

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
Arrêté du 27 décembre 1994 relatif au dossier de demande d'agrément prévu au titre Ier du décret
n° 93-773 du 27 mars 1993

NOR : RESR9401964A

Le ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche et le ministre de l'environnement,
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 susmentionnées, notamment son article 2 ;
Vu le décret n° 93-774 du 27 mars 1993 modifié fixant la liste des techniques de modification génétique et les critères de classement des organismes génétiquement modifiés ;
Vu l'avis de la commission de génie génétique en date du 27 octobre 1993,
Arrêtent:

Art. 1er. - Demande d'agrément d'utilisation mettant en oeuvre des organismes génétiquement modifiés du groupe I :

Toute demande d'agrément, prévue au titre Ier du décret du 27 mars 1993 susvisé et portant sur une utilisation mettant en oeuvre des organismes génétiquement modifiés du groupe I tel que défini par le décret n° 93-774 du 27 mars 1993 susvisé, est assortie d'un dossier technique comprenant 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 principaux 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 leurs formations et leurs qualifications ;
4. La formation, l'expérience et, éventuellement, la protection prophylactique des principaux opérateurs ;
5. Une description détaillée des locaux du laboratoire où sera mise en oeuvre l'utilisation d'organismes génétiquement modifiés.

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

1. La nature de l'utilisation qui sera entreprise ;
2. Le classement proposé du ou des organismes génétiquement modifiés mis en oeuvre dans l'utilisation ;
3. L'évaluation des risques que peut présenter l'utilisation projetée et justifiée en tenant compte, en particulier, des paramètres mentionnés à l'annexe I pour autant qu'ils soient pertinents.

C. - Autres renseignements :

La durée de l'agrément demandée.

Art. 2. - Demande d'agrément d'utilisation mettant en oeuvre des organismes génétiquement modifiés du groupe II:

I. - Lorsqu'il s'agit d'une utilisation mettant en oeuvre des organismes génétiquement modifiés du groupe II tel que défini par le décret n° 93-773 du 27 mars 1993 susvisé, le dossier 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 principaux 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 leurs formations et leurs qualifications ;

4. La formation, l'expérience et, éventuellement, la protection prophylactique des principaux opérateurs ;

5. Une description détaillée des locaux du laboratoire où sera mise en oeuvre l'utilisation d'organismes génétiquement modifiés ;

6. Les mesures de protection et de surveillance prises pour effectuer l'utilisation ;

7. La catégorie de confinement ainsi que les conditions de traitement des déchets et les précautions à adopter en matière de sécurité.

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

1. La description du ou des organismes parentaux et accepteurs ou, le cas échéant, du ou des systèmes hôtes vecteurs utilisés, conformément aux renseignements mentionnés à l'annexe I ;

2. Les sources et les fonctions voulues des matériels génétiques intervenant dans les manipulations conformément aux renseignements mentionnés à l'annexe I ;

3. La définition et les caractéristiques estimées ou connues des organismes génétiquement modifiés, utilisés conformément aux renseignements mentionnés à l'annexe I ;

4. L'objectif et les résultats attendus de l'utilisation ;

5. La description des méthodes de manipulation des organismes génétiquement modifiés.

C. - Autres renseignements :

La durée de l'agrément demandée.

II. - Lorsqu'il s'agit d'une utilisation mettant en oeuvre des organismes génétiquement modifiés des classes 3 et 4 du groupe II tel que défini par le décret n° 93-773 du 27 mars 1993 susvisé, le dossier comprend, outre les renseignements mentionnés au I ci-dessus, les renseignements relatifs au laboratoire suivants :

La description des sources potentielles de danger liées à la situation du laboratoire et, le cas échéant, celles des conditions météorologiques prédominantes.

Art. 3. - Lorsqu'il s'agit d'une utilisation dont l'objet porte sur la thérapie génique, le dossier comprend, outre la durée de l'agrément demandée et les renseignements mentionnés aux articles 1-A ou 2-A ci-dessus, les renseignements figurant en annexe II.

