



**MINISTÈRE
DE L'ENSEIGNEMENT
SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

COMITÉ D'EXPERTISE DES UTILISATIONS CONFINÉES D'OGM

Préconisations pour les manipulations des prions et « prion-like »

Avis rendu le 25 octobre 2023 après auto-saisine

Version revue le 22 mai 2024

Table des matières

Introduction	3
1. Éléments de la réflexion.....	3
1.1 Maladies concernées	3
1.2 Identification des situations à risques	4
1.3 Pratiques à risques	4
2. Mesures proposées.....	4
2.1 Principe de classification et des mesures particulières	4
2.2 Modèle de construction des mesures.....	4
2.3 Listes des gènes et réactifs	5
2.4 Mesures préconisées	5
Annexe 1 : membres du GT.....	10
Annexe 2 : membres du CEUCO.....	10

Avis du CEUCO

Introduction

Dans le contexte d'un moratoire sur les recherches menées sur les maladies liées aux prions (agents transmissibles non conventionnels, ATNC), le ministère a été sollicité sur les mesures pratiques qui seraient appropriées pour les laboratoires et animaleries travaillant sur les gènes, protéines et peptides qui induisent des maladies par formation d'agrégats, parfois qualifiés de « prion-like ». Plusieurs maladies neurodégénératives (maladie de Parkinson, démence à corps de Lewy et atrophie multisystémique, maladie d'Alzheimer, paralysie supra-nucléaire progressive et dégénérescence cortico-basale, dégénérescence lobaire fronto-temporale...) sont associées à des lésions histologiques avec accumulation d'agrégats de protéines ou de peptides, de structure secondaire et tertiaire modifiées (mis-conformation). La question a été soumise au CEUCO, lequel a décidé de réunir un groupe de travail (GT) constitué de scientifiques spécialistes dans ce domaine (voir Annexe 1).

Le texte ci-après synthétise les travaux du GT et du CEUCO.

1. Éléments de la réflexion

1.1 Maladies concernées

Le CEUCO a considéré : les tauopathies dont la maladie d'Alzheimer (AD), la paralysie supra-nucléaire progressive (PSP) et la dégénérescence cortico-basale (DCB), les dégénérescences lobaires fronto-temporo-pariétales (FTLD), les synucléinopathies comme la maladie de Parkinson (PD), les démences à corps de Lewy (DCL) et l'atrophie multisystémique (AMS). Ces maladies ont une physiopathologie multifactorielle, complexe et incomplètement comprise. Il en existe des formes sporadiques à composante génétique ou favorisées par des facteurs environnementaux (p.ex. la maladie de Parkinson comme maladie professionnelle par exposition à certains produits toxiques, dont certains pesticides). De plus, les gènes ou produits de gènes qui contribuent à la physiopathologie de ces maladies ne sont pas tous directement impliqués dans la formation des agrégats. La question de leur inclusion dans une catégorie de prion-like se pose¹.

La physiopathologie de la sclérose latérale amyotrophique (ALS), de la chorée de Huntington (HD) qui est exclusivement génétique, et de certaines formes d'amylose par excès de synthèse de protéines comme le polypeptide amyline (islet amyloid polypeptide, IAPP) des îlots pancréatiques (Mukherjee *et al.*, J. Exp. Med., 2017) apparaît moins en faveur d'une intégration aux prion-like.

Sur le plan génétique, la réflexion concerne les gènes codant les protéines associées aux maladies mentionnées plus haut (voir également la liste fournie en annexe) :

MAPT², APP, PSEN-1 et PSEN-2 pour AD,

MAPT pour PSP, DCB, FTLD et la maladie de Pick.

SNCA pour PD, DCL et AMS ;

Huntingtine (HTT) pour HD ;

Superoxyde dismutase (SOD1), TARDBP, C9orf72 et FUS pour ALS.

Outre les produits de ces gènes, certaines formes clivées (essentiellement A β pour APP) sont également incluses dans le champ de l'étude. Il est à noter qu'il existe des formes extracellulaires de ces molécules, retrouvées par exemple au sein de vésicules extracellulaires (EV), qui pourront être concernées par les mesures proposées.

¹ Dans cette catégorie se trouvent par exemple les protéines chaperons dont la contribution est à la fois variable selon les maladies et ambivalente selon la protéine et le stade de développement de la maladie. De plus, il n'est pas décrit à ce jour de situation où ces protéines exerceraient un effet dominant.

