

Inauguration d'un laboratoire consacré aux recherches sur le diagnostic des maladies à prions, au CEA Saclay

Jeudi 11 octobre 2001



Contact presse :
Corinne Borel : ☎ 01 40 56 18 35
e.mail : corinne.borel@cea.fr

Photos : Médias Com France

Sommaire

- Communiqué de presse :
"Recherches sur les prions : Roger-Gérard Schwartzberg inaugure un laboratoire au CEA Saclay"

- Un laboratoire de haute sécurité à Saclay pour le diagnostic des maladies à prions

- Recherches du CEA sur les prions

- Principe du test de dépistage de l'ESB mis au point par le CEA

- Le Groupement d'Intérêt Scientifique (Gis)

- Le CEA Saclay

- Annexes :
discours de Roger-Gérard Schwartzberg et de Pascal Colombani

Paris, le 11 octobre 2001

COMMUNIQUE DE PRESSE

Roger-Gérard Schwartzenberg inaugure le premier équipement réalisé grâce au GIS « infections à prions » : un laboratoire du CEA consacré aux recherches sur le diagnostic et le traitement de ces maladies

Roger-Gérard Schwartzenberg, ministre de la Recherche, inaugure le 11 octobre 2001 au CEA à Saclay un nouveau laboratoire L3 (laboratoire de haute sécurité microbiologique de niveau 3), consacré aux recherches sur le diagnostic et le traitement des maladies à prions, en présence de Pascal Colombani, administrateur général du CEA.

En novembre 2000, le ministre avait obtenu le triplement des crédits consacrés aux recherches sur les prions (qui sont passés de 70 MF en 2000 à 210 MF en 2001) et avait créé le Groupement d'intérêt scientifique (GIS) « Infections à prions », pour impulser les recherches et renforcer la coordination de toutes les structures concernées (ministères, organismes de recherche, universités, agences).

Le triplement des crédits de recherche a permis de recruter 120 chercheurs, ingénieurs et techniciens supplémentaires (dont 100 dès 2001) et de créer ou de renforcer des équipements de recherche (laboratoire protégés, animaleries, etc.).

Le GIS « Infections à prions » a été créé le 23 Novembre 2000. Le 11 octobre 2001, soit onze mois après, le nouveau laboratoire du CEA est le premier équipement résultant des actions décidées par le ministère en novembre 2000.

Comme le rappelle Roger-Gérard Schwartzenberg, « ce nouveau laboratoire, auquel le ministère de la Recherche a consacré 10,5 millions de F, poursuit deux objectifs : d'une part, développer les méthodes de diagnostic pour les différentes ESST humaines et animales ; d'autre part, héberger une plate-forme de criblage dédiée surtout à la recherche de médicaments à même de lutter contre ces maladies. Cette double action représente un enjeu essentiel de santé publique ».

- Au plan du diagnostic, la recherche portera notamment sur le développement de l'application du test existant (Bio-RaD) à d'autres tissus périphériques que les tissus nerveux, sur la mise au point d'un test sanguin pour le diagnostic pré-clinique de la tremblante du mouton et, à moyen terme, sur la mise au point d'un test sanguin pour le diagnostic pré-clinique du nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

- Par ailleurs, la plate-forme de criblage thérapeutique sera surtout dédiée à la recherche de médicaments capables de traiter les maladies à prions.

Pascal COLOMBANI, administrateur général du CEA, a souligné de son côté, la réactivité du CEA face à une question de santé publique, ce laboratoire ayant pu être construit dans des délais très courts. Il a rappelé le rôle que cet organisme joue dans les recherches sur les maladies à prions, depuis leur description fine jusqu'aux aspects de diagnostic et aux recherches thérapeutiques. Les sciences du vivant et les biotechnologies occupent aujourd'hui, a-t-il rappelé, une importance grandissante dans les programmes de recherche du CEA.

Laboratoire de haute sécurité

Manipuler de fortes concentrations de prions, d'échantillons de patients ou d'animaux infectés constitue un risque pour l'expérimentateur et pour l'environnement. Des équipements spéciaux s'imposent : les laboratoires de haute sécurité microbiologique de niveau 3.

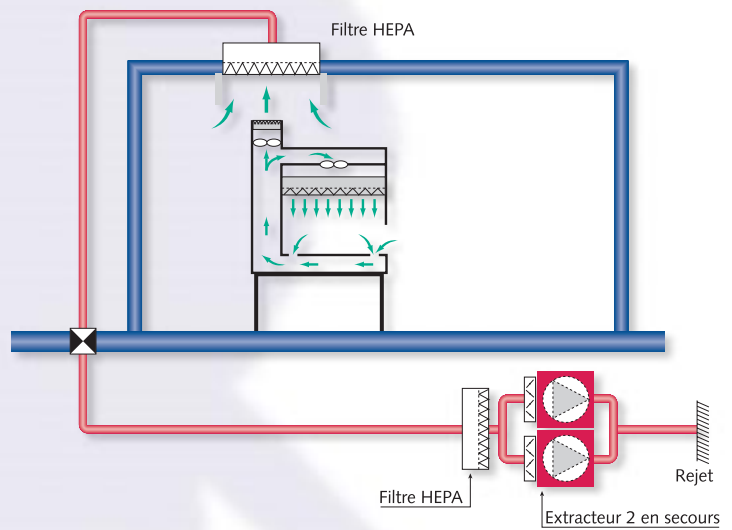


(PSM)

