



LES TRANSVERSALES SANTÉ
de Paris Technopole
en association avec Medicen Paris Region

SYNTHESE

→ Les biotechnologies face au bioterrorisme

Mardi 16 octobre 2007
18h30 - 20h30
Medicen Paris Region

Intervenants : Marie-Laure GARRIGUES, Jean-Pierre ROGALA, Michèle MOCK, Christophe BOSSUET.

Grand Témoin : **Audrey HENRIOUD**

Ingénieur, consultante, Compagnie Européenne d'Intelligence Stratégique (CEIS), Paris

Depuis le 11-Septembre, la menace bioterroriste semble prendre de plus en plus de consistance. En particulier, les pouvoirs publics estiment possible que des groupes bien organisés et financés commettent des attentats à base de bactéries, de virus ou de toxines. En mettant au point des systèmes de détection, des moyens thérapeutiques et prophylactiques et des moyens de décontamination, les biotechnologies peuvent contribuer à apporter des réponses pertinentes.

Comment détecter des agents biologiques dans l'environnement

Marie-Laure Garrigues

PDG, Pherecydes Pharma, Paris

marie-laure.garrigues@pherecydes-pharma.com

Que faut-il détecter ? Quelle est la menace ?

Même si aucune action terroriste bactériologique n'a eu lieu jusqu'à présent en Europe, celles qui sont survenues aux Etats-Unis en 2001 ont touché l'Europe par la peur et les fausses alertes qu'elles ont engendrées. Aujourd'hui, on ne sait si cette menace est réelle, quand elle va intervenir ni quel sera l'agent pathogène utilisé. Le marché industriel est donc difficile à cerner.

La liste des agents pathogènes à risque n'est pas exhaustive, car les avancées de la science et de la technologie peuvent aussi engendrer des agents infectieux nouveaux ou variants.

Les voies de dissémination sont essentiellement les aérosols et l'eau.

Selon David Relman (Université Stanford, New England Journal of Medicine, novembre 2006), « nous devons investir dans des moyens de défense flexibles et dynamiques, qui reposeront sur la science intégrative, de nouvelles conceptions des systèmes biologiques et une technologie avancée. Nous avons besoin de méthodes et de technologies qui puissent générer des diagnostics performants, de nouvelles thérapeutiques et des mesures prophylactiques contre tout agent infectieux nouveau ou variant, et ceci dans les jours ou les semaines qui suivent sa caractérisation. »

Quelles sont les stratégies de biodéfense en Europe ?

Face à cette menace, l'Union européenne, par une décision-cadre du Conseil sur la lutte contre le terrorisme datant du 13 juin 2002 (1), a décidé d'améliorer les plans de lutte contre les agents biologiques, chimiques et radiologiques. L'European Centre for Disease Prevention and Control (<http://www.ecdc.eu.int/>) a défini dans son plan stratégique des mesures dans le domaine de la biosécurité. Le 7e PCRD (2007-2013) propose aussi des appels à projets dans ce domaine. Ces mesures s'inscrivent dans le contexte plus global de lutte contre les infections émergentes, infections à bactéries multirésistantes, ou dues à des bactéries modifiées, échappées de leurs laboratoires intentionnellement ou non.

Y a-t-il une industrie de la biodéfense ?

Le marché de la biodéfense apparaît restreint et risqué, car les besoins ne se concrétisent aujourd'hui qu'auprès des militaires, avec un unique client, le gouvernement. Les incertitudes du marché sont liées aux spécifications des produits à développer : aux critères de robustesse, de portabilité, de stabilité s'ajoutent des réglementations contraignantes.

Un grand nombre de sociétés de biotechnologies sont cependant présentes sur ces marchés de niche, comme l'a montré la convention BIO2007 organisée à Boston en mai 2007.

Principales techniques commercialisées

Le Centre de Ressources sur la prévention du bioterrorisme d'Interpol fournit une liste exhaustive des systèmes de détection d'agents biologiques.

<http://www.interpol.int/Public/BioTerrorism/links/detectDevices.asp>

Voir aussi : D.V. Lim et al. (2005) "Current and Developing Technologies for Monitoring Agents of Bioterrorism and Biowarfare", CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, Oct. 2005, p. 583-607.

Quelques exemples

> BioThreat Alert™ Test

Les BTA™ Test Strips sont des bandelettes. La technique immunochromatographique utilise des anticorps monoclonaux qui se fixent sélectivement sur les substances à détecter : anthrax, ricine, toxine botulique, entérotoxines, peste, tularémie, brucellose...