² Gènes avec leur dénomination officielle dans le génome humain. MAPT : microtubule-associated protein tau ; APP : amyloid beta precursor protein ; PSEN-1 et PSEN-2 : présénilines 1 et 2, respectivement ; HTT : huntingtin ; SOD1 : superoxyde dismutase 1 ; TARDBP (ou TDP-43) : TAR DNA binding protein ; C9orf72 : C9orf72-SMCR8 complex subunit ; FUS : FUS RNA binding protein.

Tous ces produits ne sont pas associés à un risque établi et les connaissances des mécanismes physiopathologiques évoluent. Pour guider les manipulateurs, le CEUCO a clarifié les situations à risque. Les classifications proposées seront revues en fonction de l'évolution des connaissances.

1.2 Identification des situations à risques

Lors des manipulations, les situations à risques pour les personnels des laboratoires de recherche sont liées à :

- Une « infectiosité » à très faible dose.
- La production d'aérosols ou de particules.
- L'utilisation d'outils permettant une exposition par effraction cutanée, par voies sanguine ou muqueuse. A titre d'exemples :
 - o Les objets coupants ou piquants présentent un risque, ils sont généralement proscrits, sauf en cas de nécessité dûment documentée et avec la mise en place de procédures *ad hoc*.
 - o Les vecteurs viraux à tropisme humain utilisés pour surexprimer des protéines prion ou prion-like sont à risque.

Les mesures de protection proposées visent à prévenir les expositions et à encadrer les pratiques pour protéger les portes d'entrée naturelles et éviter les accidents.

Pour une partie des gènes mentionnés plus haut, la transmission par des voies autres qu'une exposition directe du système nerveux central (SNC) n'est pas avérée. En l'état actuel des connaissances, et en attendant les données scientifiques qui permettront d'éclairer ces interrogations, il est proposé de considérer une liste de molécules « prion-like » qui sont à manipuler avec des mesures spécifiques, détaillées dans le tableau ci-après.

Dans le cadre des missions du CEUCO, et plus généralement dans celui de l'encadrement en matière de sécurité des pratiques de recherche, les laboratoires travaillant sur des modèles acellulaires, cellulaires ou animaux, doivent être informés et appliquer des mesures visant à protéger : (i) les manipulateurs, en prévenant le risque d'exposition, (ii) l'environnement, par les mesures de confinement et d'élimination des déchets ; le risque pour l'environnement y est lié aux protéines transconformées produites *in vitro* ou issues de modèles cellulaires ou animaux.

1.3 Pratiques à risques

Selon les risques identifiés, il peut être proposé de manipuler en C2 avec une gestion spécifique des déchets. La production d'aérosols, l'utilisation de vecteurs viraux et leur injection aux animaux nécessitent des précautions particulières. L'ensemble des manipulations est encadré par des mesures adaptées aux risques identifiés. Par exemple, des mesures de décontamination/neutralisation des formes agrégées des protéines prion-like ont été décrites et sont à mettre en œuvre (Fenyi *et al.* Sci Rep. 2018;8(1):10788 ; Tarutani A, *et al.* Acta Neuropathol Commun. 2018;6(1):29. ; Fernandes A.R. *et al.* J Neuropathol exp Neurol 2021 ; 80 :912. ; Fritschi S.K. *et al.* Acta Neuropathol 2014 ; 128 :477. ; Pinder P. *et al.* J Hosp Infect 2021 ; 108 :25).

2. Mesures proposées

2.1 Classification des prions et des « prion-like »

Les gènes et produits de gènes sont classés selon le schéma suivant :

- **Liste I** : les prions, qu'ils soient humains ou animaux ;
- **Liste II** : les « prion-like », sur la base des connaissances actuelles ;
- **Liste III** : certains gènes et leurs produits, connus comme modificateurs et modulateurs de gènes de la liste II, les gènes/protéines en interaction avec ceux de la liste II, et quelques gènes ou produits de gènes pour lesquels la littérature scientifique a identifié des formes susceptibles de s'agrèger, d'une manière pas nécessairement spontanée mais thermodynamiquement peu contrainte.

Les gènes/protéines pour lesquels les données expérimentales actuelles permettent de ne pas les inclure dans la liste II sont placés en liste III.

2.2 Modèle de construction des mesures

Pour couvrir un nombre important de situations possibles (gènes, protéines, vésicules extracellulaires produites par des cellules productrices d'agrégats, vecteurs...) et prenant en compte les connaissances actuelles au regard des

similitudes et différences entre les prions et les « prion-like », il est proposé que la manipulation des « prion-like » reprenne certaines mesures actuelles des formes infectieuses des prions. Une attention particulière est apportée aux vecteurs de transfert de gènes.

