle, une réflexion serait à initier pour envisager comment développer des méthodes alternatives d'inactivation de virus.

Dans le domaine de la prédiction, le lien entre présence de génome viral et infectiosité et/ou pathogénicité réelle est un domaine où de nombreuses inconnues demeurent, les modèles sont à revisiter ou n'existent pas.

Les virus nus, notamment celui de l'hépatite E et des parvovirus, sont proposés en priorité.

Dans le domaine de la perception, les recherches n'existent que peu en France malgré l'importance de l'impact sur l'attitude de la population face à un risque. Il est proposé de s'engager dans l'étude du transfert de la prédiction scientifique dans la sphère sociale.

Le montant prévu de 200 000 € a nécessité de rendre éligibles uniquement les équipes européennes et la sélection de thématiques précises. Les deux thématiques suivantes ont été retenues par le conseil d'administration :

1. Recherche, développement et/ou validation de méthodes/modèles permettant l'élimination ou l'inactivation de virus nus notamment dans la production de produits biologiques et dans le traitement des instruments et des surfaces.
2. Outils de biologie moléculaire à très haut débit : applications à la sécurité virale des produits biologiques

Compte tenu des thèmes choisis, le comité chargé d'évaluer les projets est composé des professeurs F Barin, JC Darbord, M Eloit, B Pozzetto et JM Seigneurin. L'appel à projets suit des règles identiques à celles existant pour les appels à projets prions, il a été ouvert le 18 Octobre, la deadline pour recevoir les abstracts est le 18 Janvier 2011, la sélection sera annoncée fin Mai 2011.

Vie de la Fondation

La fondation a participé en 2010 comme en 2009 activement au congrès NeuroPrion en étant co-partenaire avec l'IPFA (International Plasma Fractionation Association) et le LFB d'un symposium ayant pour objectif de faire le point sur la thématique Sécurité du sang et plasma. L'annonce des résultats de l'appel à projets a été réalisé en session plénière. Le partenariat patients a été



poursuivi ainsi que la présence de la Fondation dans les documents du congrès. Un poster présenté par Fabien Aubry permettait de décrire la plateforme technique de la Fondation.

La Fondation dispose d'un site Internet qui présente les travaux financés ainsi que les appels à projets en cours.

La Fondation Alliance BioSecure a statutairement une mission d'information. Afin de conforter la légitimité de la Fondation et témoigner de son dynamisme auprès des membres fondateurs et de nouveaux membres potentiels, de renforcer sa visibilité et de diffuser des informations sur les travaux en cours menés par la Fondation et faire passer des messages sur les nouveaux thèmes de recherche en matière de gestion des risques biologiques, un colloque a été organisé le 10 juin 2010. Il a réuni plus de 200 participants au Ministère de la Santé, sous le haut-patronage de Madame Roselyne Bachelot-Narquin, avec des orateurs prestigieux sur le thème des Risques Infectieux émergents liés aux biotechnologies : Principe de précaution et Innovation.

La matinée était consacrée à la présentation de la Fondation et aux prions. Les recherches menées à travers la Fondation ont été présentées par JP Deslys. De l'avis des experts présents, le risque apparaît aujourd'hui déclinant mais il serait prématuré de diminuer la surveillance. Ainsi faut-il rester vigilant par exemple, vis à vis d'EST atypiques chez l'animal ou dans le cadre de la recherche sur les cellules souches humaines. L'après midi était consacrée aux risques viraux émergents avec un point d'actualités sur le virus H1N1 et un débat sur l'intérêt du modèle de la Fondation pour investiguer d'autres risques microbiologiques issus de l'émergence de nouveaux pathogènes liés aux approches biotechnologiques. Enfin une synthèse sur l'application du principe de précaution a conclu la journée en soulignant sa pertinence dans la gestion de la composante transfusionnelle du risque prion.

Un document nommé L'ESSENTIEL a été réalisé reprenant chacune des communications et diffusé à l'ensemble des inscrits, de plus l'ensemble des interventions est mis en ligne sur le site internet.

L'analyse des perspectives financières a été réalisée pour définir les bases de la stratégie à adopter dès 2011 et connaître les besoins pour assurer la pérennité de la Fondation. Trois hypothèses ont été budgétées : arrêt, poursuite à minima ou développement de la Fondation. Le budget prévisionnel de la Fondation avait été établi pour 5 ans conformément à l'objet de la Fondation : financement de projets de recherche. La Fondation a été dotée initialement de 3 238 000 € avec une dotation non consommable de 1 M€. La fondation peut continuer à exister tant que sa dotation reste supérieure à 1 M€. La Fondation dispose des ressources suffisantes pour assurer la bonne gestion de l'ensemble des projets subventionnés, les besoins en refinancement existent à partir de 2012. Si l'ensemble des fondateurs se sont prononcés comme favorables à la poursuite de la Fondation, ils souhaitent la participation de nouveaux industriels afin d'assurer le développement et la pérennité de la Fondation.