> Raptor

Système automatisé, rapide, basé sur une détection en fluorescence par anticorps, et portable (6,45 kg). Quatre canaux sont disponibles pour le contrôle de toxines, virus, bactéries, spores, champignons et divers autres cibles.

> Idaho Technology a développé toute une gamme d'instrumentation portable de PCR en temps réel, à partir de sa technologie Lightcycler.

Nos sponsors



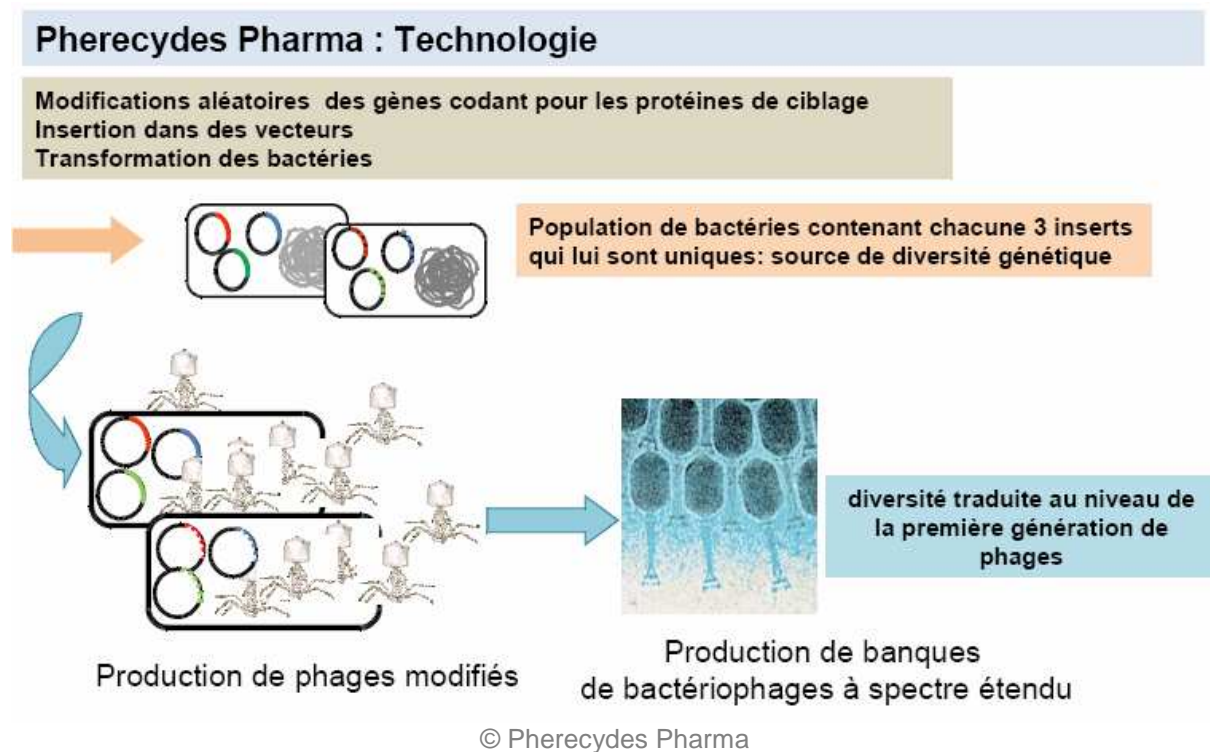
La diversité des techniques disponibles laisse donc penser que nous sommes relativement bien préparés à répondre aux risques majeurs représentés par les pathogènes de classe A (risque maximum du fait de la facilité de leur dissémination ou de leur transmission et du fort taux de mortalité provoqué). En revanche, nous sommes plus démunis face aux menaces de niveau B et C (B : micro-organismes plus difficiles à disséminer, ou bien causant des maladies moins sérieuses ; C : maladies émergentes et organismes génétiquement modifiés).

Les menaces d'un autre ordre (grippe, maladies émergentes) ne sont pas moins importantes, et une approche terroriste consiste même à envisager des épidémies artificielles dues à des agents modifiés, face auxquels nous ne sommes absolument pas préparés.

Pherecydes Pharma et la détection de bactéries dans l'environnement

Pherecydes Pharma a été créée en décembre 2006, avec un financement d'une part par ACE Management au travers d'un fonds spécialisé dans la biosécurité, d'autre part par la Financière de Brie. Les autres actionnaires sont la société Bio-Modeling Systems et des personnes physiques.