Attention, les mesures à appliquer aux prions restent celles indiquées dans le « Guide de bonnes pratiques de prévention pour les travaux de recherche sur les prions », qui a été rédigé par les établissements d'INRAE, du CEA, de l'INSERM, de l'ANSES et du CNRS (<https://www.cea.fr/presse/Documents/guide-bonnes-pratiques-prions.pdf>).

2.3 Listes des gènes et réactifs

Les listes ci-après sont à utiliser avec les tableaux I et II ; elles incluent les formes ADN (gènes et ADNc), ARN ou protéines. Afin de ne pas alourdir le texte, ces formes moléculaires issues d'un même gène ne sont pas précisées tant qu'elles appartiennent à la même liste.

Liste I : PRNP, protéines prion animales (prnp...) et leurs formes variantes génétiques, incluant les séquences synthétiques dérivées de prions (chimères par exemple) ; les protéines issues de ces gènes ; les extraits de culture ou de cellules, les vésicules extracellulaires (dans les milieux de culture ou biologiques...). La liste I est subdivisée en trois sous-catégories portant des risques différents :

- **I.1** : Gènes et protéines non humaines, connues pour ne pas induire, hors de conditions expérimentales définies, de transconformation de la protéine humaine (PrP ovine par exemple).
- **I.2** : Formes wt de la PrP humaine, ou variants humains connus pour ne pas induire de transconformation de la protéine humaine, ou dont la capacité de transconformation spontanée est identique à celle de la séquence wt (en dehors d'une exposition à un agent infectieux).
- **I.3** : Gènes et protéines PrP, formes portant une mutation causale de transconformation spontanée ou une séquence avec une variation non connue. Cette liste comprend les formes pathologiques d'origine animale connues pour induire la transconformation de la protéine humaine (forme pathologique PrP^{Sc} bovine par exemple).

Attention, les listes I.1 à I.3 considèrent la pathogénicité du variant génétique et des produits du gène, formes des protéines (produits de PMCA³, extraits de tissus d'animaux contenant la PrP^{Sc}) susceptibles d'induire la transconformation de protéines humaines wt.

Liste II : MAPT et APP, SNCA, C9orf72, FUS, SOD1, TDP43 : gènes et produits de gènes ; tissus et fluides biologiques ; extraits de culture ou de cellules ; vésicules extracellulaires (EV) issues de milieux de culture ou de liquides biologiques.

Liste III : Protéines chaperons et toutes molécules contribuant au changement de conformation moléculaire pour les gènes et produits des listes I et II. Ces produits ne contribuent pas à générer d'agrégats résistants aux protéases cellulaires lorsqu'ils sont exprimés seuls.

Cette liste concerne certains gènes (et leurs produits) modificateurs et modulateurs de gènes de la liste II, comme *PSEN1-2*, des Ubiquitine-Ligases, des protéines chaperons..., le gène HTT non porteur d'amplification du triplet nucléotidique CAG, les gènes codant la transthyrétine (TTR), les chaînes d'immunoglobulines ou toutes autres molécules qui contribuent à la formation de substance amyloïde lorsqu'elles sont synthétisées en quantité excessive.

2.4 Mesures préconisées

Déchets :

Liste I : Les gènes et produits de gènes de la liste I.3 sont manipulés en C3. Élimination des déchets en suivant les préconisations relatives aux prions. Se référer au « Guide de bonnes pratiques de prévention pour les travaux de recherche sur les prions ». Pour les gènes et produits de gènes des listes I.1 et I.2 : élimination par la filière DASRI.

Liste II : Élimination des déchets par les filières DASRI (cf. réglementation DASRI).

Liste III : Suivre les recommandations appliquées aux OGM.

³ PMCA : *Protein misfolding cyclic amplification*, réaction d'amplification *in vitro* de la transconformation des protéines.

Transport de matériels :

Liste I : I.1 et I.2, mesures d'étiquetage d'un risque biologique. I.3 : la nécessité du transport est à considérer au cas par cas, en se référant au « Guide de bonnes pratiques de prévention pour les travaux de recherche sur les prions ».

Liste II : Pour ce qui relève de la catégorie C2 ou C3, le transfert entre les laboratoires d'un matériel biologique de la liste II est possible avec un étiquetage de risque biologique UN3373 (Matière biologique, matière potentiellement infectieuse de la classe 6.2 Catégorie B).

