

**COMPTE-RENDU SYNTHETIQUE DE LA SEANCE DU 14
septembre 2004**

ETAIENT PRESENTS :

- Membres de la Commission du génie biomoléculaire :
M. FELLOUS, Président
M. MESSEAN, Vice-Président
M. ANDRAULT, Mme CASSE, MM. CUGUEN, DELAS, JACQUEMART, JESTIN, LUNEL,
PASCAL, PELLETIER, Mme RAVAIL.

1) Essais de thérapie génique

Complément d'information concernant le DOSSIER B/FR/03.11.01 [TG 03.10.01] relatif à l'étude de phase II, randomisée, contrôlée contre placebo, évaluant l'immunogénicité et l'innocuité d'une stratégie d'immunisation comparant deux schémas de vaccination suivie d'un rappel homologue avec ALVAC-HIV (vcp 1452) chez des sujets infectés par le VIH.

Le CGB a été saisi d'une demande d'avis de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé sur des compléments d'information relatifs au dossier B/FR/03.11.01 [TG 03.10.01].

Les informations complémentaires apportées font suite à l'avis de la CGB du 27 janvier indiquant qu'une réduction de la durée de confinement pourrait être considérée sur la base de tests réalisés sur les liquides biologiques des premiers patients inclus dans l'essai.

Une recherche de virus canarypox a été effectuée dans les liquides biologiques des 12 premiers patients. Des prélèvements de plasma, cellules sanguines, salive et urines ont été effectués à 0h, 1h, 2h, 6h après l'injection. Tous les résultats sont négatifs.

L'avis de la CGB conclut :

"Compte tenu de l'état actuel des connaissances concernant la biodistribution et les capacités de réplication du vecteur ALVAC-HIV, et des résultats de l'étude de dissémination réalisés sur 12 patients, la Commission du génie biomoléculaire considère que l'essai clinique tel que décrit dans le dossier B/FR/03.11.01 [TG 03.10.01] peut être poursuivi avec un confinement des patients dans le niveau minimal réduit à 1 heure à compter de l'injection."

L'avis est adopté à l'unanimité.

DOSSIER B/FR/04.07.01 [TG 04.06.01] relatif au traitement des formes cérébrales d'acrénoleucodystrophie liée à l'X (ALD) de l'enfant par transfert ex vivo du gène ALD dans les cellules CD34+ autologues.

Ce dossier a déjà été examiné lors de la séance du 13 juillet 2004.

La CGB émet les recommandations suivantes :

« La Commission du génie biomoléculaire recommande que les sérologies (VIH et VSV.G) et la recherche du vecteur par RT-PCR (gag et VSV.G) soient effectuées dans le sang des patients de façon hebdomadaire à compter de la greffe et jusqu'à la sortie des patients. La sortie du confinement doit être conditionnée à la négativité des résultats de ces tests.

Les recherches de LCR, effectuées de façon mensuelle, permettront de confirmer les résultats.

La Commission du génie biomoléculaire recommande également que la détection de la prolifération clonale soit réalisée par la technique de LAM-PCR, qui est plus performante que celle prévue dans le dossier.

Par ailleurs, la Commission du génie biomoléculaire souligne que le personnel amené à manipuler le vecteur peut contribuer à sa dissémination. Une attention particulière devrait être portée à la sérologie HIV du personnel. »

L'avis de la CGB conclut :

« Sur la base des données figurant dans la demande et dans l'état actuel des connaissances, la Commission du génie biomoléculaire considère que l'essai clinique, tel que décrit dans le dossier B/FR/04.07.01 [TG 04.06.01], avec une hospitalisation des patients pendant 3 mois dans les conditions de confinement TL2, et dans les conditions recommandées par la Commission, ne présente pas de risques pour l'environnement et pour la santé publique. »

L'avis est adopté à l'unanimité, avec une abstention.

DOSSIER B/FR/04.09.01 [TG 04.08.01] relatif à « a controlled, randomise, parallel group, multicentre study of the efficacy and safety of Herpes Simplex Virus – thymidine kinase gene therapy (Cerepro) with subsequent ganciclovir, for the treatment of patients with operable high grade malignant glioma » .

Le CGB a été saisi d'une demande d'avis de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé sur le dossier B/FR/04.09.01.

La Commission a procédé à l'évaluation des risques pour la santé publique et pour l'environnement.