Sa mission est de développer de nouveaux produits contre les infections émergentes, dans une approche intégrée associant le diagnostic et la thérapeutique. Ces produits seront issus de la technologie des bactériophages, dont les potentialités de lyse des bactéries sont amplifiées par la création de banques très diversifiées, produites par des séries de recombinaisons aléatoires au niveau de trois gènes clés des bactéries.



Deux brevets issus de la recherche de Bio-Modeling Systems protègent les techniques d'ingénierie moléculaire appliquées à la production des banques.

Le projet « Détection de bactéries dans l'environnement »

Ce projet de Pherecydes Pharma est d'établir à l'aide de banques de bactériophages une cartographie précise des bactéries présentes dans l'environnement, le signal étant généré par les phages spécifiques des bactéries de cet environnement. En cas d'alerte, c'est-à-dire dans le cas où un signal différent du signal de base serait obtenu, la stratégie consistera à tester cet environnement suspect avec des sous-banques de phages spécifiques des bactéries pathogènes de classe A, B et C, ainsi qu'avec des sous-banques de phages aptes à détecter des bactéries nouvelles ou variantes.

La technologie est en fin de validation et la production de la première banque de phages devrait démarrer d'ici la fin 2007.

Nos sponsors



(1) Décision cadre 2002/475/JAI du Conseil de l'Union européenne relative à la lutte contre le terrorisme, 13 juin 2002

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32002F0475:FR:HTML>

Voir aussi le Livre vert sur la préparation à la menace biologique, Commission européenne, 11 juillet 2007

http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/fr/com/2007/com2007_0399fr01.pdf

Pour en savoir plus

www.pherecydes-pharma.com

www.bmsystems.net

Détection de toxines : de la paille au produit

Jean-Pierre ROGALA

Directeur général, Pharmaleads, Paris

jean-pierre.rogala@pharmaleads.com

Pharmaleads est une société de vingt employés créée en 2000 par le Pr Bernard Roques comme spin-off de son laboratoire Inserm. Elle est spécialisée dans la conception de substrats ou d'inhibiteurs de métallo-peptidases et de toxines botuliques.

Les toxines botuliques produites naturellement par la bactérie *Clostridium botulinum* sont parmi les substances les plus dangereuses pour l'être humain : 1g suffit théoriquement à tuer 1 million de personnes. Parmi les toxines des 7 sérotypes connus, les toxines A et B sont les plus dangereuses, avec une dose létale de 5 à 200 nanogrammes par millilitre. Elles sont faciles à obtenir par culture cellulaire avec un minimum de formation. Leur purification n'est pas nécessaire lors d'un acte bio-terroriste. Ces toxines sont faciles à introduire dans l'eau et les boissons. Elles sont toutefois dotées d'une faible résistance à la chaleur : il ne faut que trois minutes à 80°C pour les détruire totalement. Un « boiling order » suffit en principe à les éliminer, mais on sait qu'un tel ordre ne sera jamais respecté par toute la population.

Mécanisme de neuro-toxicité des toxines botuliques

Au niveau de la jonction neuromusculaire, la transmission de l'influx nerveux demande que les vésicules synaptiques contenant l'acétylcholine fusionnent avec la paroi membranaire de la terminaison nerveuse. Cette fusion ne s'opère qu'en présence de trois molécules du complexe SNARE : la synaptobrevine, la SNAP-25 et la syntaxine. Les toxines botuliques pénètrent par endocytose dans la terminaison nerveuse et dégradent soit la SNAP-25 (toxine A), soit la synaptobrevine (toxine B) ; elles empêchent de ce fait durablement la libération du neurotransmetteur et conduisent à une paralysie très progressive de type flasque et à la mort si le diagnostic n'est pas posé rapidement.

Le principe du test EzyBot® de Pharmaleads

Ce test repose sur la maîtrise d'un fluorophore puissant (Pya) et de son répresseur (Nop) que Pharmaleads utilise pour mettre au point des substrats spécifiques utilisables par l'industrie pharmaceutique. La société a conçu un substrat spécifique pour chacune des toxines botuliques A et B. Ils sont composés d'une séquence d'acides-amino dans laquelle sont insérés le fluorophore et son répresseur, ce dernier réprimant alors la fluorescence. En présence de la toxine, le peptide est clivé (entre le fluorophore et son répresseur), le fluorophore n'est plus réprimé, d'où l'apparition d'une fluorescence intense qui peut être facilement mesurée par un fluorimètre. A ce stade du développement, nous avons montré, en laboratoire, que le test permettait une quantification du taux de toxines avec d'excellents coefficients de corrélation.