L'analyse des partenaires potentiels a permis d'identifier les partenaires souhaités, la Fondation étant un espace confidentiel et de haut niveau d'échange d'informations et de discussions lors des conseils d'administration, très utile dans le cadre d'un traitement approprié des nouveautés sur les risques prions et émergents. Il est souhaité rester dans ce cadre et de ce fait n'approcher que les partenaires étant dans le domaine des produits sanguins, de biotechnologies et vaccins.

Conclusion

Au cours de l'année 2010, la Fondation a réalisé l'ensemble du programme prévu. Le 4ème appel à projets a remporté encore plus de succès que les années précédentes avec 46 abstracts reçus portant à 168 le nombre d'abstracts soumis depuis la création de la Fondation. 10 nouveaux projets ont été subventionnés, portant à 31 le nombre de projets subventionnés par la Fondation. 14 portent sur la détection/ élimination, thématique prioritaire pour la Fondation. La recherche sur le prion a été développée au-delà de l'appel à projets annuel par le démarrage d'un projet de recherche complémentaire afin de promouvoir la recherche d'une méthode de détection du prion qui puisse être un outil réel dans le processus industriel de qualification et valorisation des dons de plasma.

La thématique du risque viral émergent a été abordée avec le lancement d'un appel à projet.

Le colloque de la Fondation a permis de mieux faire connaître les enjeux de la sécurisation biologique, les réalisations de la Fondation et montrer son attractivité.

La décision de poursuivre les actions de la Fondation doit être prise en 2011, 2011 devant être consacrée à la recherche de nouveaux partenaires.

Dr Valérie de Broglie
Directeur
18 Avril 2011

Annexe 1

Tableau de suivi des Projets financés dans le cadre des Appels à Projets 2008 – 2009 – 2010