L'essai vise à confirmer le bénéfice thérapeutique de l'approche contre les gliomes opérables de haut grade. Des essais utilisant le même OGM ont été effectués chez les animaux de laboratoire : babouins, singes Rhésus, rats. Plusieurs essais cliniques ont été réalisées chez l'homme. Des traces du vecteur viral ont été détectées dans les liquides biologiques.

La CGB émet les recommandations suivantes :

« La Commission du génie biomoléculaire considère que l'évolution exacte de la charge génomique de l'OGM devrait être précisée par prélèvement sur les liquides biologiques (le sang) et au niveau des muqueuses respiratoires (écouvillons oro-nasal) à J1, J2, J5, J15, M3, M6 après l'injection.

Compte tenu de la construction du vecteur utilisé, la Commission du génie biomoléculaire recommande que la sortie de confinement des patients soit conditionnée à une cinétique d'élimination décroissante du vecteur. »

L'avis de la CGB conclut :

« Compte-tenu des caractéristiques de l'OGM considéré et du dispositif expérimental proposé, la Commission du génie biomoléculaire estime que l'essai clinique, tel que décrit dans le dossier B/FR/04.09.01 [TG 04.08.01], et dans les conditions recommandées par la Commission, ne présente pas de risques pour l'environnement et pour la santé publique. »

L'avis est adopté à l'unanimité.

2) Demandes d'autorisation de mise sur le marché :

DOSSIER C/DE/02/9 relatif à la demande d'autorisation de mise sur le marché de maïs génétiquement modifié MON 863 et de l'hybride MON 863 x MON 810.

Suite à l'avis rendu le 25 juin 2004 par la CGB, qui demandait des informations complémentaires sur les résultats de l'étude toxicologique de 90 jours sur rats, une nouvelle expertise des coupes histologiques de rein a été réalisée par deux experts indépendants.

En ce qui concerne les anomalies observées, celles-ci sont banales et fréquentes dans la plupart des souches de rats utilisées en toxicologie. Les différences observées dans leurs prévalences ne peuvent être retenues comme indicatrices de l'association de ces lésions au traitement. Cette interprétation est renforcée par l'absence de lésions microscopiques des tubules rénaux qui seraient révélatrices d'un effet néphrotoxique. Elle repose également sur l'absence de perturbations biochimiques, sanguines et urinaires.

Toutefois, en ce qui concerne le poids des reins, bien qu'un effet toxique se manifeste par une hypertrophie, le poids inférieur des reins observé dans le lot nourri avec OGM ne trouve pas d'explication.

L'avis de la CGB conclut :

« Suite à l'examen de l'analyse complémentaire des résultats de l'étude toxicologique sur rat, la Commission du génie biomoléculaire considère que ces résultats ne mettent pas en évidence d'effet toxique sur le rein lié à la consommation du maïs MON 863.

En conséquence, dans l'état des connaissances et sur la base de l'ensemble des informations fournies sur le maïs MON 863 dans le cadre du dossier C/DE/02/9, la Commission du génie biomoléculaire considère que ces informations ne mettent pas en évidence de risque pour la santé animale lié à la consommation du maïs MON 863.

Toutefois, les données fournies ne permettant pas d'expliquer les différences observées pour le poids des reins, entre le lot de rats nourris avec le MON 863 et le lot témoin, la Commission du génie biomoléculaire recommande de compléter les données sur ce paramètre, qui pourraient être obtenues dans le cadre d'une nouvelle étude en cours de 90 jours chez le rat, centrée sur ce paramètre. »

L'avis est adopté à la majorité, avec une voix contre.

DOSSIER C/GB/03/M5/3 relatif à la demande d'autorisation de mise sur le marché du riz génétiquement modifié LLRICE62, tolérant à l'herbicide glufosinate d'ammonium, en vue de l'importation dans l'Union Européenne

Le dossier **C/GB/03/M5/3**, déposé auprès des autorités britannique a été examiné par la CGB le 6 avril 2004 dans le cadre de la phase communautaire d'évaluation par les Etats membres de 60 jours, liée à une demande de mise sur le marché, donnant lieu à un avis daté du 9 avril 2004. En réponse aux objections formulées par l'ensemble des Etats Membres, la Commission européenne a transmis, un dossier de compléments d'informations du pétitionnaire. Conformément à la procédure en vigueur, les Etats membres disposent d'un délai de 45 jours pour lever ou confirmer leurs objections éventuelles sur ce dossier. L'autorité compétente française a donc demandé à la CGB de se prononcer sur les compléments d'informations apportés par le pétitionnaire au regard de l'avis rendu le sur ce dossier.