Nos sponsors



Le développement du produit

Début 2005, à partir de ces substrats, nous avons cherché à développer un produit commercialisable. Les clients potentiels étaient les sociétés d'eau et les agences de l'eau, pour des contrôles de routine de l'eau de consommation, et les forces de sécurité, pour les situations d'urgence. Il fallait parvenir à un outil très robuste, facile à utiliser, capable de fonctionner malgré les variations habituelles de concentration des composés chimiques de l'eau, et surtout réduisant au maximum les faux positifs et les faux négatifs.

Nous avons alors cherché à optimiser les substrats pour accroître la vitesse de réaction, la sensibilité, et la sélectivité. Il fallait également obtenir des cinétiques de détection d'une heure au maximum. Il a fallu ensuite formuler les réactifs pour un usage hors du laboratoire (durée de vie, stockage, reproductibilité des mesures,...), trouver le fluorimètre de terrain adapté, puis définir un mode « totalement » automatique d'utilisation.



L'EzyBot®
© Pharmaleads

Prouver l'efficacité

Le produit devait être efficace sur le terrain quelles que soient les conditions d'utilisation et la qualité des échantillons. Pharmaleads a donc mené des tests systématiques sur des échantillons d'eau variés, naturels ou artificiels, en présence d'ions métalliques, de nitrates, de diverses enzymes, d'acides humiques, etc. Au bout du chemin, le produit EzyBot® a réussi ces examens de passage et est commercialisé avec succès depuis 2007 en France et à l'étranger.

Le cas du développement d'EzyBot® montre à quel point les coûts de développement et de mise au point peuvent être lourds, d'où l'importance de les prendre en compte dès le départ. Cela illustre la nécessité de parier d'entrée de jeu plutôt sur des technologies facilement industrialisables que sur des technologies trop « avancées ». Lors de l'attribution de subventions à des projets de recherche visant des applications à court terme, ce paramètre doit jouer un rôle majeur face au caractère de stricte « innovation technologique ». Sur ces marchés, le « time to market » et la robustesse du produit sont prépondérants par rapport aux facteurs technologiques.

Pour en savoir plus

<http://www.pharmaleads.com/>

Nos sponsors



Discussion

Audrey HENRIOUD

Ingénieur, consultante, Compagnie Européenne d'Intelligence Stratégique (CEIS), Paris
ahenrioud@ceis-strat.com
<http://www.ceis-strat.com/>

Dans l'analyse des menaces, il est nécessaire de se placer dans une prospective à vingt ans. Les biotechnologies pourraient certes aider au développement de contre-mesures mais aussi servir à modifier les agents biologiques pour les rendre indétectables. Le test de détection par bactériophages est-il suffisamment flexible de ce point de vue ?

Marie-Laure Garrigues

Oui, la diversité moléculaire créée au niveau des trois zones de ciblage est telle que l'on peut théoriquement détecter tout type de bactérie variante ou nouvelle.

Michèle Mock

En pratique, comment le test opère-t-il ? Quelle est sa sensibilité ?

Marie-Laure Garrigues

Le test comporte plusieurs étapes. On teste d'abord l'échantillon de l'environnement sur la banque de phages (durée : environ 2 heures). Si un signal anormal est détecté, on fait agir des sous-banques spécifiques des bactéries pathogènes pour identifier ce signal (environ 2 heures). En revanche, si aucun signal anormal n'est détecté, on fait appel à des sous-banques de phages dites épuisées, aptes à détecter des bactéries variantes ou nouvelles.

La sensibilité du test est de l'ordre de 104 bactéries par gramme sur un environnement non enrichi. Mais si l'on attend 4 heures, la sensibilité descend à 10 bactéries par gramme, et devient proche de celle de la PCR.

Nos sponsors



Les interventions préventives et thérapeutiques contre l'anthrax

Michèle MOCK

Unité « Toxines et pathogénie bactérienne », CNRS, Institut Pasteur, Paris
mmock@pasteur.fr

La maladie du charbon, ou « anthrax » selon la terminologie anglo-saxonne, est considérée comme l'une des principales menaces bioterroristes. Son agent, *Bacillus anthracis*, est une bactérie sporulante à gram positif. Il a joué un grand rôle dans le développement de la bactériologie médicale. C'est en effet contre le charbon des moutons que Pasteur a mis au point le premier vaccin, lors de l'expérience de Pouilly-le-Fort en 1881.

Le charbon est avant tout une maladie du bétail. Ce risque naturel persiste quasiment partout dans le monde. La France fait partie des régions dites sporadiques dans lesquelles la maladie reste sous contrôle.