Pour les vecteurs viraux et les vésicules extracellulaires (EV) ou produits d'amplification, le transport/transfert se fait dans un système à double contenant, le contenant extérieur étant étiqueté avec le sigle des risques biologiques.

Liste III : Le transfert entre les laboratoires d'un matériel biologique de la liste III est réalisé avec un étiquetage de risque biologique.

Animaux transgéniques, animaux exposés à un produit :

A l'exception des cas précisés ci-dessous pour les listes I.2, I.3 et II, les animaux transgéniques (*Knock-Out* et *Knock-In*) sont générés et maintenus en C1 avec des mesures de protection des manipulateurs (exemple : souris 5xFAD). Une exposition à un agent transmissible se fait en considérant le groupe de risque de l'agent (voir plus loin).

Liste I : Pour les animaux porteurs d'un gène, ou exposés à l'expression d'un gène ou produit de gène de la liste I.3, environnement C3 pour l'ensemble des opérations. Pour les listes I.1 et I.2, consulter le tableau I.

Liste II : Manipulations en C2 pour l'obtention des animaux génétiquement modifiés, puis C1 pour l'entretien des lignées. Pour les animaux exposés à des vecteurs viraux ou des produits « infectieux » l'administration est réalisée sous PSMII, ou avec des mesures de protection des manipulateurs (EPI) adaptées, en y ajoutant des mesures de prévention des piqûres et coupures. **Après une période de quarantaine de 3 semaines en C2 dans toutes les situations conduisant à la pathologie (exposition à des agents de la liste II - vecteurs viraux ou produits), les animaux seront ensuite maintenus en C1, avec des mesures de protection des manipulateurs.**

Mode d'autoévaluation du risque pour les animaux :

Lors de la production d'animaux transgéniques, le critère de classement du risque se fait en considérant : (i) le vecteur utilisé (notamment en cas de tropisme humain), (ii) le transgène (de quelle liste est-il issu ?), et (iii) l'animal ou la cellule ES réceptrice (susceptibilité à amplifier spontanément les produits des transgènes).

Exemples : Transgénèse du gène PRNP humain wt dans une souris wt à l'aide d'un vecteur lentiviral pantropique : C2, en raison du vecteur pantropique utilisé, puis C1. Transgénèse du gène PRNP humain wt dans une souris wt à l'aide d'un vecteur lentiviral à tropisme murin exclusif : C1 en raison du vecteur à tropisme murin. Transgénèse du gène PRNP humain variant pour une mutation de transconformation spontanée dans une souris wt à l'aide d'un vecteur lentiviral pantropique : C3. Transgénèse du gène SNCA humain wt dans une souris wt à l'aide d'un vecteur lentiviral pantropique : C2, en raison du vecteur pantropique utilisé pour l'obtention de l'œuf, puis C1 pour les femelles réceptrices.

Manipulation des échantillons (anatomie pathologique, biologie moléculaire...) :

Liste I : I.3 voir le « Guide de bonnes pratiques de prévention pour les travaux de recherche sur les prions ». I.1 et I.2, bonnes pratiques sans adaptations particulières.

Liste II : les mesures de prévention visent essentiellement à assurer l'absence de risque d'effraction cutanée ou muqueuse ou d'exposition par aérosols du manipulateur.

Liste III : Bonnes pratiques sans adaptations particulières.

Commentaires, et mesures additionnelles pour la liste II :

Une information des personnels travaillant dans les laboratoires avec des éléments de la liste II devra rappeler les points importants à considérer lors des manipulations :

- Prévention des coupures et piqûres, protection des muqueuses.
- Pour la manipulation des animaux et les amplifications *in vitro*, les manipulations seront préférentiellement réalisées sous PSM II, ou en isolateur avec des mesures de contrôle des aérosols et avec port d'EPI.
- EPI : masque FFP2, lunettes avec protection latérale, gants (éventuellement renforcés pour la prévention des piqûres/morsures selon les manipulations), casaque et charlotte.

- Le niveau C2 est préconisé pour les manipulations de cellules surexprimant des produits des gènes de la liste II, dans la mesure où ces cellules peuvent produire des vésicules extra-cellulaires qui sont susceptibles de porter une activité réplivative.

Comme les mesures supplémentaires peuvent être réalisées sans investissement et que les laboratoires concernés les utilisent actuellement, le CEUCO ne propose pas de demande d'interruption et de visite préalable à leur réalisation.