Suivi des Projets 2008

Partenaires	Titre	Unité de recherche concernée	Subvention Totale	Répartition par équipe	Accompte 75 %	Solde 25 %	Convention adressée	Convention signée	Accord de consortium reçu	Versement Accompte 75%	Rapport d'étape reçu	Versement Solde 25%
BERINGUE Vincent		INRA Jouy en Josas		32 000 €	24 000 €	8 000 €	23/01/2009 24/04/2009	26/06/2009	Sans objet (courrier du 31/08/09)	04/09/2009	07/07/10	15/07/2010
LAUDE Hubert												
HAIK Stéphane	BohuTchu	INSERM AP-HP Pitié-Salpêtrière	70 000 €	23 000 €	17 250 €	5 750 €	23/01/2009 24/04/2009	21/07/2009	Sans objet (courrier du 31/08/09)	04/09/2009	07/07/10	15/07/2010
PERRET-LIAUDET Armand		CBPE Gpht hosp. Lyon Est		15 000 €	11 250 €	3 750 €	23/01/2009 24/04/2009	08/07/2009	Sans objet (courrier du 31/08/2009)	04/09/2009	07/07/10	15/07/2010
CERVENAKOVA Larisa	TSETC	American Red Cross Holland Laboratory Rockville - USA	40 000 €	40 000 €	30 000 €	10 000 €	18/12/2008	21/01/2009	sans objet	20/03/2009	07/07/10	15/07/2010
COMOY Emmanuel		CEA Sepia		10 000 €	7 500 €	2 500 €	23/01/2009 15/05/2009	11/12/2009		27/01/2010		
POCHIARI		Instituto Superiore di Sanita Roma - Italia		40 000 €	30 000 €	10 000 €	23/01/2009	04/06/2009	En attente	15/09/2009		Prolongation 31/12/2010
DHENAIN Marc		CEA -I2BM-MIRC		10 000 €	7 500 €	2 500 €	26/01/2009	Attente retour				
DUYCKAERTS Charles	RAAMY	AP-HP	75 000 €	5 000 €	3 750 €	1 250 €	26/01/2009		sans objet : en additionnel sur convention CEA			
FICHET Guillaume		Steris		5 000 €	3 750 €	1 250 €	26/01/2009 24/04/2009	Attente retour				
MADDELEIN		CNRS		2 500 €	1 875 €	625 €	26/01/2009	02/06/2009	En attente	10/12/2009		18/10/2010
DELISLE		INSERM		2 500 €	1 875 €	625 €	26/01/2009	19/05/2009	En attente	03/08/2010		
COSSEDU Gian Mario	Vole PMCA	Instituto Superiore di Sanita Roma - Italia	35 000 €	35 000 €	26 250 €	8 750 €	23/01/2009	04/06/2009	sans objet	02/07/2009	relance 13/07/10	
AGRIMI Umberto				0 € (budget 2007 non)	0 €	0 €					05/11/10	
DERNIS Dominique		EFS Nord - Lille										
HOLADA Karel		Institute of Immunology and Microbiology Prague - CZECH REPUBLIC		10 000 €	7 500 €	2 500 €	27/01/2009	08/06/2009	15/11/2009	04/09/2009	rapport d'étape présenté à la réunion CS janvier 2010	04/12/2009
COSTE Joliette	Prion Blood Primate	EFS - PM	45 000 €	5 000 €	3 750 €	1 250 €	27/01/2009	24/04/2009	19/05/2009	28/05/2009		25/02/2010
COMOY Emmanuel		CEA Fontenay-aux-Roses		25 000 €	18 750 €	6 250 €	27/01/2009	15/01/2010	19/05/2009	27/01/2010		15/07/2010
BERINGUE Vincent		INRA Jouy-en-Josas		5 000 €	3 750 €	1 250 €	27/01/2009 24/04/2009	19/08/2009	30/07/2010	04/09/2009		03/08/2010
YOU Bruno		LFB		0 € (budget 2007 non)	0 €	0 €						
GREEN Alison	CSF PMCA	NCJDS Unit - Edinburg	85 000 €	85 000 €	63 750 €	21 250 €	11/05/2009 12/05/2009	08/09/2009	sans objet	11/09/2009	23/04/10	28/04/2010
KAMALI-MOGHADDAM Masood	PrioDia	Rudbeck Laboratory /Uppsala University Uppsala - Sweden	20 000 €	20 000 €	15 000 €	5 000 €	23/01/2009	11/05/2009	sans objet	28/05/2009	26/10/10	15/11/2010
MOUTHON Franck	PICS	CEA Fontenay-aux-Roses	35 000 €	Financement poste Marilène Reboul					MAD d'un CDD (Marilène Reboul)			
REZAEI Human		INRA Jouy-en-Josas										
NOINVILLE Sylvie		INRA Jouy-en-Josas		26 000 €	19 500 €	6 500 €	27/01/2009 24/04/2009 15/05/2009	19/08/2009	Sans objet (courrier du 31/08/09)	11/09/2009	relance 13/07/10 21/10/10	facture reçue le 14/12/2009
SCHWOK Anne	PMARDD	INSERM U696 - Ecole Polytechnique										
FRATERNALI Franca		King's College - London - UK	40 000 €	4 000 €	3 000 €	1 000 €	27/01/2009	02/03/2009	05/03/2009	20/03/2009		prolongation 31/07/2010
MOUTHON Franck		CEA Fontenay-aux-Roses		10 000 €					MAD d'un CDD (Marilène Reboul)			
TOTAL Financier				445 000 €	400 000 €	100 000 €			Total déjà versé au 06/12/10 : 288 750 €			65 625 €
TOTAL MAD de Personnel				45 000 €					Reste à verser : 11 250 €			34 375 €