Protéger

l'intervenant

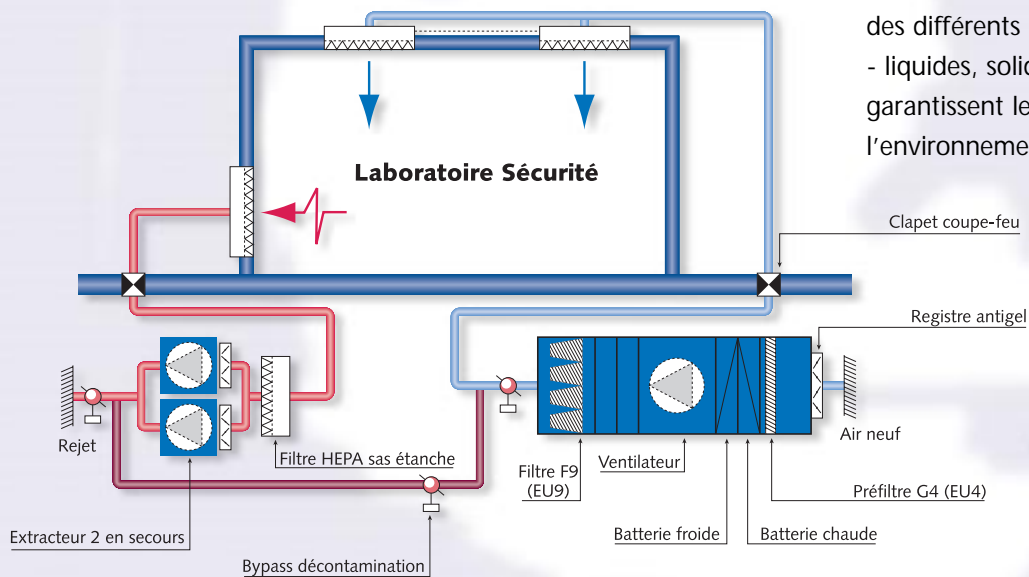
Le poste de sécurité microbiologique, une bonne adéquation du matériel et des procédures adaptées, assurent la sécurité de l'expérimentateur.



Empêcher toute évacuation

dans l'environnement

Le confinement et la neutralisation des différents types d'effluents - liquides, solides et aériens - garantissent la protection de l'environnement et des personnes.



Ainsi équipé, le Service de pharmacologie et d'immunologie développe un test sanguin pour le diagnostic du nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et un test sanguin de diagnostic de la tremblante du mouton ou de l'ESB chez le mouton

service de pharmacologie et d'immunologie

Un laboratoire de haute sécurité au CEA Saclay pour le diagnostic des maladies à prions

Les maladies à prions

L'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB), dite "maladie de la vache folle", appartient à la famille des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST), maladies dégénératives du système nerveux central (cerveau et moelle épinière), entraînant la destruction progressive des neurones.

Le premier cas d'ESB a été identifié en 1986, au Royaume Uni. Depuis 1989, plus de 180 000 cas d'ESB ont été recensés au Royaume-Uni mais de nombreux autres pays sont touchés.

Si, chez l'homme, la forme la plus courante d'ESST, bien que rare, est la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), connue depuis 1920, une nouvelle variante a été identifiée en 1996, dont les scientifiques s'accordent à penser qu'elle provient de la « maladie de la vache folle ». Depuis, 102 cas de ce nouveau variant ont été diagnostiqués au Royaume-Uni, 3 en France et 1 en République d'Irlande.

Pourquoi créer un nouveau laboratoire de recherche sur les prions au CEA ?

Depuis plusieurs années, l'ensemble de la communauté scientifique internationale s'est mobilisée pour mieux comprendre l'origine de l'ESB, ses modes de transmissions inter ou intra espèces, et développer des moyens diagnostiques et thérapeutiques.

En France, le ministère de la recherche a créé en 2000 un groupement d'intérêt scientifique (Gis) sur les infections à prions, chargé de coordonner et d'intensifier les recherches dans ce domaine.

Dans ce cadre, une subvention est accordée au service de pharmacologie et d'immunologie du CEA pour la création d'un laboratoire de haute sécurité microbiologique de niveau 3, au CEA Saclay, destiné aux recherches sur le diagnostic des maladies à prions et à la mise en place d'une plate-forme de criblage thérapeutique.

Une étape importante a été franchie en janvier 2001, dans la lutte contre la maladie de la vache folle, avec la mise en place de tests de **dépistages systématiques**, à l'abattoir, sur tous les bovins de plus de 24 mois.

L'urgence réside aujourd'hui **dans le diagnostic, chez l'homme, du nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.**

Si les études épidémiologiques sur la maladie de Creutzfeldt-Jakob classique ou sporadique écartent de manière convaincante, le risque de transmission de prions infectieux par le sang, la situation est plus complexe avec le nouveau variant.

Pour faire face à ce risque, **il est indispensable de disposer dans les meilleurs délais, d'un test capable de déceler la présence du prion infectieux dans le sang humain.**

Le diagnostic sanguin chez l'animal constitue une étape intermédiaire indispensable aux recherches sur l'homme, étant donné la plus grande disponibilité des échantillons.

Ce diagnostic est impossible sur la vache puisqu'on ne détecte le prion pathologique que dans son système nerveux central. C'est donc sur le mouton que cette recherche sera réalisée.

Le programme de recherche du CEA dans le laboratoire L3 à Saclay sera mené en trois étapes :

- dans l'immédiat, l'application d'un test de dépistage de l'ESB, déjà existant¹, mis au point pour des tissus nerveux, à d'autres tissus périphériques (rate, ganglions, intestins...)
- à court terme, la mise au point d'un test sanguin pour le diagnostic pré-clinique de la tremblante du mouton.
- à moyen terme, le développement d'un test sanguin pour le diagnostic pré-clinique du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Le Service de Pharmacologie et d'Immunologie (SPI) du CEA est particulièrement bien placé, tant au niveau national qu'international, pour atteindre ces objectifs. Depuis 1996, il participe au développement de méthodes de diagnostic pour les différentes ESST humaines et animales.

En étroite collaboration avec le Service de Neurovirologie du CEA/Fontenay-aux-Roses, il a été à l'origine du test mis au point pour le diagnostic de l'ESB, aujourd'hui commercialisé par la société

Bio-Rad et utilisé dans plusieurs pays d'Europe dans le cadre des tests de dépistage systématiques réalisés aux

abattoirs sur les bovins de plus de 30 mois (24 mois dans certains pays).

Pourquoi un laboratoire de haute sécurité ?

