

## NOTICE III

### Principes de classement des opérations mettant en œuvre des vecteurs dérivés des virus adéno-associés (AAV) de sérotypes 1,2,3,4,5 et 6.

La construction de vecteurs AAV porteurs d'inserts implique plusieurs étapes au cours desquelles l'OGM (le vecteur) prend des formes différentes du fait de son association avec différents systèmes hôtes (bactérie, cellules d'emballage, particule virale nue). On distinguera donc différents classements en fonction de ces différentes formes.

#### Insert porté par le vecteur AAV (détermine le danger)

Forme de l'OGM (détermine le risque)	Catégorie A insert sans danger potentiel	Catégorie B insert présentant un danger potentiel <sup>(1)</sup>
<b>A0/B0</b>		
<u>Plasmide</u> portant le vecteur AAV recombiné avec la séquence indiquée, nu ou propagé dans E. coli	C1, GI, L1	C1, GI, L1
<u>Plasmide portant des séquences</u> codant pour des protéines Rep ou Cap en dehors du contexte d'un génome viral	C1, GI, L1	C1, GI, L1
<u>Cellules</u> dans lesquelles les plasmides ci-dessus ainsi qu'un virus auxiliaire ou un plasmide auxiliaire ont été introduits simultanément <sup>(2)</sup>	C2, GII, L2	C3, GII, L3

---

#### A/B

- Suspension virale répondant à l'ensemble des critères suivants:

1°) contenant moins de  $10^{12}$  génomes vecteurs estimés par dot blot ou PCR quantitative,  
2°) dans laquelle il n'y a pas de particules répliquatives de virus auxiliaire détectables sur cellules transcomplémentantes <sup>(3)</sup>,

Manipulation de cette suspension virale	C2, GII, L1	C2, GII, L2
<u>Culture cellulaire</u> traitée par cette suspension <sup>(4)</sup>	C2, GII, L1	C2, GII, L2
<u>Animal</u> recevant cette suspension ou des cellules exposées à cette suspension jusqu'à ce que l'absence de vecteur recombinant dans les liquides biologiques ait été démontrée <sup>(5)</sup>	C2, GII, A1	C2, GII, A2
<u>Thérapie génique</u> comprenant l'injection de cette suspension ou de cellules exposées à cette suspension jusqu'à ce que l'absence de vecteur recombinant dans les liquides biologiques ait été démontrée <sup>(6)</sup>	C2, GII, TL1	C2, GII, TL2

## AA/BB

- Suspension virale ne répondant pas à, au moins, un des critères mentionnés ci-dessus :

Manipulation de cette suspension virale	C2, GII, L2	C3, GII, L3
<u>Culture cellulaire</u> traitée par cette suspension <sup>(4)</sup>	C2, GII, L2	C3, GII, L3
<u>Animal</u> recevant cette suspension ou des cellules exposées à cette suspension jusqu'à ce que l'absence de vecteur recombinant dans les liquides biologiques ait été démontrée <sup>(5)</sup>	C2, GII, A2	C2, GII, A3
<u>Thérapie génique</u> comprenant l'injection de cette suspension ou de cellules exposées à cette suspension jusqu'à ce que l'absence de vecteur recombinant dans les liquides biologiques ait été démontrée <sup>(6)</sup>	C2, GII, TL2	

---

<sup>(1)</sup> certaines séquences dangereuses, comme celles codant des toxines, font l'objet d'un classement particulier.

<sup>(2)</sup> Le virus auxiliaire peut être un adénovirus, un virus de l'Herpès, un Cytomégalovirus, un Papillomavirus ou le virus de la Vaccine.

<sup>(3)</sup> La méthode utilisée consiste à exposer des cellules autorisant la réplication du virus auxiliaire avec la préparation de vecteur AAV puis à rechercher la production de particules de virus auxiliaire par un test validé

<sup>(4)</sup> Les cellules en lignées continues sont manipulées selon leur classement par l'ATCC. Les cellules primaires de primates sont manipulées en L2. Les cellules doivent être indemnes de contamination par un virus auxiliaire et par de l'AAV sauvage.

<sup>(5)</sup> Les confinements A3 et A2 deviennent ensuite respectivement A2 et A1.

<sup>(6)</sup> Les suspensions virales utilisées pour la thérapie génique doivent en outre répondre aux critères de qualité requis par l'Agence Française de la Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Après démonstration de recombinant dans les liquides biologiques, les patients ne sont plus soumis à confinement.