

**Information sur l'essai clinique des virus canarypox recombinants vCP1529 et vCP1533 exprimant les antigènes protecteurs de virus de la grippe équine, dans le cadre d'essais terrains d'efficacité et d'innocuité du vaccin associé RMB715-20**

MERIAL  
Laboratoire de Lyon Gerland  
254 rue Marcel Mérieux  
69007 Lyon  
France

Cette information concerne l'essai clinique des virus canarypox recombinants vCP1529 et vCP1533 en tant que principes actifs d'un vaccin équin associé (RMB 715-20).

**A/ Le vaccin RMB 715-20**

Le vaccin RMB 715-20 est un vaccin associé adjuvé contre le tétanos et les gripes équines. Il est constitué de 3 principes actifs :

- L'anatoxine de *Clostridium tetani*, contenue dans le vaccin enregistré et commercialisé Tetagripiffa®.
- vCP1529, correspondant à un virus canarypox recombinant exprimant l'hémagglutinine du virus de la grippe équine A2/Kentucky/94 (H<sub>3</sub>N<sub>8</sub>).
- vCP1533 correspondant à un virus canarypox recombinant exprimant l'hémagglutinine du virus de la grippe équine A2/Newmarket/93 (H<sub>3</sub>N<sub>8</sub>).

L'expérience de Merial en matière de vaccins à canarypox recombinants a conduit à l'utilisation d'un vecteur canarypox virus pour le développement d'un vaccin contre les gripes équines. Les principes actifs vCP1529 et vCP1533 correspondent des virus canarypox recombinants exprimant l'hémagglutinine des souches de virus de la grippe équine A2/Kentucky/94 et A2/Newmarket/2/93 respectivement. Ces souches de grippe équine ont été sélectionnées en accord avec les recommandations du « *WHO/OIE Expert Surveillance Panel* ».

Un des avantages principaux de l'utilisation des canarypox virus est qu'ils effectuent une infection abortive dans les cellules de mammifères : le virus ne se multiplie pas dans les chevaux et donc le vaccin ne peut pas se propager depuis les animaux vaccinés.

Bien qu'ils expriment le gène protecteur de la grippe équine, vCP1529 et vCP1533 ne se multiplient pas dans les chevaux, démontrant une stabilité dans leur tropisme.

De plus, cette expression entraîne une forte réaction immunitaire vis à vis de l'hémagglutinine, qui est particulièrement adaptée à la stimulation de la réponse immunitaire à médiation cellulaire, qui elle-même semble jouer un rôle majeur dans la guérison naturelle à l'infection et dans l'immunité vaccinale.

**B/ Estimation des risques causés par les virus recombinants vCP1529 et vCP1533**

La souche parentale de canarypoxvirus est issue de la souche vaccinale atténuée utilisée pour la production de KANAPOX®, un vaccin contre les infection à canarypox chez les canaris (plus de 1,4 millions de doses ont été utilisées sans le moindre problème d'innocuité). Cette souche de canarypox hautement atténuée a été sélectionnée pour les raisons suivantes :

- elle ne se multiplie pas chez les mammifères, notamment les chevaux, elles ne se propage donc pas à la suite de la vaccination ;
- elle a un nombre d'hôtes très réduit (le canari est le seul hôte naturel),
- elle est non pathogène chez le canari et inoffensive chez le poulet et le canard.
- elle est inoffensive chez toutes les autres espèces testées : cheval, chat, chien, bovins, porc, souris, cobaye, lapin, aussi bien que chez les souris immuno-déprimées par la cyclophosphamide,
- elle est inoffensive chez l'Homme
- elle est stable génétiquement.

Les virus vCP1529 et vCP1533 ont déjà été utilisés pour des études d'innocuité et d'efficacité en laboratoire en France et au Royaume-Uni. Les résultats de ces études ont démontré que :

- les virus ne se multiplient pas dans les cellules de mammifères, et en particulier dans les cellules équine
- ils ne se propagent pas depuis des animaux vaccinés vers des animaux témoins non vaccinés (démonstré pour les chevaux, les rongeurs de laboratoire et les poulets)
- ils ne sont pas pathogènes et sont inoffensifs pour les rongeurs de laboratoire (souris, cobaye), poulets, canari, chevaux et canards.
- ils sont génétiquement stables.