Pour atteindre ses objectifs, le SPI envisage plusieurs voies, qui nécessitent notamment :

- la production de nouveaux anticorps monoclonaux capables de reconnaître spécifiquement la forme pathologique du prion. Aucun anticorps de ce type n'a pu être produit à ce jour dans le monde. Ces anticorps seront produits par immunisation de souris génétiquement modifiées ;
- l'amélioration de la sensibilité du test de détection actuel par la production d'anticorps avec une affinité plus grande et par une meilleure amplification du signal de détection ;
- l'étude de cellules sanguines, par « cytométrie de flux » à l'aide des anticorps produits, technique susceptible d'identifier facilement les populations cellulaires sanguines qui pourrait exprimer la forme anormale du prion et éventuellement de les concentrer par triage cellulaire .

Dans tous les cas, ces recherches imposent la manipulation de forte concentration de prions ainsi que l'analyse d'échantillons de patients, d'animaux infectés. Ces opérations doivent donc se faire dans un environnement protégé, un laboratoire de haute sécurité microbiologique de niveau 3. Son rôle est de protéger l'environnement et l'expérimentateur de tous risques d'infections.

¹ Voir fiche Principe du test de dépistage de l'ESB mis au point par le CEA

Le confinement et la neutralisation des différents types d'effluents assure la protection de l'environnement. Un renouvellement d'air filtré toutes les deux ou trois minutes permet un confinement par une mise en dépression du laboratoire.

Isolé de l'extérieur, tous les d'effluents sont neutralisés (rappelons que le prion peut être inactivé par des traitements spécifiques). La protection du personnel travaillant à l'intérieur du L3 repose sur l'utilisation de postes de sécurité microbiologique et sur un équipement particulier et adapté : blouses à usage unique, masques et gants, les protégeant de coupures, blessures, ou éclaboussures.

A coté de l'unité dédiée au diagnostic, le laboratoire L3 installé à Saclay héberge **une plate-forme de criblage thérapeutique**, nécessitant également des conditions de haute sécurité. La plate-forme servira soit à tester, sur des cellules infectées en culture, des molécules pouvant posséder une activité thérapeutique, soit à développer des tests d'infection expérimentale par culture cellulaire, plus rapides et plus simples que les tests actuellement réalisés sur les animaux de laboratoire. Ces modèles cellulaires pourraient faciliter le typage de

différentes souches de prions en raccourcissant de façon importante la durée des expériences.

Ils sont tout à fait complémentaires des modèles animaux développés depuis de nombreuses années.

Le laboratoire L3 : quelques chiffres

L'installation accueillera les équipes du SPI impliquées dans ces recherches mais aussi d'autres équipes, du CEA ou d'organismes de recherche engagés dans le domaine du diagnostic des ESSTs, et qui travaillent étroitement avec le CEA : CNRS, INRA, AFFSA,....

D'un coût global de 10,45 MF, le projet de laboratoire L3 s'étend sur une surface totale de 260 m². Aujourd'hui, une première tranche a déjà été réalisée, comportant 170 m² de laboratoire, dont une pièce principale pour la réalisation des tests, une animalerie et un laboratoire de culture cellulaire pour la production d'anticorps monoclonaux. La deuxième partie de l'installation, comprenant deux salles de culture cellulaire et une salle de biochimie, sera terminée à la fin de l'année 2001.

Recherches du CEA sur les prions

Les recherches effectuées au CEA sur les prions résultent d'une collaboration initiée au début des années 70 entre le CEA et le Centre de recherche du Service de santé des armées. **L'intérêt du CEA pour les prions était dû à la résistance particulièrement élevée de ces agents à l'action des UV et des rayonnements ionisants.** Le laboratoire mixte CEA/Service de santé des armées a ainsi développé une expertise reconnue, et unique en France, sur les pathologies neurodégénératives humaines liées à des agents infectieux, et sur leurs techniques d'analyse.

En 1994, la Direction des sciences du vivant du CEA a décidé de conforter cet axe de recherche avec la création du **Service de neurovirologie**, au CEA Fontenay-aux-Roses, dont la direction a été confiée à Dominique Dormont. Ce service étudie les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans l'atteinte virale du système nerveux central et du système immunitaire au cours de maladies à lentivirus (comme le virus du Sida) et des pathologies neurodégénératives transmissibles. Il évalue également les procédés vaccinaux et thérapeutiques relatifs à ces maladies, en relation avec l'industrie pharmaceutique et les organismes nationaux de recherche.

À partir d'avril 1996, afin de répondre par un effort de recherche accru, aux nouveaux problèmes posés par l'épizootie d'encéphalopathie spongiforme bovine et la maladie de Creutzfeldt-Jakob (crise de la vache folle de mars 1996), plusieurs

autres laboratoires de la Direction des sciences du vivant se sont impliqués dans le **programme national de recherche sur les ESST**, en fonction de leur expertise spécifique. C'est ainsi que **Service de pharmacologie et d'immunologie**, au CEA Saclay, a initié la production d'anticorps spécifiques des différentes formes de protéines du prion (forme normale : PrP et forme anormale : PrPres). Ce travail, complété par la mise au point, au Service de neurovirologie, d'un protocole de purification de la PrPres, a permis le **développement de dosages immunologiques permettant d'établir un test de dépistage systématique de la " maladie de la vache folle "**.

Une étude internationale menée par la **Commission européenne (DG XXIV)** sur l'évaluation de tests de diagnostic *post mortem* de l'ESB a désigné le test mis au point par le CEA **comme étant le plus sensible** (résultats publiés dans *Nature*, 8 juillet 1999). Ce test conçu par le CEA, **produit et commercialisé, depuis 2000, par Bio-Rad France, est disponible en grande série** et fabriqué selon les normes ISO 9001/EN46001. Ses performances ont été encore accrues : il est **aujourd'hui réalisé dans son ensemble en 4 heures, et sa sensibilité a été augmentée.** Ce test fait partie des tests retenus par plusieurs pays européens dont la France pour la mise en œuvre des tests de dépistage sur les bovins de plus de 30 mois (24 mois pour la France). Il est utilisé dans 60 % des tests effectués dans ce cadre.

Principe du test de dépistage de l'ESB mis au point par le CEA

Les tests sont effectués sur des **échantillons de cerveau bovin** (prélèvement d'environ 350 milligrammes).

