

**Arrêté du 9 juin 1993 relatif au dossier de déclaration d'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés prévu à l'article 19 du décret n° 93-773 du 27 mars 1993**

NOR : RESY9300491A

Le ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche,

Vu la directive du conseil (C.E.E.) n° 90-219 du 23 avril 1990 relative à l'utilisation confinée de micro-organismes génétiquement modifiés ;

Vu la loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 relative au contrôle de l'utilisation et de la dissémination des organismes génétiquement modifiés et modifiant la loi n° 76-663 du 19 juillet 1976 relative aux installations classées pour la protection de l'environnement, notamment son article 6 ;

Vu le décret n° 93-773 du 27 mars 1993 pris pour l'application s'agissant des utilisations civiles de l'article 6 de la loi n° 92-654 du 13 juillet 1992 susmentionnée ;

Vu le décret n° 93-774 du 27 mars 1993 fixant la liste des techniques de modification génétique et les critères de classement des organismes génétiquement modifiés,

Arrête :

Art. 1er. - Le dossier mentionné à l'article 19 du décret n° 93-773 du 27 mars 1993 susvisé comprend, dans tous les cas, les renseignements suivants :

A. - Renseignements relatifs au laboratoire

1. S'il s'agit d'une personne physique, les nom et prénoms, le domicile et, s'il s'agit d'une personne morale, la dénomination ou la raison sociale, la forme juridique de l'exploitant du laboratoire.

2. Les nom et prénoms du directeur des travaux de recherche, des informations sur sa formation et sa qualification, le cas échéant, les nom et prénoms des opérateurs, ainsi que l'adresse du laboratoire.

3. Les nom et prénoms des personnes responsables du contrôle, de la surveillance et de la sécurité ainsi que des informations sur leur formation et leurs qualifications.

4. La formation, l'expérience et éventuellement la protection prophylactique de chacun des opérateurs.

B. - Renseignements relatifs à l'utilisation d'organismes génétiquement modifiés en cours

1. Le titre, le but et le résumé de l'utilisation en cours.

2. Le classement proposé du ou des organismes génétiquement modifiés utilisés conformément aux informations requises figurant en annexe I (1).

Art. 2. - Lorsqu'il s'agit d'une utilisation mettant en oeuvre des organismes génétiquement modifiés des classes 3 ou 4 du groupe II tel que défini par le décret n° 93-774 du 27 mars 1993 susvisé, le dossier comprend en outre :

Renseignements relatifs aux conditions de confinement

1. La description de l'agencement physique des locaux visée par un agent responsable du service de sécurité compétent.

2. La description des pratiques expérimentales.

Art. 3. - Lorsqu'il s'agit d'une utilisation dont l'objet porte sur la thérapie génique, le dossier comprend, outre les renseignements mentionnés à l'article 1erA, les renseignements figurant en annexe II (1).

Art. 4. - Pour toute utilisation en cours ayant fait l'objet d'un classement de la commission de génie génétique à compter du 11 mai 1989, l'exploitant mentionne, à titre de déclaration, les références de son dossier de demande de classement.

Il communique en outre au ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche toute modification apportée à son dossier initial et le complète en tant que de besoin, conformément aux renseignements définis aux articles 1er, 2 et 3 du présent arrêté.

Art. 5. - La déclaration est remise en triple exemplaire.

L'exploitant du laboratoire, le cas échéant, pour adresser un exemplaire unique et sous pli séparé les renseignements dont la diffusion lui apparaîtrait de nature à entraîner la divulgation de secrets en matière commerciale et industrielle et, de façon générale, aux secrets protégés par la loi.

Art. 6. - Le directeur général de la recherche et de la technologie est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 9 juin 1993.

FRANCOIS FILLON

---

## ANNEXE 1

### Informations requises, en application de l'article 1.B, pour autant qu'elles soient pertinentes

#### I. Hôte(s) organisme(s) récepteur(s)

1 La nature, la définition et la caractérisation du ou des micro-organismes(s) et organisme(s).

2. Le nom complet : nom taxonomique et souche ;

3. la classe de l'organisme :

a) La description du phénotype

- S'il s'agit d'une souche répertoriée modifiée, il faut indiquer avec précision la modification et ses conséquences, notamment la résistance aux agents antimicrobiens ;

b) La pathogénicité vis-à-vis de l'homme, des animaux et des plantes, décrite de façon détaillée. Le cas échéant, il faut indiquer :

- en particulier l'expérience antérieure d'utilisation ;

- les tests de pathogénicité effectués ;

c) La stabilité phénotypique ;

d) Les informations sur les possibilités de dissémination : conjugaison, croisement et autres mécanismes de transfert. Le cas échéant, il faut mentionner toute information sur le mode de reproduction de l'organisme ou sur le cycle infectieux.