Art. 4. - Pour toute utilisation ayant fait l'objet d'une déclaration en application de l'article 19 du décret n° 93-773 du 27 mars 1993 susvisé, l'exploitant mentionne les références de son dossier de déclaration. Il communique en outre au ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche toute modification apportée à son dossier de déclaration et le complète en tant que de besoin, conformément aux renseignements définis aux articles 1er, 2 et 3 du présent arrêté.

Art. 5. - Tout exploitant qui a bénéficié d'un agrément pour une utilisation d'organismes génétiquement modifiés établit une demande pour un nouvel agrément, conformément aux articles 1er, 2 et 3 ci-dessus :

1. A l'expiration du délai mentionné dans l'agrément précédent ;

2. En cas de modification notable des conditions de l'utilisation, notamment en cas de changement de groupe ou de changement à la hausse de la classe de risque, au sens du décret n° 93-774 du 27 mars 1993 susvisé, des organismes génétiquement modifiés utilisés ;

3. Quand l'utilisation agréée n'a pas été entreprise dans un délai de trois ans à compter de la date de délivrance de l'agrément ou lorsqu'elle a été interrompue pendant plus de deux années consécutives.

L'exploitant mentionne les références de la demande d'agrément précédent et ne communique que les seuls renseignements ayant fait l'objet d'une modification.

Art. 6. - Tout agrément est délivré pour une utilisation mettant en oeuvre un ou des organismes génétiquement modifiés d'une ou de plusieurs classes de risque déterminées du même groupe.

L'exploitant est tenu de s'assurer que toute opération effectuée dans le cadre de l'utilisation agréée n'entraîne pas un changement de classes de risque. En tant que de besoin, l'exploitant consulte la commission de génie génétique.

Art. 7. - La demande d'agrément est remise en vingt exemplaires.

L'exploitant du laboratoire, le cas échéant, pourra adresser en 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, de secrets protégés par la loi.

Art. 8. - Le présent arrêté sera publié au Journal officiel de la République française.
Fait à Paris, le 27 décembre 1994.

Le ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche,
Pour le ministre et par délégation:
Le directeur général de la recherche et de la technologie,
P. POTIER Le ministre de l'environnement, Pour le ministre et par délégation: Le directeur de la
prévention des pollutions et des risques, G. DEFRANCE

A N N E X E I

RENSEIGNEMENTS D'ORDRE SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE REQUIS, EN APPLICATION DES ARTICLES 1^{er} ET 2 POUR AUTANT QU'ILS SOIENT PERTINENTS. –

I - Hôte(s) organisme(s) récepteur(s)

1. La nature: la définition et la caractérisation du ou des micro-organisme(s) et organisme(s).
2. Le nom complet: nom taxonomique et souche.
3. La classe de l'organisme.
4. 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.
5. La pathogénicité vis-à-vis de l'homme, des animaux ou des plantes, décrite de façon détaillée; le cas échéant, il faut indiquer:
 - en particulier l'expérience antérieure d'utilisation;
 - les tests de pathogénicité effectués.
6. La stabilité phénotypique.
7. 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 oeuvre:

- séquence(s) codante(s), marqueurs phénotypiques, nature et propriétés du ou des produits;
- séquence(s) non codante(s) et signaux d'expression, nature, informations sur la fonction et la spécificité, en particulier influence sur l'expression et la mobilisation.

III. - Autres renseignements relatifs aux organismes récepteurs et aux organismes donneurs

1. Habitat naturel et répartition géographique, caractéristiques climatiques des habitats originaux.
2. Participation significative aux processus environnementaux (tels que la fixation de l'azote ou la régulation du pH).
3. Interactions avec d'autres organismes présents dans l'environnement et effets sur ces organismes (y compris les aptitudes éventuelles à la compétition ou à la symbiose).
4. Aptitude à former des structures de survie (par exemple spores ou sclérotés).

