

NOTICE IV

Principes de classement des opérations mettant en œuvre des vecteurs dérivés de lentivirus

La construction de vecteurs lentiviraux 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 comme cela est décrit dans la note sur l'utilisation et la production de vecteurs lentiviraux

Insert porté par le vecteur lentiviral (détermine le danger)

Forme de l'OGM (détermine le risque)	Catégorie A insert sans danger potentiel	Catégorie B insert présentant un danger potentiel ⁽¹⁾
AO/BO		
<u>Plasmide</u> portant le vecteur lentiviral $\Delta U3$ (SIN) avec la séquence indiquée, nu ou propagé dans E. coli	C1, GI, L1	C1, GI, L1
<u>Plasmide</u> portant des séquences codant des protéines lentivirales en dehors du contexte d'un génome viral	C1, GI, L1	C1, GI, L1
<u>Cellules</u> dans lesquelles les plasmides ci-dessus ont été introduits simultanément	C2, GII, L2	C3, GII, L3
<hr style="border-top: 1px dashed #000;"/>		
A/B		
<ul style="list-style-type: none">• <u>Suspension virale répondant à l'ensemble des critères suivants:</u> 1°) Vecteur SIN produit par transcomplémentation à l'aide de séquences dépourvues des gènes régulateurs : Vpr, Vpu, Vif et Nef, 2°) Pour les inserts de type A : production de volumes inférieurs à 200ml,		
Manipulation de cette suspension virale	C2, GII, L2	C2, GII, L3
<u>Culture cellulaire</u> traitée par cette suspension ⁽²⁾	C2, GII, L2	C2, GII, L3 puis L2
<u>Animal</u> recevant cette suspension ou des cellules exposées à cette suspension ⁽³⁾	C2, GII, A1	C2, GII, A2 puis A1
Thérapie génique comprenant l'injection de <u>cette suspension</u> ou de cellules exposées à cette suspension jusqu'à ce que l'absence de vecteur recombinant dans les liquides biologiques ait été démontrée ⁽⁴⁾	C2, GII, TL1	C2, GII, TL2

AA/BB

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

Manipulation de cette suspension virale	C2, GII, L3	C3, GII, L3
<u>Culture cellulaire</u> traitée par cette suspension ⁽²⁾	C2, GII, L3 puis L2	C3, GII, L3 puis L2
<u>Animal</u> recevant cette suspension ou des cellules exposées à cette suspension (3)	C2, GII, A2 puis A1	C2, GII, A3 puis A2
Thérapie génique comprenant l'injection de <u>cette suspension</u> ou de cellules exposées à cette suspension jusqu'à ce que l'absence de vecteur recombinant dans les liquides biologiques ait été démontrée ⁽⁴⁾	C2, GII, TL2	

⁽¹⁾ Certaines séquences dangereuses comme celles codant pour des toxines font l'objet d'un classement particulier.

⁽²⁾ Les cellules en lignées continues sont manipulées selon leur classement par l'ATCC. Les cellules primaires de primate sont manipulées en L2. Les cellules sont indemnes de contamination par un virus sauvage. Détection de particules selon les recommandations de la note spécifique relative aux vecteurs lentiviraux.

⁽³⁾ Détection de particules selon les recommandations de la note spécifique relative aux vecteurs lentiviraux (sous PSMII).

⁽⁴⁾ 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 tests démontrant l'absence de particules virales vecteurs dans les liquides biologiques, les patients ne sont plus soumis à confinement.