En ce qui concerne l'évaluation pour la santé publique et pour l'environnement, la CGB avait conclu dans son avis du 9 avril 2004 que:

- en l'absence d'une vérification de l'hypothèse d'une digestion partielle pour expliquer le profil de restriction obtenu avec l'enzyme NcoI,
- en l'absence d'une caractérisation complète de la région en 5' de l'insertion, avec une analyse par RT-PCR pour préciser si la formation d'une protéine de fusion est possible, et d'informations sur la nature de la famille multigénique évoquée,
- en l'absence d'information complète sur l'origine et sur les conditions agronomiques (traitement herbicide) de production du riz ayant servi à l'étude de toxicité sur poulet,
- en l'absence de caractérisation complète et d'indication sur l'origine des lots de riz ayant servi à l'étude de toxicité sur porcs,
- en l'absence d'explication sur la règle de 20% de tolérance appliquée pour les variations de compositions observées dans les études d'équivalence en substance,
- en l'absence d'explication sur la présence de la protéine à une teneur 4 fois plus élevée dans la farine de riz que dans le grain de riz blanchi,
- en l'absence d'explication sur les différences de rendement de l'OGM comparé au témoin sur différents sites de production,

elle n'était pas en mesure de se prononcer sur les risques pour la santé humaine et animale en ce qui concerne la mise sur le marché du riz génétiquement modifié LLRICE62, décrite dans le dossier C/GB/03/M5/3.

La Commission procède à une nouvelle évaluation des risques pour la santé humaine et pour l'environnement sur les compléments d'information apportés :

La Commission considère que les informations apportées ne sont pas satisfaisantes. Seules les indications sur la production des lots de riz ayant servi aux études de toxicité sur poulets et sur porcs sont fournies.

La CGB conclut dans son avis :

« La Commission du génie biomoléculaire considère que les informations fournies ne sont pas suffisantes, notamment en ce qui concerne :

- la vérification de l'hypothèse d'une digestion partielle pour expliquer le profil de restriction obtenu avec l'enzyme NcoI,
- la caractérisation complète de la région en 5' de l'insertion, avec une analyse par RT-PCR pour préciser si la formation d'une protéine de fusion est possible, et les informations sur la nature de la famille multigénique évoquée,

- les comparaisons de compositions effectuées dans les études d'équivalence en substance,
 - la caractérisation complète des lots de riz ayant servi à l'étude de toxicité sur porcs,
 - la présence de la protéine à une teneur 4 fois plus élevée dans la farine de riz que dans le grain de riz blanchi,
 - les différences de rendement de l'OGM comparé au témoin sur différents sites de production,
- pour pouvoir se prononcer sur les risques pour la santé humaine et animale en ce qui concerne le dossier de demande de mise sur le marché du riz génétiquement modifié LLRICE62, décrit dans le dossier C/GB/03/M5/3."

L'avis est adopté à l'unanimité.

3) Demandes d'avis

Pour les 2 dossiers suivants, la demande d'avis porte sur l'efficacité des procédés d'inactivation par rapport à l'éventuelle présence de bactéries viables et d'ADN transformant dans le produit final.

DOSSIER CGB/04.07.02 relatif à « GC Lysine 65 » obtenu par fermentation au moyen d'une souche génétiquement modifiée de *Brevibacterium lactofermentum*».

La CGB conclut dans son avis :

« Sur la base des données figurant dans la demande et dans l'état actuel des connaissances, la Commission du génie biomoléculaire estime que le produit nommé « GC Lysine 65 », obtenu dans les conditions décrites dans le dossier CGB/04.07.02, ne contient pas de micro-organisme génétiquement modifié viable, et que la possibilité de transfert d'ADN du produit vers des micro-organismes est quasiment exclue. »

L'avis est adopté à la majorité, avec une voix contre.

DOSSIER CGB/04.07.03 relatif à « la présentation du SIRIONAL, coproduit liquide concentré de la fabrication de la L-lysine et de la L-thréonine par fermentation avec des souches génétiquement modifiées de *Brevibacterium lactofermentum* et *Escherichia coli*».

La CGB conclut dans son avis :

« Sur la base des données figurant dans la demande et dans l'état actuel des connaissances, la Commission du génie biomoléculaire estime que le produit nommé « Sirional », obtenu dans les conditions décrites dans le dossier CGB/04.07.03, ne contient pas de micro-organisme génétiquement modifié viable, et que la possibilité de transfert d'ADN du produit vers des micro-organismes est quasiment exclue. »

L'avis est adopté à la majorité, avec une voix contre.