Tableau I : mesures de confinement préconisées (avec port d'EPI)

		Liste I : prions			Liste II	Liste III
		I.1 Surexpression et variants de protéines ou gènes PrP WT ovine, murine ou de hamster	I.2 Surexpression et variants de protéines ou gènes PrP WT humaine, bovine, campagnol ou autre	I.3 Surexpression et variants de protéines ou gènes PrP mutés (substitution causale ou variants non connus, ou capables d'autoagrégation)	Surexpression et variants de protéines ou gènes	Surexpression et variants de protéines ou gènes
Lignes 1 : étapes de production de réactifs	Bactéries et production de protéines recombinantes	C1	C2	C2	C1	C1
	Cellules eucaryotes et production de protéines recombinantes	C2	C2	C3	C2	C1
	Production de vecteurs viraux à tropisme humain	C2	C3 ou C2 selon la construction ⁴	C3	C3 ⁵	C2
	Production de vecteurs viraux à tropisme non-humain	C2	C2	C3	C2	C1
Lignes 2 : Animaux transgéniques	Production puis élevage d'animaux transgéniques par addition ou mutagenèse ciblée ⁶	C1	C2	C3	C2 puis C1 ⁶	C1
	Production puis élevage d'animaux transgéniques KO	C1	C1	C1	C1	C1
Ligne 3 : Systèmes d'amplification <i>in vitro</i> (PMCA ⁷ , RT-QuIC ⁷), et EV ⁸		C2	C3	C3	C2 Protection par EPI. Traitement des déchets	C1
Lignes 4-7 ci-dessous : respecter le confinement minimal requis pour les cellules ou animaux des lignes 1 et 2						
Ligne 4 : animaux, cellules, organoïdes ⁹ exposés à une préparation contenant une protéine ou un produit (y compris vecteurs) de la liste III		C1				
Ligne 5 : animaux, cellules, organoïdes ⁹ exposés à une préparation contenant une protéine ou un produit (y compris vecteurs) de la liste II		A l'exclusion des vecteurs produits en C1, C2 pour l'administration puis C1 après une période de quarantaine de 3 semaines (pour les animaux) dans toutes les situations conduisant à la pathologie				
Ligne 6 : animaux, cellules, organoïdes ⁹ exposés à un produit de la liste I classé C2 dans les lignes 1 à 3, puis maintien des animaux exposés		C2 pour l'administration, puis C1 pour les animaux après une période de quarantaine de 3 semaines dans toutes les situations conduisant à la pathologie				
Ligne 7 : animaux, cellules, organoïdes ⁹ exposés à un produit de la liste I classé C3 dans les lignes 1 à 3, puis maintien des animaux exposés		C3				

⁴ Prenant en compte le niveau de surexpression, l'expression de variants hypo-agrégants

⁵ C2 pour la conservation et l'utilisation des vecteurs viraux, étiquetage permettant l'information du manipulateur.

⁶ Le critère de classement dépend de la modification. A minima, l'obtention de l'animal, par transduction ou micro-injection est réalisée sous PSMII ou en C2. C2 pour la micro-injection des cellules en vue de l'obtention d'animaux GM, puis C1 pour la ré-implantation et l'élevage.

⁷ RT-QuIC : *real-time quaking-induced conversion*. PMCA et RT-QuIC permettent la détection de formes pathogènes de prions, l'amplification augmente l'exposition lors des manipulations (Peden *et al.* J Gen Virol. 2012 Feb;93:438-449 doi: 10.1099/vir.0.033365-0).

⁸ Vésicules extracellulaires et toutes formes excrétées.

⁹ Considérer si les animaux ou organoïdes concernés ont un potentiel d'amplification ou de propagation.

Tableau I (suite) : mesures de confinement préconisées

		Liste I : Prions			Liste II	Liste III
		I.1	I.2	I.3		
<p>Pour les étapes ci-après, le degré de confinement est celui de l'étape qui précède (lignes 1 à 7), sauf indication contraire. Tout produit issu de I.3 ou exposé à un produit de I.3 reste dans le champ d'application du « guide prions ».</p>						
Produits issus des lignes 1 à 7, y compris infectieux, humains ou animaux, <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i>	Prélèvements ¹⁰ d'anatomie pathologique	Classement selon la classe de risque de l'agent auquel a été exposé l'organisme. C1 ¹¹ après traitement neutralisant validé		C3	C2 ¹¹	C1
	Culture de cellules animales ou humaines	Selon la classe de risque de l'inoculum auquel ont été exposées les cellules	C3 ou C2	C3	C2	C1
	Extraits biologiques à capacité répliquative	C1 ou C2 pour les produits d'amplification	C3 ou C2 (à considérer au cas par cas, validation indispensable d'une éventuelle inactivation)	C3	C2	C1
	Extraits biologiques sans capacité répliquative (ADN/ARN, protéines « dénaturées »)	C1	C1	C3 sauf si procédure validée	C1	C1