L'échantillon est pesé, broyé de façon à obtenir un homogénat, sur lequel sont appliquées les deux étapes du test :

- purification et concentration de la protéine PrPres, forme anormale de la protéine du prion, marqueur de l'encéphalopathie spongiforme bovine,
- dosage immuno-enzymatique de la PrPres, étape qui permet d'en mesurer la quantité dans l'échantillon initial.

1 - purification et concentration de la protéine PrPres

L'homogénat de cerveau de vache est soumis à un traitement enzymatique, qui permet la dégradation de la forme normale de la protéine du prion. Dans un deuxième temps l'ajout d'une solution spéciale permet de rendre totalement insoluble la PrPres et donc de la concentrer. Dans une dernière étape, la PrPres est remise en solution, de sorte qu'elle soit sous une forme analysable par un dosage immunologique.

2 - Dosage immuno-enzymatique de la PrPres

La PrPres soluble est analysée à l'aide d'un dosage immunologique de type « sandwich » tout à fait similaire à ceux couramment utilisés dans les laboratoires d'analyse. L'échantillon est déposé dans les puits d'une microplaque contenant un premier anticorps qui va accrocher la PrPres et ainsi l'immobiliser. Un deuxième anticorps marqué par une enzyme va ensuite se fixer sur la PrPres. L'addition d'un substrat reconnu par l'enzyme conduit à l'apparition d'une couleur jaune dans les puits contenant la PrPres. Les échantillons positifs sont révélés par cette couleur jaune, alors que les échantillons négatifs restent incolores.

Ce test est produit et commercialisé par la société Bio-Rad, dont le siège social est basé à Marnes-la-Coquette (92).

Aujourd'hui, près de 60% des tests de dépistage réalisés en Europe utilisent le test Bio-Rad.

Le Groupement d'Intérêt Scientifique (GIS) « infections à prions »

Afin de renforcer à la fois le potentiel de recherche sur les maladies à prions et de coordonner l'ensemble des actions de recherche des organismes impliqués, le Gouvernement a décidé la création du Groupement d'Intérêt Scientifique « infections à prions », en décembre 2000.

Ce groupement associe :

- le ministère de la Recherche,
- le ministère de l'Agriculture et de la Pêche, le secrétariat d'Etat à la santé,
- des agences –AFSSA, AFSSAPS...
- des organismes de recherche- CEA, CNRS, INRA, INSERM, Institut Pasteur

Le GIS a pour but de définir et de mettre en œuvre l'ensemble des actions de recherche sur les prions et de décider de la répartition des moyens spécifiques alloués par l'Etat à cette recherche.

Les appels d'offres

En 2001, le Premier ministre a décidé le triplement des moyens de recherche consacrés aux maladies à prions. Une enveloppe de 140 MF a été allouée au programme. Elle s'ajoute aux 70 MF du fonds national de la science (FNS) déjà consacrés par le ministère de la Recherche aux travaux sur les prions. Ceci a permis :

- le financement d'installations de sécurité : 13 équipements lourds dont 9 animaleries protégées (pour les rongeurs – dont une au CEA -, les grands ruminants et les lémuriens),

et 4 laboratoires protégés dont une plate-forme de criblage au CEA.

- 26 postes d'ingénieurs et techniciens (4 postes au CEA) ont été affectés à ces infrastructures.

Ces opérations représentent une somme de 114 MF TTC.

- le soutien de 107 projets de recherche en terme de fonctionnement et de personnels, techniciens et post-doctorants se répartissant en sept commissions : biologie structurale, physiopathologie, biologie cellulaire, sciences sociales, retraitement des farines, sécurité thérapeutique et épidémiologie ont été retenus, dont 29 projets de faisabilité pour de nouvelles équipes s'engageant dans cette thématique.

Dès 2001, 29 postes de post-doctorants et 39 postes d'ingénieurs et techniciens seront affectés à ces projets.

Ces opérations représentent un budget total de 90 MF TTC.

Un projet européen

Conformément à l'une des missions qui a été attribuée au GIS « infections à prions » lors de sa création, qui est d'assurer le lien avec les programmes de recherche de l'Union Européenne, le GIS « infections à prions » déposera le 18 Octobre prochain auprès de l'Union Européenne, un projet de communication citoyen sur les maladies à prions.



Ce projet associera 16 états européens. Il a pour objectif d'assurer la transmission de l'ensemble des informations pratiques et aisément accessibles, nécessaires aux différents partenaires sociaux impliqués dans la gestion du problème des Encéphalopathies Spongiformes Transmissibles. Ce projet débouchera sur la création d'un centre virtuel polyglotte d'information citoyen qui prendra en compte les besoins de ces différents acteurs : les consommateurs, les chercheurs, les agriculteurs, les patients et leur famille, les associations de soutien aux malades et à leur famille, les professionnels de la Santé.

Ce centre virtuel sera alimenté constamment par un flux de données actualisées émanant d'un réseau d'information constitué par les différents pays participants, avec une attention toute particulière portée aux pays nouvellement associés à l'Union Européenne, à savoir les pays d'Europe centrale et d'Europe de l'Est.

Le CEA Saclay

Situé sur le plateau de Saclay, dans l'Essonne, le CEA Saclay est le plus important des centres du CEA. Chaque jour, plus de 5000 personnes viennent y travailler. C'est un centre de recherche et d'innovation de tout premier plan à l'échelle nationale et européenne. Il se caractérise par une grande diversité des activités allant de la recherche fondamentale à la recherche appliquée dans des domaines et des disciplines très variés, tels que la physique, la chimie, la métallurgie, l'électronique, la biologie, la climatologie ou l'environnement.

- **La recherche appliquée nucléaire** a pour objectif l'optimisation du fonctionnement des centrales nucléaires françaises, leur sûreté et le développement de futurs réacteurs. Ces études utilisent aujourd'hui largement la simulation ainsi que des moyens expérimentaux spécifiques : le réacteur Osiris, les laboratoires chauds et l'installation d'essais sismiques Tamaris, par exemple. Ces travaux sont complétés par des recherches sur la gestion des déchets radioactifs.
- **La recherche technologique** porte principalement sur l'électronique, les matériaux et les applications des radioéléments.