#### II Organisme donneur – nature de l'insert

1. L'organisme donneur :

La nature et la caractérisation :

- le nom Complet et les critères d'identification ;

- la classe de risque ;

- l'origine subcellulaire de l'ADN utilisé ;

2. La nature de la séquence mise en œuvre :

- séquence(s) codante(s), marqueurs phénotypiques, nature et propriété du ou des produits ;

- séquence(s) non codante(s) et signaux d'expression, nature, informations sur la fonction et la spécificité, en particulier l'influence sur l'expression et la mobilisation.

#### III. Vecteurs

1. Nature ;

2. Description documentée du vecteur : références et cartes ;

3. Phénotype ;

4. Classe de risque ;

- si le vecteur utilisé est un vecteur de référence modifié, il faut indiquer de façon précise la modification et les conséquences impliquées.

- en particulier si par la modification ou la présence de l'insert, de nouveaux gènes sont exprimés, il faut indiquer :

- les nouveaux gènes.

- la modification de spécificité d'hôte ;

- les modifications fonctionnelles ;

- la stabilité phénotypique.

#### IV. Association hôte/vecteur/insert

1. Couple hôte-vecteur certifié ou non certifié ;
  2. mode d'introduction ;
  3. localisation subcellulaire du vecteur ou de son insert ;
  4. estimation du nombre de copies du vecteur ou de sites d'insertion ;
  5. modifications connues ou prévisibles des propriétés de l'hôte, en particulier pour :
    - la prolifération.
    - la dissémination,
    - la survie,
    - les avantages sélectifs,
    - stabilité phénotypique déterminée ou prévisible de l'ensemble vecteur-insert,
    - stabilité et mobilisation du vecteur ou de l'insertion.
- V. Caractéristiques. et dimension de l'utilisation
1. Type de l'utilisation ;
  2. Volumes maximaux mis en œuvre.

## ANNEXE 2

### I. Renseignements relatifs au projet d'utilisation

1. Titre du projet ;
2. Description des objectifs ;
3. Nom des services impliqués dans les études chimiques ;
4. Nom, prénoms, et formation des personnels hospitaliers impliqués ;
5. Description de la physiopathologie de la maladie ;
6. Stratégie de thérapie génique proposée :
  - système de transfert ;
  - gène transféré ;
7. Efficacité thérapeutique attendue en fonction des résultats des expérimentations réalisées sur l'animal ou données justifiant une expérimentation directe chez l'homme ;
8. Effets délétères potentiels ;
9. Plan de l'étude clinique ;
10. Autres traitements administrés en parallèle ;
11. Evaluation des effets ;
12. Evaluation de la pathogénicité des traitements pour le malade et pour l'entourage ;
13. Coordonnées du comité de protection des personnes compétent.

### II. Renseignements relatifs au matériel biologique utilisé

Si le matériel biologique utilisé provient d'un laboratoire différent de celui du demandeur, la référence du dossier déposé à la commission de génie génétique par le laboratoire public ou privé fournissant le matériel doit être indiquée.

Si aucun classement n'a été délivré ou si le laboratoire producteur est étranger, les caractéristiques exactes de ce matériel et toutes les références utiles le concernant doivent être fournies à la commission, y compris dans le cas d'un produit commercialisé.

#### A. Thérapie génique par autogreffe de cellules génétiquement modifiées à l'aide de vecteurs viraux

1. Description «les populations cellulaires réceptrices
  - Prélèvement, culture, conservation,
  - Homogénéité des cultures cellulaires avant et après transfert des gènes,
  - Phénotype des cellules après transfert,
  - Recherche de pathogènes dans les cellules à greffer ;
2. Description du gène transféré
  - Carte détaillée du gène transféré,
  - Séquences régulatrices et codantes
  - Evaluation de la pathogénicité propre du gène transféré ;
3. Description du vecteur et transfert dans les cellules
  - Carte détaillée du vecteur
  - Référence de la construction du vecteur et description