Des spores très résistantes

Le caractère « bioterroriste » du charbon tient aux propriétés de dissémination des spores. Elles subsistent des dizaines d'années dans les sols. Les animaux s'infectent donc facilement. Les spores germent alors dans l'organisme hôte et donnent des bacilles qui se multiplient, prolifèrent dans le sang et produisent des toxines létales. A la mort de l'animal, il y a de nouveau sporulation en présence d'oxygène, et les spores retournent dans le sol.

L'homme se contamine au contact des animaux (peau, laine, viande). Le risque provoqué est revenu sur le devant de la scène en 2001 aux Etats-Unis avec l'épisode des lettres contaminées avec de la poudre de charbon, qui ont provoqué une vingtaine de cas et 5 morts. Antérieurement, en 1990, la secte Aum au Japon avait utilisé une souche vaccinale qui n'a pas provoqué d'infections. Le bacille du charbon a également été utilisé ou développé dans des programmes d'armement biologique : par le Japon (« Unité 731 » installée en Chine dans les années 1930), par la Grande-Bretagne (bombe biologique sur l'île de Gruinard), les Etats-Unis, l'URSS (accident de Sverdlovsk en 1979, 70 morts parmi la population) et l'Irak (programme d'armement révélé en 1997).

Les différentes voies d'infection

Chez l'homme, le charbon se manifeste le plus souvent (95 % des infections) sous sa forme cutanée, par suite d'un contact entre les spores et une blessure. Elle guérit fréquemment spontanément. La forme gastro-intestinale résulte de la consommation de viande contenant des spores ; elle est difficile à diagnostiquer mais elle est peu répandue.

La forme inhalatoire ou respiratoire est la plus dangereuse. Elle provient de l'inhalation de spores via un aérosol contaminé. Les spores donnent naissance à des bacilles qui se multiplient et produisent des toxines. Une radiographie du thorax présente alors une image typique de dilatation médiastinale. Cette forme ne représente que 5 % des cas de charbon mais son taux de mortalité dépasse 90 % en l'absence de soins intensifs : si les antibiotiques sont administrés après la libération de toxines, le traitement intervient trop tard.

Traitements

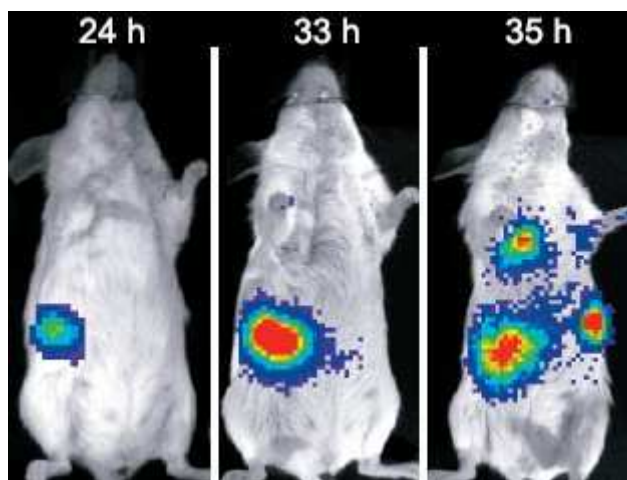
- Curatifs validés : antibiotiques (ampicilline, ciprofloxacine, doxycycline), et soins intensifs.
- Curatifs en développement :
 - Inhibiteurs des toxines : toxine létale (métalloprotéase), toxine œdématogène.
 - Anticorps monoclonaux neutralisants.
- Curatifs à développer
 - Inhibiteurs des effets cellulaires des toxines : celles-ci inhibent les voies de signalisation cellulaire. Les inhibiteurs pourraient inverser ou compenser ces effets.
 - Effecteurs bactéricides de l'immunité innée : phospholipase A2, défensines, interféron gamma.

Le laboratoire « Toxines et pathogénie bactérienne » développe des bactéries bioluminescentes qui permettent de suivre l'infection et de mesurer les effets des traitements sur sa progression.

Nos sponsors



Souris bioluminescente montrant l'infection graduelle du système digestif



© IJ Glomski et al. (2007) PLoS Pathog 3(6): e76 doi:10.1371/journal.ppat.0030076

Prévention

Elle repose d'abord sur la détection et la surveillance des spores de *Bacillus anthracis* dans l'environnement, et sur la surveillance des cas de charbon : le laboratoire de Pasteur abrite le Centre national de référence du charbon. Plus en amont, des biomarqueurs de l'infection asymptomatique ou précoce sont en développement.

