

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

Arrêté du 28 mars 2012 relatif au dossier technique demandé pour les utilisations confinées d'organismes génétiquement modifiés prévu aux articles R. 532-6, R. 532-14 et R. 532-26 du code de l'environnement

NOR : ESRR1205967A

Le ministre de l'écologie, du développement durable, des transports et du logement et le ministre de l'enseignement supérieur et de la recherche,

Vu la directive 2009/41/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 mai 2009 relative à l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés ;

Vu le code de l'environnement, notamment son chapitre II du titre III du livre V ;

Vu le code de la santé publique, notamment son article R. 1125-1 ;

Vu l'avis du Haut Conseil des biotechnologies en date du 13 décembre 2011,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – Le dossier technique mentionné aux articles R. 532-6, R. 532-14 et R. 532-26 du code de l'environnement comprend les renseignements suivants :

1. Les noms et prénoms des personnes responsables du contrôle, de la surveillance et de la sécurité ainsi que des informations sur leurs formations et leurs qualifications.

2. Le cas échéant, les noms et prénoms, la formation, l'expérience et, éventuellement, la protection prophylactique des principaux opérateurs.

3. La description du ou des organismes receveurs, donneurs et/ou parentaux utilisés et, le cas échéant, le ou les systèmes hôtes-vecteurs utilisés.

4. La ou les sources et la ou les fonctions voulues du ou des matériels génétiques intervenant dans la ou les manipulations.

5. L'objectif de l'utilisation confinée et les résultats escomptés.

6. Les volumes de culture pour les utilisations à des fins de production industrielle.

7. Une description des mesures de confinement et des autres mesures de protection à appliquer, y compris des informations sur la gestion de déchets.

8. Une description de l'installation où est mise en œuvre l'utilisation d'organismes génétiquement modifiés. Pour les demandes d'agrément d'utilisation, la description comprend notamment le plan des locaux indiquant les attributions des surfaces, les règles de manipulation, telles que les mesures de protection individuelle et de traitement des échantillons, et les mesures à prendre en cas d'incident.

9. Une évaluation des risques que peut présenter l'utilisation projetée et justifiée en tenant compte, en particulier, des paramètres mentionnés à l'annexe I.

Le nombre de projets d'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés inclus dans un dossier technique est limité à dix.

Art. 2. – Lorsque la demande d'agrément d'utilisation porte sur une utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés de classe de confinement 3 ou 4, le dossier technique comprend également des éléments du plan d'urgence prévu à l'article R. 532-8 du code de l'environnement, notamment :

– les risques spécifiques inhérents au site de l'installation ;

– les mesures préventives appliquées, telles que l'équipement de sécurité, les systèmes d'alarme et les méthodes de confinement ;

– les procédures et les plans pour vérifier l'efficacité permanente des mesures de confinement ;

– une description des informations fournies aux travailleurs.

Art. 3. – Lorsqu'il s'agit d'une utilisation dont l'objet porte sur des recherches biomédicales soumises à déclaration ou à agrément du ministre chargé de la recherche conformément à l'article R. 1125-1 du code de la santé publique, l'évaluation des risques mentionnée à l'article 1^{er} est justifiée en tenant également compte des paramètres mentionnés à l'annexe II.

Art. 4. – Sont abrogés l'arrêté du 27 décembre 1994 relatif au dossier de demande d'agrément prévu au titre I^{er} du décret n° 93-773 du 27 mars 1993 et l'arrêté du 28 août 1996 relatif à la composition du dossier d'agrément prévu à l'article 43-1 du décret n° 77-1133 du 21 septembre 1977 modifié.

Art. 5. – Le directeur général de la prévention des risques et le directeur général pour la recherche et l'innovation sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 28 mars 2012.