- **La recherche fondamentale** englobe les sciences de la matière, l'environnement et les sciences de la vie.

En physique, les sujets vont de l'infiniment grand à l'infiniment petit : astrophysique, compréhension du noyau atomique, particules élémentaires et interactions fondamentales. S'y ajoutent des recherches sur les états de la matière, réalisées grâce à des moyens sophistiqués : réacteur Orphée, lasers, résonance magnétique nucléaire, etc.

Les études sur **l'environnement** portent essentiellement sur la modélisation du climat et l'effet de serre.

En biologie, les programmes concernent l'effet des rayonnements sur les cellules et les molécules, l'ingénierie des protéines, les recherches en imagerie médicale et les dosages immunologiques.

- Le CEA Saclay héberge également l'Institut national des sciences et techniques nucléaires (INSTN), à vocation d'enseignement, les sociétés Technicatome (conception des réacteurs nucléaires à propulsion navale) et CIS-bio International (production de sources à usage médical).



MINISTÈRE
DE
LA
RECHERCHE



Saclay - 11 octobre 2001

Inauguration du Laboratoire L3 du CEA
Discours de ROGER-GERARD SCHWARTZENBERG
MINISTRE DE LA RECHERCHE
Saclay
11 octobre 2001

Je suis heureux d'inaugurer aujourd'hui ce nouveau laboratoire L3 du Commissariat à l'énergie atomique, laboratoire de haute sécurité microbiologique de niveau 3, consacré à la recherche sur les prions.

Ce nouveau laboratoire du CEA est le premier équipement résultant des actions que le ministère a décidées en novembre 2000, il y a donc moins d'un an, par la création du Groupement d'intérêt scientifique (GIS) « Infections à prions ».

Onze mois plus tard – c'est-à-dire dans un délai très bref-, ce nouvel équipement existe concrètement et nous en inaugurons aujourd'hui la première tranche, qui comporte 170 m² de laboratoire.

Je tiens à saluer l'action du CEA qui possède une expertise internationalement reconnue pour ses recherches en sciences de la vie et en particulier sur les infections à prions.

Face à l'ampleur prise par l'épizootie d'encéphalopathie spongiforme bovine, face à l'apparition du nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, le ministère de la recherche a décidé d'impulser la recherche sur les ESST et les prions et de renforcer la coopération entre les différents acteurs de cette recherche.

Il y a un peu moins d'un an, en novembre 2000, j'ai obtenu du Premier Ministre l'adoption d'un plan exceptionnel en faveur de la recherche sur les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles et les maladies à prions.

Un premier programme spécifique de recherche sur les ESST avait été mis en place au plan national en 1996, lorsque le nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob est apparu en Grande Bretagne. Ce programme, dont nous avons porté le budget à 70 MF en 2000, a obtenu des résultats notables. La recherche fondamentale française a fourni des données importantes, comme celles portant sur la structure et le rôle de la protéine PrP. La communauté scientifique a été dotée, par la mise en réseau de laboratoires, d'outils qui lui faisaient défaut. Une recherche thérapeutique a été amorcée avec des expériences sur des molécules agissant dès la phase précoce de l'infection. Enfin, les activités de surveillance et de recherche épidémiologique sur la maladie de Creutzfeldt-Jakob ont été développées.

Mais il était important d'aller désormais plus loin, en accentuant fortement cet effort de recherche.

Grâce à l'accord du Premier Ministre, qui en a fait l'annonce le 14 novembre 2000, les crédits consacrés à la recherche sur les prions ont été triplés et sont passés de 70 MF en 2000 à 210 MF en 2001.

Ceci a permis notamment de renforcer le potentiel de recherche par le recrutement de 120 chercheurs, ingénieurs et techniciens supplémentaires dans les organismes de recherche, dont 100 dès 2001.

Ces moyens fortement accrus ont été destinés à renforcer surtout trois axes de recherche :

- le développement de nouveaux tests de détection ;
- la recherche sur la nature de l'agent infectieux et la physiologie des maladies à prions ;
- la recherche épidémiologique et thérapeutique.

Pour impulser la recherche sur les ESST et les prions, pour renforcer la coopération entre organismes, nous avons créé dès le 23 novembre 2000 le *Groupement d'intérêt scientifique* « *Infections à prions* », formé par les ministères de la recherche et de l'agriculture, le ministère délégué à la santé et les organismes concernés par les recherches sur les prions : organismes de recherche (CNRS, INRA, INSERM, CEA, Institut Pasteur), agences (AFSSA, AFSSAPS, InVS), et universités.

J'ai installé le 24 janvier 2001 le Comité directeur de ce GIS. Il a été chargé de délibérer sur la définition et la mise en œuvre, dans le cadre des orientations définies par l'Etat, de l'ensemble des actions de recherche sur les prions examinées ou proposées par le Conseil scientifique du GIS, et de répartir les moyens consacrés à ces recherches.

Une enveloppe de 140 MF supplémentaires a donc été allouée à ce programme. Elle s'ajoute aux 70 MF déjà consacrés par le ministère de la recherche aux travaux sur les prions, notamment par le canal du Fonds national de la science. Elle a permis le lancement de deux appels d'offres en 2001.

Je saisis cette occasion pour remercier les Professeurs Dominique Dormont, président du Comité scientifique du GIS, Michel Fougereau, président du Comité directeur, ainsi que M. François Hirsch, secrétaire général, et tous les scientifiques associés aux décisions, de la rapidité avec laquelle le GIS s'est mis en action. En effet, dès le 31 mars 2001, les projets d'infrastructures étaient sélectionnés. Ils ont été suivis des appels d'offres, lancés le 12 avril, concernant les projets de recherche, dont les résultats sont en cours de notification.

La mobilisation exceptionnelle de chacun a permis la mise en œuvre immédiate des meilleures propositions scientifiquement validées.

Moins d'un an, donc, après l'engagement que nous avons pris, quel bilan sommes-nous en mesure de dresser ?

- Le premier appel d'offres finalisé en mars avait pour objet le financement d'installations de sécurité ainsi que la mise en place des personnels techniques associés à ces équipements.