Tableau II : Listes I, II et III des gènes

Liste I.1	Liste I.2	Liste I.3	Liste II Prion-like	Liste III
<p>PRNP wt full-length ovine, murine ou de hamster. Gènes et protéines non humaines, connues pour ne pas induire, hors de conditions expérimentales définies, de transconformation de la protéine humaine.</p>	<p>PRNP wt full-length humaine, bovine, campagnol ou autre. Les formes wt de la PrP humaine, ou les variants connus pour ne pas induire de transconformation de la protéine humaine, ou dont la capacité de transconformation spontanée est identique à celle de la séquence wt (en dehors d'une exposition à un agent infectieux).</p>	<p>PRNP quelle que soit l'espèce avec mutation ou forme Sc, ou surexpression entraînant une autoagrégation ou une transconformation de la PrP humaine. PrP humaine portant une mutation causale ou une variation non connue.</p>	<p>SNCA APP : tous variants et fragments Tau/MAPT C9orf72 FUS SOD1 TDP43</p> <p>HTT : gène entier ou exon 1, porteurs de l'amplification du triplet CAG (n≥36).</p>	<p>Beta-2 microglobuline Serpine IAPP PSEN-1, PSEN-2 Lysozyme Insuline Glucagon Transthyréline Apolipoprotéine A1, 2 et 4 Gelsolin fragments d'immunoglobulines, chaînes lourdes et légères</p>

¹⁰ Incluant les analyses subséquentes (analyses histologiques, immuno-histo chimie, etc...).

¹¹ Après un traitement qui neutralise le caractère transmissible (capacité répliquative), les échantillons peuvent être manipulés en C1 (avec port d'EPI et prévention des risques de coupures). Consulter également le document « Guide de bonnes pratiques de prévention pour les travaux de recherche sur les prions ».

Annexe 1 : membres du GT

- Suivi Ministère chargé de la recherche : **Daniel Marc, Laure Aymé**
- Président du CEUCO : **Jean-Christophe Pagès**, CHU-Université Toulouse 3, CNRS U-5070, EFS, ENVT, Inserm U1301 Toulouse, 31100 Toulouse et CEUCO, MESR.
- Experts extérieurs :
 - **Ronald Melki**, Institut François Jacob (MIRcen) du CEA et Laboratoire des maladies neurodégénératives du CNRS, Fontenay-aux-Roses.
 - **Stéphane Haïk**, Coordonnateur du CNR des ATNC, Sorbonne Université, Institut du Cerveau - Paris Brain Institute - ICM, Inserm, CNRS, Paris, France.
 - **Human Rezaei**, *Protein macro-assembly and Prion diseases*, UMR 0892 Virologie et Immunologie Moléculaires INRAE / UVSQ, Jouy-en-Josas.
 - **Luc Buée**, directeur du Laboratoire Lille Neurosciences & Cognition, Université de Lille, Inserm, CHU-Lille
 - **Thierry Baron**, responsable du Laboratoire National de Référence « Encéphalopathies spongiformes transmissibles des ruminants » - ANSES
 - **Daisy Bougard**, Coordinatrice des Projets « Prions et protéinopathies » UMR 1058 Pathogénèse et Contrôle des Infections Chroniques et Emergentes (Université de Montpellier- EFS - Inserm)
 - **Joan Torrent**, Institut des neurosciences de Montpellier, Unité 1298, Inserm/Université de Montpellier

Prise en compte des conflits d'intérêt : les membres du Groupe ont été sélectionnés du fait de leur expertise et de leur pratique dans les domaines scientifiques couverts par la saisine. Les propositions issues de leurs travaux ont été indépendamment revues par les membres du CEUCO dans une perspective d'encadrement réglementaire.

Annexe 2 : membres du CEUCO

- Flore Biteau
- Nathalie Chazal
- Bertrand Favier
- Philippe Guerche
- Jamal Khalife
- Bernard Klonjkowski
- François Lefèvre
- Didier Lereclus
- Céline Louveau
- Eliane Meurs
- Eric Oswald
- Jean-Christophe Pagès
- Anna Salvetti
- Véronique Ziegler-Graff