En vaccination, les vaccins validés sont soit à usage vétérinaire (vaccin vivant, souche Sterne pour le contrôle charbon naturel) soit à usage humain : vaccin non vivant basé sur la neutralisation des toxines par injection de l'antigène PA (antigène protecteur, l'un des composants des toxines). Cependant, si le vaccin vétérinaire est efficace, le vaccin humain ne permet pas de contrôler la multiplication des bacilles.

D'où la nécessité de développer de nouveaux vaccins : par PA recombinant, et par PA auquel s'ajoutent des spores inactivées. Ce vaccin, développé à Pasteur, est en phase clinique I. A l'avenir, des vaccins sous-unitaires (PA + antigènes de spores, capsule...) ou des vaccins ADN pourront être développés.

Les vaccins seront destinés soit à des populations ciblées pour éviter de traiter trop longtemps par antibiotiques, soit à des populations à risque (intervenants de terrain).

Les menaces de demain

Les développements thérapeutiques et préventifs doivent prendre en compte les nouvelles menaces potentielles. Celles-ci découleraient de l'apparition de résistances des souches aux antibiotiques mais aussi de manipulations génétiques qui créeraient des souches recombinantes exprimant des gènes hétérologues ou de virulence accrue, ou qui rendraient les bactéries indétectables (par élimination de marqueurs spécifiques) ou plus facilement disséminables (par modification des propriétés des spores).

Pour en savoir plus

- > Rapport 2006 de l'Unité « Toxines et pathogénie bactérienne », Institut Pasteur
<http://www.pasteur.fr/recherche/RAR/RAR2006/Tpb.html>
- > Centre national de référence du charbon, Institut Pasteur
<http://www.pasteur.fr/actu/presse/dossiers/cnr/charbon.htm>
- > I.J. Glomski et al. (2007) Primary Involvement of Pharynx and Peyer's Patch in Inhalational and Intestinal Anthrax, PLoS Pathog 3(6): e76 doi:10.1371/journal.ppat.0030076
- > F. Brossier et al. (202) Anthrax Spores Make an Essential Contribution to Vaccine Efficacy, Infection and Immunity 70: 661-664,
<http://iai.asm.org/cgi/content/full/70/2/661?view=long&pmid=11796596>

Nos sponsors



Le CEA et la biosécurité : de la pluridisciplinarité au transfert technologique

Christophe BOSSUET

CEA, direction Sécurité et Non Prolifération, Bruyères le Châtel
Christophe.bossuet@cea.fr

Les différents pôles du CEA sont impliqués dans les recherches contre les menaces NRBC (nucléaires, radiologiques, biologiques, chimiques). Cette implication se fait au travers des différentes compétences du CEA qui ont été développées à l'origine pour répondre à des problématiques multiples de recherche en sécurité. On peut ainsi citer : la recherche fondamentale en biologie moléculaire et en science des matériaux, en particulier les nanomatériaux, l'ingénierie des protéines, les micro et nanotechnologies ainsi que les biotechnologies, les techniques de décontamination, enfin tout ce qui relève des activités de défense et sécurité dans le domaine de la non-prolifération nucléaire et de la détection des explosifs. L'une des spécificités de ces recherches est la pluridisciplinarité des compétences mises en jeu au CEA dans ce domaine.

Le programme NRBC

En 2005, le CEA a lancé, à la demande des pouvoirs publics, le programme interministériel de R&D NRBC. Ce programme est mené par le CEA sous l'égide du Secrétariat général de la défense nationale (SGDN), en liaison avec la Délégation générale de l'armement (DGA) et avec l'appui d'un conseil scientifique chargé d'évaluer la qualité scientifique des travaux. Il fait également appel aux compétences des grands instituts de recherche français (IRSN, Inra, Institut Pasteur, Inserm, CNRS et universités,...).

Les recherches se positionnent sur trois grands axes :

- un domaine cognitif pour accroître les connaissances permettant de lutter contre les différents types de menaces ;
- un volet recherche amont pour identifier de nouvelles ruptures scientifiques ;
- un volet recherche technologique visant à développer de nouvelles « briques technologiques » qui pourront faire l'objet d'un transfert industriel.

Les domaines couverts concernent les moyens de détection, les moyens thérapeutiques et prophylactiques et de réhabilitation (décontamination). Les travaux du programme se limitent toutefois à l'élaboration de matériels jusqu'à la phase « maquettes de laboratoire ».