13 équipements lourds dont 9 animaleries protégées (pour les rongeurs d'une part ; pour les grands ruminants et lémuriers d'autre part), et 4 laboratoires protégés, dont une plate-forme de criblage au CEA, ont été retenus. Ils seront situés dans plusieurs grandes villes françaises comme

Toulouse, Lyon, Tours, Marseille, ou en Ile de France. A ces infrastructures ont été affectés **26 postes d'ingénieurs et techniciens** (dont 4 postes au CEA).

Ces opérations représentent un engagement de 114 MF.

Elles permettent la construction de structures pérennes, qui pourront être utilisées, au-delà des infections à prions, pour d'autres pathologies. Les équipements ainsi constitués fournissent à la recherche des infrastructures aptes à développer des réponses non seulement à des menaces infectieuses connues, mais aussi à des maladies émergentes comme la Blue Tongue du mouton, qui a durement frappé la Corse cet été, ou le West Nile, encore limité à quelques cas animaux en France, comme les chevaux de Camargue.

- Le second appel d'offres avait pour objet le soutien de projets de recherche en terme de fonctionnement et de personnels, techniciens et post-doctorants.

Un total de 143 projets ont été présentés, ce qui traduit l'excellente motivation des équipes de recherche françaises en ce domaine. **107 projets ont été retenus**, dont **29 projets de faisabilité** pour de nouvelles équipes s'engageant dans cette thématique. Le champ scientifique sur lequel ils portent est très vaste et recoupe souvent plusieurs disciplines, comme la biologie structurale, la physiopathologie, la biologie cellulaire, les sciences sociales, le retraitement des farines, la sécurité thérapeutique et épidémiologie.

L'ensemble de ces projets bénéficient d'un soutien de base de 53 MF, auquel s'ajoutent la rémunération de **29 post-doctorants et 39 postes d'ingénieurs et techniciens**, pour un budget total de 90 MF.

Le ministère de la recherche a donc accompli un effort de grande ampleur. Au delà même de l'enveloppe allouée par le Gouvernement dans la Loi de finances pour 2001, qui était de 140 MF, j'ai redéployé 50 MF supplémentaires afin de pouvoir retenir tous les projets d'excellence scientifiquement validés. ***Au total, ce sont donc 190 MF supplémentaires*** qui ont été consacrés à la recherche sur les prions, ***en plus des 70 MF*** déjà dépensés par le ministère en 2000.

Le GIS « Infections à prions » a retenu deux projets d'infrastructure présentés par le CEA : celui d'une animalerie protégée, et celui du nouveau laboratoire que nous inaugurons aujourd'hui.

La création d'un laboratoire L3 à Saclay poursuit deux objectifs : le développement des méthodes de diagnostic pour les différentes ESST humaines et animales ; l'hébergement d'une plateforme de criblage pour les tests et la recherche de médicaments..

1) En ce qui concerne le diagnostic, le Service de pharmacologie et d'immunologie (SPI/CEA) a été, en collaboration avec le Service de neurovirologie, à l'origine du test mis au point pour le diagnostic de l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) : ce test est maintenant commercialisé par la société Bio-Rad, et pratiqué dans plusieurs pays d'Europe dans le cadre des tests systématiques réalisés aux abattoirs sur les bovins de plus de 30 mois. Il est l'un des deux principaux tests utilisés à l'échelle internationale.

Ces travaux ont également abouti à la production de plus de 120 anticorps monoclonaux, qui ont été très largement mis à la disposition des laboratoires français et étrangers impliqués dans les recherches sur les ESST.

Afin de poursuivre sur cette lancée, le SPI, sous la direction du Professeur Jacques Grassi, a privilégié trois axes de recherche :

- dans l'immédiat, le développement de l'application du test existant, mis au point pour des tissus nerveux, à d'autres tissus périphériques : rate, ganglions, intestins.
- à court terme, la mise au point d'un test sanguin pour le diagnostic pré-clinique de la tremblante du mouton.
- à moyen terme, le développement d'un test sanguin pour le diagnostic pré-clinique du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

En effet, il n'existe pas encore de diagnostic rapide et sensible pour les ovins, et il n'en existe pas non plus pour l'homme. Les travaux progressent, par exemple ceux du Professeur Adriano Aguzzi de Zurich, ou ceux du Docteur Soto à New-York. Ils ouvrent de nouvelles perspectives diagnostiques, sans permettre encore de conclure quant aux applications immédiates.

Pourtant, l'intérêt des tests sensibles est de garantir l'élimination de tous les animaux potentiellement dangereux pour l'homme. Comme l'écrivent les Docteurs Jean-Philippe Deslys et

André Picot, « le dépistage systématique chez tous les bovins de plus de 30 mois implique de tester environ 10 000 animaux par jour sur l'ensemble du territoire français. L'utilisation de tests garantissant la sécurité du consommateur, à condition d'être correctement maîtrisée, doit théoriquement résoudre la crise liée à l'ESB, sous réserve que soit appliquée la mesure d'élimination des abats à risque (cerveau et moelle épinière surtout). »

2) Une plate-forme de criblage est également installée à côté de l'unité dédiée au diagnostic et à la recherche d'un traitement efficace. Elle vient compléter le nouveau dispositif. Elle servira à développer des tests d'infection expérimentale sur des cellules en culture, et à tester sur ces modèles in vitro des molécules pouvant posséder une activité anti-prions. Les modèles cellulaires peuvent de plus faciliter le typage des différentes souches de prions et permettre des tests à haut débit. Cette plate forme sera donc complémentaire des infrastructures destinées aux recherches sur les modèles animaux développées depuis de nombreuses années.

Cette plateforme de criblage thérapeutique sera surtout dédiée à la recherche de médicaments capables de traiter ces nouvelles maladies.

En effet, de nouveaux espoirs thérapeutiques sont récemment apparus. Certains sont issus de recherches françaises, en particulier sur les dérivés de médicaments antifongiques. Il est encore trop tôt pour que soient confirmés les résultats préliminaires encourageants rapportés récemment par le Pr. Prusiner, avec l'efficacité éventuelle de l'amantadine. C'est l'une des fonctions de ce nouvel équipement que de mettre à disposition de nouvelles molécules et de les évaluer en comparaison avec les traitements existants.