Suivi Financier Projets 2010

Titre	Partenaires	Unité de recherche concernée	Subvention Totale	Répartition par équipe	Envoi Lettre d'attribution	Convention adressée	Convention signée	Accord de consortium reçu	Versement 1er Acompte 70 %	Rapport d'étape reçu	Versement Solde 30%
CSF Real-time QuIC	GREEN Alison	NCJDS Unit - Edinburg UK	68 000 €	68 000 €	20/09/10	20/09/10	16/11/2010	sans objet	22/11/2010		
UltraMab	AGUZZI Adriano	University Hospital of Zürich Suisse	40 000 €	40 000 €	20/09/10	20/09/10	15/10/2010	sans objet	25/10/2010		
Nanoparticle Prion Capture	SUPATTAPONE Surachaï	Darmouth Medical School USA	34 000 €	34 000 €	20/09/10	20/09/10	05/11/2010	sans objet	15/11/2010		
RAP Experimental Treatment	CERVENAKOVA Larisa	American Red Cross Holland Laboratory USA	22 000 €	22 000 €	20/09/10	20/09/10	13/10/2010	sans objet	25/10/2010		
SheepBSE	HEAD Mark	NCJDS Unit - Edinburg UK	50 000 €	50 000 €	20/09/10	20/09/10	transmise JFP le 03/12/2010	sans objet			
PrP detection	PERRIER Véronique	INSERM - Univ Montpellier 2 France	40 000 €	40 000 €	20/09/10	20/09/2010 02/12/2010	relance 02/12/2010	sans objet			
CJD diagnostic	BIRKMANN Eva	Heinrich Heine Universität	50 000 €	50 000 €	21/09/10	21/09/10	16/11/2010	sans objet	22/11/2010		
Surf-PMCA	LEHMANN Sylvain	CNRS / Université de Montpellier France	40 000 €	25 000 €	21/09/10	12/10/10	25/11/2010	rédaction en cours par S. Lehmann	09/12/2010		
	COSTE Joliette	EFS-PM, Montpellier, France		10 000 €		12/10/10	relance 02/12/2010				
	LAUDE Hubert	INRA, Jouy-en-Josas, France		5 000 €		12/10/10	relance 02/12/2010				
Transglutam	ORSER Cindy	iPDx Biosciences Boulder Colorado USA	16 000 €	16 000 €	21/09/10	12/10/10	03/11/2010	reçu le 25/10/2010	15/11/2010		
	BUDKA Herbert	Univ Vienne Autriche		0 €		sans objet	sans objet				
SAMD Prion	BOELLE Pierre-Yves	INSERM U707 Paris VI	40 000 €	40 000 €	21/09/10	21/09/10	relance 02/12/2010	sans objet			
PROJETS 2010		TOTAL Financier	400 000 €	400 000 €				Total déjà versé au 31/12/2010	60 900 €		0 €

Suivi Financier Projets 2009 2e année

Titre	Partenaires	Unité de recherche concernée	Subvention Totale	Répartition par équipe	Convention signée	Accord de consortium reçu	Versement 1er Acompte 70%	Rapport d'étape reçu	Versement Solde 30%
Prion Blood Confirm 2ans	COSTE Joliette	EFS-PM, Montpellier, France	130 000 année 1 122 000 année 2 total 252 000						
	JONES Michael	SNBTS, Edinburgh, UK							
	HEAD M. EGLIN Roger CLEWLEY Jonathan	NCJDSU, Edinburgh, UK NHS-BT London, UK HPA, London, UK							
	LAUDE Hubert BERINGUE Vincent	INRA, Jouy-en-Josas, France							
	HAIK Stéphane BRANDEL Jean-Philippe	UMRS975, Paris, France							
	FLAN Benoit	LFB							
	PERRET-LIAUDET Armand	CHU-Lyon, Bron, France		4 000 €	16/11/10		attente accord CS		
PrioGrasp 2 ans	BEEKES Michael	Robert Koch Institute Berlin, Germany	27000 1ère année 27000 2e année	27 000 €		sans objet			
CGSS 2ans	GREGORI Luisa ASHER David PICCARDO Pedro	FDA, USA	5400 1année total 10 800	5 400 €	mail envoyé le 04/10	sans objet	7900 \$ à régler en juin 2011		
		TOTAL Financier	154 400 €			Total déjà versé au 03/08/2010	0 €		0 €

Annexe 2

Rapport du Conseil Scientifique



Annual report of the FAB Scientific Council

20 May 2011

General Comments and Future Directions

With the continued downward trend of new cases of BSE and variant CJD, and the absence of new cases of iatrogenic CJD, institutional and government funding of research into these diseases, and of prion diseases in general, has been further curtailed. We are in fact experiencing a reduction in public and private funding to a level that goes back to the 1970's, before CJD was even recognized by the general public. Workers in the field are therefore doing their utmost to emphasize connections between prion and non-prion misfolding diseases, with Alzheimer disease as their flagship.

This shift in research goals was reflected in last year's Annual Report in which the Council voiced strong support of expanding Foundation goals to include fundamental research on protein misfolding, but still giving priority to the goal of reducing or eliminating risk associated with blood and blood products.

The important questions now are 1) whether any such risk still exists, and 2) whether any new research is being conducted that would further reduce the risk. The Council believes that a residual risk does still exist, despite the obvious recent trend towards its disappearance, and that significant progress has been made in screening and disinfection since distribution of the last Annual Report.