Dans la mesure où aucun problème de pathogénicité ou d'innocuité n'a été révélé au cours des études en laboratoire, l'estimation du risque causé par la dissémination volontaire des virus vCP1529 et vCP1533 dans l'environnement a reposé sur les éléments suivants :

- estimation de la possibilité d'identifier le risque
- estimation de la probabilité de chaque type de risque
- estimation des conséquences du risque
- estimation du risque global.

Cette estimation du risque a été basée sur la biologie des poxvirus et des virus influenza ainsi que sur les conditions d'utilisation du vaccin RMB715-20, qui prévoient des flacons monodoses scellés et une administration par voie intramusculaire sous contrôle vétérinaire.

Etant donné les conditions d'utilisation du vaccin et en l'absence de multiplication et de propagation des virus vCP1529 et vCP1533 chez les chevaux, il n'y a pas de contact entre le virus recombinant et l'environnement dans des conditions normales de vaccination.

En conclusion le risque global est donc considéré comme négligeable.

## **C/Objectifs et conditions du présent essai clinique**

### *1/ Objectif*

L'objectif du présent essai clinique est de confirmer l'innocuité et l'efficacité du vaccin RMB715-20 dans les conditions du terrain comme la réglementation en vigueur le demande. Ces essais visent à confirmer dans les conditions du terrain la bonne tolérance générale et locale du vaccin RMB715-20 ainsi que la bonne protection contre les infections de grippe équine, déjà démontrées dans les études de laboratoire.

### *2/ Site*

Les essais seront menés en France et en Belgique sous le contrôle de vétérinaires investigateurs responsables de la mise en œuvre de l'essai pour Merial. Les sites sont situés dans différentes parties des deux pays. Les essais seront menés suivant un protocole écrit, seuls des chevaux en bonne santé seront inclus. Les injections, prises de sang et recherches des réactions anormales immédiates à la

vaccination seront réalisées par un vétérinaire investigateur. Le suivi post-vaccinal sera effectué par une personne compétente, habituellement la personne responsable des soins aux animaux. Cette personne sera informée de la nature du vaccin et aura la possibilité de contacter à n'importe quel moment le vétérinaire investigateur. Le vétérinaire moniteur (responsable du suivi des essais pour Merial) est systématiquement informé lorsqu'une réaction anormale (ne pouvant pas être classée comme une réaction classique à une vaccination) se produit. Les flacons, seringues et aiguilles utilisés seront récupérés par Merial pour en assurer la destruction suivant une procédure validée.

### *3/ Suivi*

Malgré le risque négligeable lié à l'utilisation des virus vCP1529 et vCP1533 (le même vecteur a déjà été utilisé chez l'Homme dans des essais de phase I et II), un plan d'urgence a été établi. En cas d'injection accidentelle à l'homme, il est recommandé de demander immédiatement un avis médical et de montrer la notice d'utilisation ou l'étiquette du produit au médecin. En cas de rupture accidentelle d'un flacon, la surface contaminée devra être désinfectée à la Javel.

En cas d'apparition d'événement remarquable, les phases suivantes seront mises en place :

#### - Phase d'alerte

Toute observation non attribuable à des effets secondaires post-vaccinaux classiques et transitoires (tuméfaction au site d'injection, léthargie transitoire) doit être signalée au vétérinaire investigateur et au moniteur de l'essai. L'animal atteint doit être isolé par son propriétaire.

#### - Phase d'investigations

Des échantillons appropriés seront prélevés et envoyés en laboratoire pour isolement viral et identification. L'animal atteint sera immédiatement traité par le vétérinaire investigateur.

#### - Phase d'intervention

*Cas où le diagnostic est porté avant la fin de l'essai et où la cause est **non attribuable** au vaccin :* Le vétérinaire investigateur traitera l'animal atteint.

*Cas où le diagnostic est porté avant la fin de l'essai et où la cause est **attribuable** au vaccin :* L'inclusion de nouveaux chevaux pour l'essai est stoppée. Il sera demandé aux propriétaires de chevaux déjà vaccinés d'isoler leurs animaux pour un suivi clinique d'un mois.

.

*Cas où le diagnostic **n'est pas porté** avant la fin de l'essai*

Si la cause de l'événement remarquable n'a pas pu être définie avant la fin de l'essai, un effet indésirable attribuable au vaccin ne pourra être écarté. Le suivi de tous les animaux inclus dans l'étude sera prolongé d'un mois après la fin de l'essai.