L'intensification des programmes du CEA dans le domaine des maladies à prions a conduit à renforcer les équipes en chercheurs, ingénieurs et techniciens. Il convient d'ajouter à cette mobilisation les nombreuses collaborations que les laboratoires de sciences du vivant du CEA entretiennent avec leurs homologues d'autres organismes comme l'INRA, l'INSERM ou le CNRS, ainsi qu'avec l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA). Le partage des travaux et des structures adaptées ne peut qu'accélérer l'obtention de résultats.

De fait, la plate-forme est destinée aux chercheurs du service de neurovirologie, mais elle est également accessible aux équipes d'autres organismes de recherche qui ne disposent pas d'un environnement L3 pour effectuer de tels tests de criblage.

Les opérations qu'implique ce programme nécessitent des installations spécifiques. La manipulation de nombreux échantillons de tissus humains ou animaux infectieux, les opérations d'hybridation lymphocytaire, la culture d'hybridomes doivent se faire dans un environnement protégé. L'augmentation significative du nombre de personnes amenées à travailler supposait également une extension des locaux et un rapprochement des équipes de recherche, qu'elles appartiennent au CEA ou à d'autres organismes.

C'est pourquoi le Gis « Infections à prions » a soutenu la réalisation de ce nouveau laboratoire par une subvention de 10,45 MF et l'attribution de 2 postes d'ITA.

Cette première réalisation s'inscrit, comme je l'ai déjà dit, dans un réseau d'infrastructures et de recherches de dimension nationale. Le GIS poursuivra son rôle de coordination. Il devra également intégrer les travaux français dans les réseaux internationaux.

Dans le domaine des infections à prions, la France n'est évidemment pas le seul pays touché. La systématisation du dépistage, depuis le début 2001, a permis d'identifier de nouveaux cas : en Espagne et en Allemagne qui se croyaient indemnes il y a quelques mois encore, en Italie plus récemment. La contamination est présente dans tous les pays d'Europe. Les solutions doivent donc être cherchées en commun.

Des coopérations bilatérales existent déjà, comme j'ai pu le constater en ouvrant, le 14 mars, le symposium Encéphalopathies spongiformes transmissibles, organisé conjointement par l'Académie des sciences, l'Académie nationale de médecine et l'Academy of medical sciences du Royaume Uni. Le but de ce colloque réunissant les meilleurs spécialistes des deux communautés scientifiques était d'éviter les redondances de recherche et d'organiser les travaux à venir.

Plusieurs programmes de recherche franco-britanniques sont en cours, comme les programmes BIOMED et FAIR. Du côté français, plus d'une vingtaine d'équipes sont impliquées. Outre les recherches que mène le CEA avec des équipes britanniques comme la Veterinary Laboratory Agency, l'INRA est engagé dans six programmes FAIR : ils portent sur le typage des souris transgéniques, l'analyse des tissus atteints chez les bovins, la barrière d'espèces avec les modèles souris et mouton, la tremblante.

Il existe également **un groupe scientifique d'experts européens**, installé à ma demande à la suite du Conseil des ministres de la Recherche du 16 novembre 2000, dont j'exerçais alors la Présidence. Cinq experts français en font partie. Ces experts se sont réunis pour la première fois le 15 décembre 2000, et ont établi un bilan des recherches pays par pays.

Enfin le GIS « infections à prions » déposera le 18 octobre prochain, auprès de l'Union européenne et dans le cadre du V^{ème} programme-cadre de recherche et développement, ***un projet de communication citoyen sur les maladies à prions***.

Ce projet associera 16 Etats européens. Il a pour objectif d'assurer la transmission de l'ensemble des informations pratiques et aisément accessibles nécessaires aux différents partenaires sociaux impliqués dans la gestion du problème des encéphalopathies spongiformes transmissibles. Le but est de parvenir à la création d'un centre virtuel polyglotte d'information citoyen qui prendra en compte les besoins des personnes concernées : les consommateurs, les chercheurs, les agriculteurs, les patients et leur famille, les associations de soutien, les professionnels de la santé.

Ce centre virtuel sera régulièrement alimenté par un flux de données actualisées par les différents pays participants. Une attention toute particulière sera portée aux pays nouvellement associés à l'Union européenne : les pays d'Europe centrale et d'Europe de l'Est.

Nous avons donc voulu traiter concurremment tous les aspects de cette affection : prévention, diagnostic, traitement, environnement psychologique. Si nous parvenons à éradiquer la maladie, et la crainte de la maladie, ***nous aurons peut-être réussi la première réalisation commune européenne en matière de santé***.

Je remercie le CEA et tous ses chercheurs de leur action très efficace dans un domaine qui concerne l'ensemble de notre société. Je les félicite pour la rapidité de leur mobilisation sur ce nouveau projet. Et je leur dis toute ma confiance, connaissant la grande qualité de leur expertise en sciences du vivant et en biotechnologies.

Inauguration du laboratoire L3 destiné aux recherches sur le diagnostic des maladies à prions,

Intervention de Pascal Colombani, administrateur général du CEA

Merci à M le **ministre de la Recherche**, Roger-Gérard Schwartzenberg, d'avoir accepté d'inaugurer aujourd'hui au CEA/Saclay notre nouveau laboratoire consacré aux recherches sur le diagnostic des maladies à prions.

Ce nouvel équipement du CEA est la première concrétisation des actions que le Ministère de la recherche a impulsées en mai 2000, par la création du **Groupement d'intérêt scientifique « infections à prions »**. Il correspond à un investissement de **10,45 millions de francs**, financement que le CEA a reçu en mai 2001, dont nous inaugurons aujourd'hui la première tranche, comportant 170 m² de laboratoire.

