

**COMPTE-RENDU SYNTHETIQUE DE LA SEANCE DU 11 juillet  
2006**

ETAIENT PRESENTS :

- Membres de la Commission du génie biomoléculaire :  
M. FELLOUS, Président  
MM. BONHOMME, BOURGUET, CUGUEN, Mme CASSE, Mme DATTEE, MM. JACQUEMART  
MANNONI, PELLETIER, Mme RAVAIL-DELY, M. SICARD.

**Dossiers examinés**

**Dossier B/FR/06.07.02 [TG 06.06.01] relatif à un essai clinique de phase I, en ouvert, avec escalade de doses du TG4040 (MVA-HCV) chez des patients chroniquement infectés par le virus de l'hépatite C (VHC génotype I), naïfs de tout traitement**

Le dossier concerne un traitement contre l'hépatite C. L'hépatite C est une maladie qui concerne 200 millions de personnes dans le monde, dont 400 000 en France. Les patients atteints présentent un risque élevé de développer une cirrhose puis un cancer. Les vaccins déjà testés présentent des résultats décevants. De plus, 50 % de patients résistent au traitement par interféron.

La nouveauté du dossier présenté réside dans le fait qu'aucun confinement des patients n'est prévu. Toutefois, on dispose d'une grande expérience avec les vecteurs MVA. En effet, ce vecteur a été injecté à 308 malades. Aucune dissémination dans les liquides biologiques n'a été observée dans les liquides biologiques des patients 2 h après injection.

La CGB recommande donc de vérifier l'absence de vecteur testé dans les liquides biologiques 2 h après injection pour les 3 premiers patients traités avec la dose la plus élevée.

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 la réalisation de l'essai clinique, tel que décrit dans le dossier **B/FR/06.07.02 [TG 06.06.01]**, avec un confinement des patients en condition de confinement TL1 lors des injections, ne présente pas de risque pour la santé publique et l'environnement.

La Commission du génie biomoléculaire recommande que pour les 3 premiers malades traités avec la dose la plus élevée ( $10^8$  pfu), une vérification de l'absence du vecteur dans les liquides biologiques (sang et urines) soit effectuée 2 h après la première injection. »

**L'avis est adopté à l'unanimité.**

**Dossier B/FR/06.07.01[TG 06.03.01] relatif à une Etude clinique de phase I de thérapie génique avec le vecteur AAV, des gamma-sarcoglycones pour le traitement de la dystrophie musculaire des ceintures de type 2C**

La dystrophie musculaire des ceintures est une maladie rare due à une mutation identifiée dans un gène codant pour la sarcoglycane. Du fait de cette mutation, les muscles striés deviennent fibreux. Un modèle animal existe : une réparation locale et temporaire a été obtenue avec l'injection de gamma-sarcoglycones.

L'essai prévu est un essai de tolérance sans bénéfice direct pour le patient. Des biopsies musculaires permettront de vérifier l'expression du transgène.

Le vecteur utilisé est un vecteur AAV1, celui-ci donnant de meilleurs résultats que AAV2, qui est utilisé pour la plupart des essais de thérapie génique. Il s'agit d'une première utilisation chez l'homme du vecteur AAV1. La construction et la production sont faites dans une lignée classique. De nombreux contrôles sont effectués tout au long du processus. Un lot unique, entièrement caractérisé, est utilisé pour les 9 patients. Un suivi des patients sur les plans clinique et immunologique est prévu. Des études de biodistribution sont présentées. Une intégration chromosomique dans la lignée germinale étant possible, une protection lors des rapports est nécessaire. Le vecteur AAV2 a été utilisé chez l'homme chez 200 malades pour l'hémophilie, sans qu'aucun effet secondaire sérieux ne soit rapporté. Le risque de mutagenèse insertionnelle est minime du fait de la faible intégration chromosomique.

En termes de dissémination, la transmission des parvovirus est démontrée chez l'homme, mais aucune pathologie y est associée. De plus, le vecteur est incompétent pour la réplication. Le dossier prévoit un confinement TL2 et passage en TL1 s'il n'y a pas de vecteur dans les liquides biologiques. Une hospitalisation de 4 jours, dont 2 après l'injection est prévue.

Compte tenu du caractère nouveau du vecteur et des résultats de dissémination sur animaux, la CGB considère que la sortie de confinement doit être conditionnée à une cinétique d'élimination décroissante du vecteur dans les liquides biologiques (sang, urines). La cinétique devra être réalisée à 2h, 12h et 24h.

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 la réalisation de l'essai clinique, tel que décrit dans le dossier **B/FR/06.07.01 [TG 06.03.01]** ne présente pas de risque pour la santé et l'environnement dans les conditions recommandées par la Commission, c'est-à-dire avec une sortie de confinement des patients conditionnée à l'obtention d'une cinétique de décroissance linéaire qui permet de prévoir l'abolition de la charge en vecteur viral dans les liquides biologiques dans les 48 heures qui suivent le dernier prélèvement. »

L'avis est adopté avec une abstention, un membre ne s'estimant pas en mesure d'avoir un avis sur ce dossier.

**Dossier EFSA/GMO/NL/2005/22 relatif à une demande d'autorisation de mise sur le marché pour tous usages, y compris la culture, du maïs NK603 dans l'Union Européenne**

Le maïs NK603 est autorisé à la mise sur le marché pour l'importation et l'utilisation en alimentation humaine et animale. Le présent dossier porte sur la culture.

Concernant la santé publique, les données antérieures restent valables et il est donc possible de conclure à l'absence d'effet direct sur la santé.

Le maïs est une plante gélive qui ne présente pas d'espèce compatible en Europe. En termes de dissémination des transgènes, les risques sont d'ordre commercial (transferts vers des cultures commerciales de maïs), et ne concernent donc pas la CGB.

Le changement de pratique agricole liée à l'utilisation du glyphosate peut avoir des impacts sur l'environnement du fait de l'augmentation de l'utilisation du glyphosate. L'utilisation de glyphosate sur OGM favorise l'apparition de résistances car les doses utilisées sont plus faibles que pour les utilisations conventionnelles. Ainsi l'apparition d'adventices devenues résistantes a déjà été observée dans des cultures d'OGM aux Etats Unis. Monsanto ne prévoit pas d'information sur ce point. Aucun plan de

surveillance n'est prévu pour cet aspect. Il s'agit d'un problème de gestion des herbicides. Si on perd le glyphosate du fait du développement de résistances, on ne pourra plus traiter les bords de route avec.

Le maïs NK603 ne détoxifie pas le glyphosate, qui reste dans la plante, et donc dans le sol après enfouissement des cannes. La question de la phytotoxicité du NK603 sur les cultures suivantes n'est pas abordée dans le dossier, toutefois cela relève probablement du dossier d'homologation du glyphosate.

L'avis de la CGB conclut :

« La Commission du génie biomoléculaire considère que la mise sur le marché du maïs NK603 telle que décrite dans le dossier **EFSA/GMO/NL/2005/22**, ne présente pas de risque direct pour l'environnement lié à l'OGM.

Concernant l'utilisation du glyphosate sur le maïs NK603, la Commission du génie biomoléculaire attire l'attention sur le fait que le dossier ne permet pas d'évaluer les effets indirects liés à ce changement de pratique agricole, notamment sur le développement de populations d'adventices tolérantes au glyphosate. »

**L'avis est adopté avec une abstention.**