Objectifs du programme NRBC en biologie

1) Préparer des outils de base pour la détection et le diagnostic : anticorps et antigènes, oligonucléotides, mais aussi par exemple des récepteurs/canaux ioniques, cibles fréquentes des neurotoxiques, pour des détections plus génériques.

2) Mettre au point les réactifs et les protocoles pour les tests de détection et de diagnostic.

A titre d'exemple, nous pouvons citer :

- Détection de toxines : tests rapides et simples en bandelettes, tests de confirmation de laboratoire, plus sensibles et robustes, par exemple par chromatographie liquide couplée à de la spectrométrie de masse.
- Détection d'agents neurotoxiques : puces patch-clamp, détection en microplaque des interactions neurotoxines-récepteurs/canaux ioniques par fluorescence, microélectronique pour détecter des variations de potentiel membranaire ; nanodétecteurs d'organophosphorés.
- Détection sur puces ADN d'agents biologiques vivants.
- Diagnostic sur puces ADN d'intoxications C ou B (toxicogénomique).
- Diagnostic des infections à Poxvirus (permet notamment la distinction des sujets vaccinés des sujets contaminés par la variole).

3) Transférer les tests sur le terrain

Les outils biologiques, quand cela est pertinent par rapport à leur concept d'emploi, sont en passe d'être intégrés dans les constructions micro et nanotechnologiques. Ainsi, désormais, une grande partie des étapes, de la préparation de l'échantillon jusqu'à la détection, peut être réalisée sur puce, notamment grâce à l'expérience du CEA/LETI (Grenoble).

4) Traitements et prophylaxie : inhibiteurs de toxines et de virus, vaccins

Quand il ne dispose pas de l'expertise nécessaire, par exemple pour le développement de certains vaccins, le CEA travaille en collaboration avec les autres organismes de recherche nationaux.

Nos sponsors



Discussion

Le risque de manipulation de Bacillus anthracis est-il important ?

Pierre Goossens, unité Toxines et pathogénie bactérienne, Institut Pasteur
pierre.goossens@pasteur.fr

La production de spores de charbon par elle-même n'est pas complexe. En revanche, la manipulation du matériel génétique du bacille demande des connaissances et ne peut se faire que dans un laboratoire équipé pour cela.

Question d'un participant

Pourquoi ne pas vacciner préventivement la population ?

Michèle Mock

Le vaccin humain actuel ne contrôle que les toxines mais ne contre pas le cycle infectieux.

Pierre Goossens

Quand on a découvert les toxines dans les années 1950, on a cru qu'elles étaient les cibles idéales pour la vaccination. Ce n'est que récemment, après 2001, que l'on a observé une réponse immunitaire cellulaire qui n'est induite que par les spores de souches vivantes. C'est pourquoi nous développons des vaccins supplémentaires par spores inactivées : ils permettront de contrôler l'infection dès le début. On peut essayer de cibler également le stade post-spores, c'est-à-dire le bacille, de manière à couvrir l'ensemble du cycle infectieux.

Question

Comment fonctionne la bioluminescence des bactéries ?

Pierre Goossens

Nous avons introduit dans la bactérie les gènes de la luciférase sous le contrôle d'un promoteur de toxine de Bacillus anthracis. La souris infectée devient donc luminescente là où se trouve le bacille. Cette technique permet de voir en temps réel, et sur le même animal vivant, à quel moment les toxines sont produites au cours de l'infection et dans quels types d'organe, ou d'apprécier les effets d'un traitement. Ainsi, nous avons pu montrer que le rein et le tube digestif peuvent être infectés précocement. D'où de nouvelles questions sur les facteurs qui interviennent dans les interactions entre la bactérie et son hôte, et dans la résistance de celui-ci.

Manuel Géa, CEO Bio-Modeling Systems, membre du Conseil d'administration de Medicen Paris Région

Beaucoup d'entreprises ont des technologies intéressantes. Que leur proposez-vous pour qu'elles puissent savoir si leurs technologies ont des applications dans le domaine de la biosécurité ?

Christophe Bossuet

L'objectif ultime du programme NRBC est de passer, à partir de 2008-2009, à l'industrialisation de technologies. Mais pour une société qui développe des technologies très en amont, il existe des appels d'offre tels que ceux de l'ANR, de la DGA, et du programme européen de recherche sur la sécurité (PERS) lancé avec le 7e PCRD (2007-2013) *.