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

Pour le ministre et par délégation :

*L'adjointe au directeur général
pour la recherche et l'innovation,*

C. GAUDY

*Le ministre de l'écologie,
du développement durable,
des transports et du logement,*

Pour le ministre et par délégation :

*Le directeur général
de la prévention des risques,
délégué aux risques majeurs,*

L. MICHEL

ANNEXES

ANNEXE I

L'évaluation des risques mentionnée à l'article 1^{er} consiste à identifier les propriétés potentiellement nocives des organismes génétiquement modifiés en tenant compte des aspects suivants :

I. – Organisme receveur :

- nature de la pathogénicité, virulence, pouvoir infectieux, allergénicité, toxicité, vecteurs de transmission de maladies ;
- nature des vecteurs indigènes et des agents pathogènes incidents susceptibles de mobiliser le matériel génétique inséré, fréquence de mobilisation ;
- nature et stabilité de la mutation désactivante, s'il y en a ;
- modifications génétiques antérieures ;
- gamme d'hôtes (le cas échéant) ;
- caractéristiques physiologiques significatives susceptibles d'être modifiées dans l'organisme modifié final ; le cas échéant, stabilité de ces caractéristiques ;
- habitat naturel et répartition géographique ;
- participation significative aux processus environnementaux (fixation de l'azote ou régulation du pH, par exemple) ;
- interactions avec d'autres organismes présents dans l'environnement et effets sur ces organismes (éventuellement, aptitude à la compétition et à la symbiose, pathogénicité) ;
- aptitude à former des structures de survie (spores ou sclérotas, par exemple).

II. – Organisme donneur :

- nature de la pathogénicité, virulence, pouvoir infectieux, toxicité, vecteurs de transmission de maladies ;
- nature des vecteurs indigènes ;
- nom des inserts ;
- spécificité ;
- présence de gènes conférant une résistance à des antimicrobiens, y compris à des antibiotiques ;
- gamme d'hôtes ;
- autres caractéristiques physiologiques pertinentes.

III. – Insert :

- identité et fonction spécifiques de l'insert (gènes) ;
- niveau d'expression du matériel génétique inséré ;
- source du matériel génétique ; identité et éventuellement caractéristiques du ou des organismes donneurs ;
- le cas échéant, historique de modifications génétiques antérieures ;
- localisation génomique du matériel inséré (éventuellement, activation/désactivation des gènes hôtes par insertion).

IV. – Vecteur :

- nature et source du vecteur ;

- structure et quantité d'acide nucléique vecteur et/ou donneur subsistant dans la construction finale de l'organisme modifié ;
- si le vecteur est présent dans l'organisme modifié final, fréquence de mobilisation du vecteur inséré et/ou capacité de transférer du matériel génétique.

V. – Considérations d'ordre sanitaire :

- effets toxiques ou allergéniques prévisibles de l'organisme modifié et/ou de ses métabolites ;
- comparaison entre la pathogénicité de l'organisme modifié et celle de l'organisme receveur ou (le cas échéant) parental ;
- capacité prévisible de colonisation ;
- le cas échéant, si l'organisme est pathogène pour les humains immuno-compétents :
 - maladies provoquées et mécanisme de transmission, y compris mode de propagation et virulence ;
 - dose infectieuse ;
 - modification éventuelle du mode de propagation de l'infection ou de la spécificité tissulaire ;
 - possibilité de survie à l'extérieur de l'hôte humain ;
 - stabilité biologique ;
 - schémas de résistance à des antibiotiques ;
 - allergénicité ;
 - génotoxicité ;
 - existence de thérapies et de mesures prophylactiques appropriées.

VI. – Considérations d'ordre environnemental :

- écosystèmes dans lesquels l'organisme pourrait être disséminé accidentellement ;
- estimation de la survie, de la multiplication et de l'étendue de la dissémination de l'organisme modifié dans les écosystèmes identifiés ;
- résultats prévus de l'interaction entre l'organisme modifié et les organismes susceptibles d'être exposés en cas de dissémination involontaire dans l'environnement ;
- effets connus ou prévus sur les plantes et les animaux (par exemple, pathogénicité, toxicité, allergénicité, faculté d'agir comme vecteur d'un organisme pathogène, modification des schémas de résistance aux antibiotiques, modification du tropisme ou de la spécificité de l'hôte, colonisation) ;
- action connue ou prévisible sur les processus biogéochimiques.

ANNEXE II

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 au ministère chargé de la recherche 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 au ministère chargé de la recherche, 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. Pour les chambres ayant un niveau de confinement 2 (TL 2) ou supérieur, la conformité des locaux où sera réalisée l'autogreffe.

8. Contrôles prévus avant la sortie du patient hors des chambres ayant un niveau de confinement TL 2 ou supérieur.

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 : IV, IM, *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.
11. Description du suivi à court terme après injection et description des paramètres dont dépend le temps d'isolement en secteur TL 2 ou supérieur.
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.