Ces maladies, et leur possible transmission à l'homme par voie alimentaire, sont particulièrement préoccupantes. Un effort de recherche accru est nécessaire, et ce type d'investissement le permet. Les acteurs de la recherche dans ce domaine savent qu'ils peuvent **compter sur le CEA**, pour plusieurs raisons :

- Par l'expertise qu'il a sur ces maladies : depuis plus de 25 ans, le CEA développe des recherches sur les maladies à prions. Historiquement parce que les agents responsables de ces maladies, **les prions, présentent la particularité de résister aux rayonnements ionisants et aux UV**. Une particularité qui a intéressé les premières équipes à se pencher sur ces sujets, au CEA en collaboration avec le Service de santé des armées, dans les années 70. **Plusieurs experts du CEA sont aujourd'hui internationalement reconnus**, sur la connaissance des mécanismes de ces maladies.
- Par sa réactivité. Ce n'est pas un hasard si ce nouveau laboratoire est le premier équipement fonctionnel parmi les actions lancées par le GIS « Infections à prions ». Le CEA a été particulièrement réactif pour faire face à cette nouvelle demande. Et ce n'est pas le seul exemple de cette réactivité.
- Plus récemment, il y a un peu plus de trois ans, le CEA a uni les efforts de spécialistes du diagnostic à ceux de ces équipes spécialistes des prions. Leur travail commun a permis **la mise au point, en moins de deux ans, ce qui est extrêmement court, d'un test de diagnostic de ce que l'on appelle communément « maladie de la vache folle »**.

Reconnu dès sa mise au point comme le plus sensible des tests existants, ce test est à présent industrialisé par Bio. Je tiens à souligner ici, ce qui est encore peu connu, qu'aujourd'hui **ce test est utilisé pour 60 % des dépistages effectués chez les bovins de plus de 24 mois**, au sein de l'Union européenne.

C'est un succès remarquable des deux services concernés : le Service de neurovirologie de Fontenay-aux-Roses, et le Service de pharmacologie et d'immunologie où nous sommes actuellement. Et je profite de la présence de ces équipes aujourd'hui pour le souligner et les féliciter. Cela est exemplaire, et reflète l'apport qu'un grand organisme de recherche technologique peut avoir dans ces domaines de recherche. Savoir utiliser les acquis de la recherche fondamentale pour fabriquer des outils dont la société a besoin.

Le nouveau laboratoire que nous inaugurons aujourd'hui se situe dans la droite ligne de ce succès récent. Et s'axe vers les urgences d'aujourd'hui. La question qui est au premier plan de nos préoccupations actuelles sur ces maladies, est en effet bien celle du **diagnostic**.

Ce nouveau laboratoire, au sein du Service de pharmacologie et d'immunologie dirigé par **Jacques Grassi**, a pour **objectif à terme de développer un test sanguin pour le diagnostic préclinique du variant de la maladie de Creutzfeld-Jakob**, équivalent humain de la maladie de la vache folle. Il faudra pour cela améliorer notre test de diagnostic existant, l'adapter à d'autres espèces que le bovin : le mouton, mais aussi l'homme ; le rendre plus sensible, l'adapter à d'autres tissus que le tissu nerveux, pour finalement arriver au test sanguin test sanguin. Au delà de ces recherches sur le diagnostic, nos équipes mettent également en place une plateforme de criblage thérapeutique, qui sera dédiée à la recherche de médicaments à même de traiter ces maladies.

Ces recherches imposent la **manipulation de forte concentration de prions** ainsi que l'analyse d'échantillons de patients et d'animaux infectés. Ensemble d'opérations qui doivent se réaliser dans **un environnement protégé**, un laboratoire de haute sécurité microbiologique de niveau 3. C'est ce laboratoire que nous inaugurons aujourd'hui. Nous vous en présenterons des images, car les contraintes de ce type d'équipement ne nous permettent pas d'en ouvrir l'accès à tous. Sa conception permet à la fois de protéger l'environnement et l'expérimentateur du risque d'infection, et nécessite donc un équipement particulier.

Ainsi, au delà de nos préoccupations actuelles sur ces maladies, il est certain que ce type de laboratoire est un investissement solide, réalisé au sein d'un organisme qui accorde **une grande importance à la recherche en sciences du vivant, et aux biotechnologies**. Je tiens à rappeler ainsi que le CEA est un acteur important sur ces sujets, sur des domaines bien spécifiques. Ces domaines occupent une importance grandissante dans les programmes de recherche du CEA, bien que les conséquences logiques en termes budgétaires n'en soient pas toujours tirées. Les recherches du CEA sont en particulier articulées autour de la compréhension des effets des rayonnements ionisants sur la santé et sur l'environnement, c'est la radiobiologie, et de la toxicologie nucléaire. Par ailleurs, l'utilisation des outils du nucléaire a amené le CEA à développer des recherches d'excellent niveau en imagerie médicale.

Sur ce thème, je tiens d'ailleurs à vous faire part d'un nouveau projet que nous mettons en place : la **création d'un centre d'imagerie cérébrale par RMN en champ intense**, à Saclay. Ce centre aura une vocation européenne, et regroupera les compétences et équipements indispensables pour mener à bien une recherche méthodologique et les applications qui en découlent, en neuro-imagerie fonctionnelle, de la souris à l'homme.

Le gouvernement vient d'approuver le **plan BIOTOX**, qui définit les principes de la lutte contre le risque biologique, et qui prévoit notamment d'encourager la recherche française à trouver de nouveaux moyens de détection, de prévention, et à développer des thérapeutiques. Le CEA peut là encore contribuer à renforcer l'effort de recherche sur ces thématiques. Les équipements, comme ce laboratoire L3, permettant la manipulation d'agents biologiques, associés aux compétences que nous avons en biotechnologies, peuvent être particulièrement utiles dans ce contexte de risque auquel nous sommes malheureusement confrontés.

Pour finir, je tiens à remercier et à féliciter encore les équipes qui ont permis la réalisation de ce laboratoire, en très peu de temps. La ténacité qu'il leur a fallu pour que ce laboratoire soit mis en place est à l'image de celle qu'ils développent pour leur projets de recherche.



Saclay - 11 octobre 2001

Monsieur le ministre, vous pouvez compter sur ces équipes également pour obtenir les résultats scientifiques que vous attendez sur ce domaine de recherche.