* ou European Security Research Programme (ESRP), suite de l'Action préparatoire pour la recherche de sécurité (PASR, 2004-2006). Voir commission européenne, direction Entreprises et industrie

http://ec.europa.eu/enterprise/security/index_fr.htm

Cordis, <http://cordis.europa.eu/security/>

Euractiv, <http://www.euractiv.com/fr/science/nouveau-forum-securite-lance-debut-2007/article-158824>

Audrey Henrioud

Avec le développement du concept de « Homeland Security », l'estimation des besoins se structure au-delà du ministère de la défense et de la DGA (programme DETECTBIO*). Le ministère de l'intérieur a créé, en mai 2005, un service ad hoc dont la mission est de centraliser et de coordonner l'expression des besoins. Dans le cadre d'un programme interministériel, ce service a assuré le pilotage du recensement des besoins au niveau interministériel ; la DGA a piloté quant à elle celui des industriels français proposant des solutions de sécurité globale dont des solutions de lutte contre le

Nos sponsors



bioterrorisme. Ces travaux ont permis coordonner les projets de recherche de l'ANR et, au niveau de la Commission européenne, d'établir les priorités françaises dans le cadre du PERS.

* <http://www.defense.gouv.fr/dga/dossiers/detecbio>

Manuel Géa

Il serait intéressant et efficace que le pôle Medicen Paris Région soit un interlocuteur de ces structures.

Eléonore Lebrun, Inserm Transfert

Il existe une réelle prise de conscience en France sur le bioterrorisme pour financer des projets amont. En témoignent le programme Biotox*, le programme NRBC et un programme du ministère de la recherche. Le programme Biotox, piloté par Inserm Transfert, était financé à hauteur de 5 M€ (en fait, salaires compris, le montant réel déboursé atteignait 5 à 9 fois ce chiffre). Mais, une fois arrivés au stade préclinique, les projets ne trouvent plus de relais. Le marché étant très difficile à définir, les industriels ne sont pas intéressés. Il y a donc une réflexion à mener pour trouver des solutions de pérennisation des projets qui font leurs preuves, par exemple via un engagement de l'Etat.

* <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/biotox/>

Michèle Mock

Il faut craindre que l'absence de suivi et de financement des projets nous mette dans une situation d'impasse si la menace virtuelle se concrétise.

Jean-Pierre Rogala

Le marché est le problème central. Par exemple Pharmaleads disposait également d'un assez bon inhibiteur de toxine botulique. Mais nous n'avons pas pu trouver de financement pour le développer, y compris aux Etats-Unis.

Christophe Bossuet

La discussion a mis le doigt sur le problème numéro un : comment financer des recherches alors que le marché n'est pas défini ? Une voie possible consiste à développer des solutions génériques capables de servir aussi à autre chose qu'à la lutte contre le bioterrorisme. Sur la question de la pérennisation des recherches en aval on pourrait imaginer des centres de ressources « technologiques » qui permettraient de mettre de côté les réactifs (hybridomes, etc.) et les techniques associées développés contre les agents biologiques pour lesquels la menace est jugée faible, ce qui permettrait d'éviter de lancer des développements tous azimuts et d'en perdre ensuite les bénéfices lorsqu'il n'y a pas ou peu de marché.

Christian Devaux, CPBS, Montpellier

La stratégie américaine est une stratégie d'affichage avec un énorme budget qui peut se permettre d'avoir des « pertes en ligne ». Elle est assez proche de celle qui avait été lancée contre le cancer. Elle ouvre très largement les pistes et entraîne des retombées dans d'autres domaines, ce qui permet d'inonder le marché international avec des technologies américaines.

Audrey Henrioud

Un exemple de ces pertes en ligne est VaxGen. Cette société a bénéficié en 2004 d'un gros contrat de 877 M\$ de l'administration américaine pour produire des vaccins contre l'anthrax dans le cadre du programme BioShield. Mais elle a vu ce contrat annulé en décembre 2006 du fait qu'elle n'était pas parvenue à démarrer une phase II dans le temps requis. C'est une nouvelle preuve que le développement dans le domaine du bioterrorisme est un parcours à l'issue incertaine. Cependant, compte tenu de la volonté des Etats d'améliorer leur sécurité intérieure, le marché reste prometteur, et probablement déjà supérieur à une dizaine de milliards de dollars au niveau mondial.

Nos sponsors



Prochaine Transversale Santé :

Médicaments pédiatriques : mythes et réalités

Le 13 novembre à 18h30
Dans les locaux de Medicen Paris Region

[\[Inscription\]](#)

<http://www.parisdeveloppement.com/la-technopole-parisienne/3-poles-innovants/pole-sante/les-transversales-sante/inscription.html>

Nos sponsors