IV. - 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, de 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.

V. - 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 de propriétés de l'hôte, en particulier pour:
 - la prolifération;
 - la dissémination;
 - la survie;
 - les avantages sélectifs;
 - stabilité phénotypique déterminée ou prévisible de l'ensemble hôte-vecteur-insert;
 - stabilité et mobilisation du vecteur ou de l'insertion.

VI. - Caractéristiques et dimension de l'utilisation

1. Type de l'utilisation.
2. Volumes maximaux mis en oeuvre.

VII. - Considérations d'ordre sanitaire

1. Effets de toxicité ou d'allergénicité de l'organisme génétiquement modifié non viables ou de leurs produits métaboliques.
2. Risques liés au produit.
3. Comparaison entre la pathogénicité de l'organisme génétiquement modifié et celle de l'organisme donneur, récepteur ou, le cas échéant, parental.
4. Capacité de colonisation.
5. Pathogénicité de l'organisme génétiquement modifié pour les humains ne souffrant pas de déficiences immunitaires:
 - a) Maladies provoquées et mécanismes de la pathogénicité, y compris le mode de propagation et la virulence;
 - b) Communicabilité;
 - c) Dose infectieuse;
 - d) Gamme d'hôtes, possibilité d'altération;
 - e) Possibilité de survie à l'extérieur de l'hôte humain;
 - f) Présence de vecteurs ou de moyens de dissémination;
 - g) Stabilité biologique;
 - h) Schémas de résistance aux antibiotiques;
 - i) Allergénicité;
 - j) Existence de thérapies appropriées.

VIII. - Considérations d'ordre environnemental

1. Facteurs affectant la survie, la multiplication et la dissémination de l'organisme génétiquement modifié dans l'environnement.
2. Techniques existantes de détection, d'identification et de surveillance de l'organisme génétiquement modifié.
3. Techniques existantes permettant de détecter le transfert du nouveau matériel génétique à d'autres organismes.
4. Habitats connus et prévus de l'organisme génétiquement modifié.
5. Description des écosystèmes dans lesquels l'organisme génétiquement modifié pourrait être disséminé accidentellement.
6. Mécanismes prévus et résultats de l'interaction entre l'organisme génétiquement modifié et les organismes ou les organismes génétiquement modifiés susceptibles d'être exposés en cas de dissémination

dans l'environnement.

7. Effets connus ou prévus sur les plantes et les animaux, par exemple la pathogénicité, l'infectiosité, la toxicité, la virulence, la faculté d'agir comme vecteur d'un organisme pathogène, l'allergénicité, la colonisation.

8. Implications connues ou prévues dans les processus biogéochimiques.

9. Existence de méthodes de décontamination de la zone en cas de dissémination dans l'environnement.

A N N E X E I I . –

Renseignements relatifs au projet d'utilisation

1. Titre du projet.

2. Description des objectifs.

3. Nom des services impliqués dans les études cliniques.

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 l'essai direct 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 du traitement pour le malade et pour l'entourage.

13. Coordonnées du comité consultatif de protection des personnes dans la recherche biomédicale 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 des populations cellulaires réceptrices :

Prélèvement, culture, conservation ;

Homogénéité des populations cellulaires avant et après transfert de 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 de 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 :

a) Dans le cas de suspension virale:

- quel est le mode de préparation et le titre?
- persiste-t-il des débris cellulaires?

b) Dans le cas de coculture entre cellules productrices et cellules à corriger par transfert de gène:

- quel est 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 recombinés 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 vaccin?
 - 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 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, extra-chromosomique, 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: I.V., I.M., *per os*, nébulisation, dérivation circulatoire.

7. Estimation des risques de dissémination, particulièrement des risques d'infection du personnel soignant 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 du 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. Evaluation 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.