Risk

The possible case of vCJD in a UK patient with hemophilia mentioned in last year's Report, has since been published, and the finding of misfolded PrP^{CJD} in a single slide of spleen tissue was confirmed on repeated blind examination. Nevertheless, the fact that hundreds of slides from various tissues, including spleen and brain, were negative for PrP^{CJD} moots the significance of this single slide positivity, and the diagnosis will forever remain in question unless at least one other such case is identified.

Far more worrisome is the observation by the CEA research group that a small number of monkeys inoculated for the most part with tissues that contained very low doses of infectivity developed highly atypical disease syndromes after extremely long incubation periods (upwards of 10 years post-inoculation). None of the animals had spongiform changes in the brain, and none had detectable PrP^{CJD} in brain or spleen by standard tests (ELISA, Western blot, or immunohistochemistry). Even more important is the fact that their clinical signs were



completely at variance with the usual signs of TSE in the host monkey species. If a secure diagnosis of CJD can be established in these animals by more sensitive PrP testing, the implications are profound and will mean that the criteria for diagnosing low-dose vCJD infection (for example, from blood products) in humans will need to be revised.

Detection

Infectivity in plasma

The Council proposed an accelerated research project aimed at the detection of PrP^{CJD} in large plasma pools (e.g., 10,000 donors), as opposed to detection in individual units of blood. The protocol makes use of the extremely sensitive PMCA method to investigate the threshold of detection of a recently described 'soluble' form of the protein spiked into a typical sized lot of normal human plasma. This very specific experimental study has never been attempted.

The first preparation of 'soluble' hamster brain PrPres was found to be toxic to animals, but a second preparation is currently under test (2 months post-inoculation). The 'soluble' spike was diluted in human plasma, is being bioassayed in hamsters.

Screening test development

Since the last report, the Canadian group (Amorfix) has run into difficulties and discontinued its testing program. Nothing has been heard from Prionics or the Scottish group in Edinburgh and they, too, may have opted out of the field. There are, however, two very promising new entries into the field: the Collinge group in London, and the Caughey group in Montana.

Collinge's laboratory has developed a method based on a magnetic capture matrix (probably a metal ligand) and ELISA detection, that was reported to reliably discriminate blood from symptomatic vCJD patients from normal control blood. The method is complicated and labor intensive and may or may not be adaptable to high through-put screening; more importantly, it remains to be seen if the test can discriminate pre-clinical vCJD blood from control blood, which would of course be a requirement for any useful test.

Caughey's laboratory has further refined its quaking-induced PrP conversion assay (QuIC test), with a sensitivity capable of detecting 10^{-14} dilution of vCJD brain-derived PrPres per ml human plasma, and able to discriminate pre-clinical scrapie-infected from uninfected hamsters. The test is rapid and relatively inexpensive.

Both assays now need to be subjected to the staged UK protocol using blinded specimens of sheep scrapie and human vCJD. It seems likely that one or the other (or both) will succeed, and that we are at the threshold of a means of detecting pre-clinical vCJD, and possibly sCJD. We propose that blinded blood samples from both clinical and pre-clinical stages of vCJD-infected macaques from CEA be provided to assess these tests.



Decontamination

A FAB-funded project submitted by O. Andreoletti has now been completed, and the results presented at the Prion11 meeting held in May 2011 in Montreal. The essential points are:

- As little as 0.2 ml of transfused whole blood can transmit scrapie to susceptible sheep
- Higher than expected levels of blood infectivity observed in transfusion-infected sheep appear to result from the use of living leukocytes with a different peripheral pathogenesis than occurs in sheep inoculated with brain homogenates or frozen/thawed leukocytes used in earlier experiments
- Leukodepletion of whole blood substantially reduced (but did not entirely eliminate) transmissible infectivity
- "Prion-trap" filters had little or no effect on transfusion transmissibility

Conclusions

The Council continues to believe that fundamental research aimed at defining the molecular basis of protein misfolding is central to the understanding and elimination of TSE (and in consequence any risk of disease transmission). Several research groups are investigating the genesis of protein misfolding in animal models of both TSE and Alzheimer Disease, and although remarkable progress has been made during the past year, the goal of 'creating' TSE or AD using fully synthetic components under natural conditions has yet to be attained.

The Council believes it important to clarify the possibility, raised by the CEA monkey experiments, that low-dose vCJD infections may be manifested by disease syndromes that would currently not be diagnosed as vCJD. The global implications of this possibility cannot be overestimated.

Finally, the Council recognizes the imminent possibility of a practical (rapid and inexpensive) blood screening test for the detection of pre-clinical vCJD, and perhaps also of sCJD,

Paul Brown and Jean-Philippe Deslys, Co-Presidents, FAB Scientific Council