- Evaluation de la pathogénicité résiduelle du vecteur
- Mode de production :  
Description des cellules productrices :  
Les cellules ont-elles été validées pour la préparation de vaccins ?  
Produisent-elles du virus sauvage de même espèce que le vecteur ?  
Produisent-elles d'autres particules virales potentiellement pathogènes ?  
Quelles méthodes ont été utilisées pour analyser ces différents points ?  
Date la plus récente de la caractérisation phénotypique de la lignée productrice et de la recherche de pathogènes.
- Mode d'infection :  
Dans le cas de suspension virale, donner :  
le mode de préparation et le titre.  
Persiste-t-il des débris cellulaires ?  
Dans le cas de coculture entre cellules productrices et cellules à corriger par transfert de gène, donner :  
le mode de séparation des deux populations cellulaires.  
Persiste-t-il des débris cellulaires ?  
Données sur les risques de recombinaison avec d'autres virus, estimation du risque de reproduction de vecteurs recombinants non défectifs.
- 4. Niveaux d'expression et stabilité de l'expression du gène transféré ex vivo dans les cellules utilisées ;
- 5. Statut du gène transféré : intégré, extrachromosomique, épisomique, fréquence des réarrangements, type de mutagenèse insertionnelle potentielle ;
- 6. Procédé et localisation projetée pour l'autogreffe ;
- 7. Conformité des locaux (en l'état actuel des connaissances, chambre TL.2), où sera réalisée l'autogreffe ;
- 8. Contrôles prévus avant la sortie du patient hors du secteur TL.2 ;
- 9. Contrôles prévus à long terme. Evaluation du risque pour l'entourage et l'environnement des malades dans le cas où une production de virus recombiné est possible.

## B. Transfert direct de vecteurs viraux dans l'organisme

1. Description du gène transféré :
  - Séquences régulatrices et codantes
  - Evaluation de la pathogénicité propre du gène transféré
2. Description du vecteur de transfert dans les cellules
  - Référence de la construction du vecteur et description
  - Evaluation de la pathogénicité résiduelle du vecteur
  - Mode de production :  
Description des cellules productrices :  
Ont-elles été validées pour la préparation de vaccins ?  
Produisent-elles du virus sauvage de même nature espèce que le vecteur ?  
Produisent-elles d'autres particules virales potentiellement pathogènes ?  
Quelles méthodes ont été utilisées pour analyser ces différents points ?  
Date la plus récente de la caractérisation phénotypique de la lignée Productrice et de la recherche de pathogènes.
  - Mode de préparation de la suspension virale, titre, présence de débris cellulaires
  - Données sur les risques de recombinaisons avec d'autres virus, estimation du risque de production de vecteurs recombinants non défectifs.
3. Niveaux d'expression et stabilité de l'expression dans les cellules infectées ;
4. Statut du gène transféré : intégré, extrachromosomique, épisomique, fréquence des réarrangements, type de mutagenèse insertionnelle potentielle ;
5. Méthodes d'étude du statut immunologique et virologique des malades à traiter ;
6. Voies d'administration : IV, IM, *per os*, nébulisation, dérivation circulatoire ;
7. Estimation des risques de dissémination, particulièrement des risques d'infection des personnels soignants et de laboratoire ;

8. Description des mesures de protection du personnel soignant et de laboratoire, ainsi que des contrôles effectués sur ce personnel avant et après administration de traitement.
9. Localisation attendue de l'ADN viral ;
10. Conformité des locaux (en l'état actuel des connaissances, chambres de type TL.2 ou TL.3 pour les thérapies utilisant un adénovirus, en fonction du gène transféré) ;
11. Description du suivi à court terme après injection et description des paramètres dont dépendra le temps d'isolement en secteur TL.2 ou TL.3 ;
12. Suivi à long terme : évaluation du risque de production de pseudotypes viraux ou de virus recombinants en cas d'infection intercurrente par des virus « sauvages », tests effectués, évaluation du risque pour l'entourage et l'environnement des malades.

#### C. Thérapie génique à l'aide de transporteurs inertes

1. Description ;
2. Évaluation de la pathogénicité du gène transféré ;
3. Pureté du matériel ;
4. Mode d'introduction ;
5. Stabilité de l'expression du gène transféré ;
6. Localisation attendue du gène transféré ;
7. Conformité des locaux ;
8. Description du suivi à court terme après injection et description des paramètres dont dépendra le temps d'isolement en secteur confiné.
9. suivi à long terme.