
INFORMATION FOR THE PUBLIC

- FRENCH -

Pfizer Santé Animale

Informations à l'intention du public

Evaluation de la tolérance d'un vaccin vivant délété bivalent contre le virus de l'herpès félin, administré par voie intranasale à des chats.

Numéro de notification européenne
B/BE/04/~~V1~~ BV₁

MG (1)
SBB
13.09.04

La dissémination d'organismes génétiquement modifiés (OGM) dans l'environnement est strictement réglementée au niveau européen par la Directive 2001/18/CE abrogeant la Directive 90/220/CEE et au niveau belge par un nouveau Décret royal « réglementant la dissémination volontaire et/ou la mise sur le marché d'OGM ou de produits qui contiennent des OGM dans l'environnement » abrogeant le Décret royal du 18 décembre 1998. La procédure de transition réglementaire est toujours en cours.

Afin de garantir l'utilisation en toute sécurité des OGM, les dispositions du Décret royal mentionné ci-dessus stipulent que la dissémination d'OGM à des fins expérimentales est interdite sans l'autorisation préalable du ministre compétent. La décision repose sur une évaluation approfondie de la biotolérance de la dissémination prévue, effectuée par le Conseil consultatif de la biosécurité, composé de différents Comités scientifiques regroupant des experts indépendants d'universités belges et des instituts gouvernementaux.

Pour obtenir l'autorisation nécessaire du ministre compétent, le laboratoire Pfizer a déposé un dossier de demande à l'autorité compétente. En se fondant sur les recommandations du conseil de biosécurité, le ministre compétent pourrait accorder au laboratoire Pfizer l'autorisation de conduire des expériences sur le vaccin vivant délété bivalent contre le virus de l'herpès félin, comme stipulé dans la demande B/BE/04/V1.

La dissémination se déroulera en un ou plusieurs endroits des Flandres, ^{*} dans les ~~municipalités de~~ ~~Mechelen~~. Il est prévu qu'elle débute le 4 août et s'achève le 5 août 2005.

2004

MG (1)
SBB
13.09.04

et de Bruxelles dans les communes de Mechelen, Sint Katelijne Waver et Schaerbeek.

(1) corrections du SBB suite aux modifications et informations complémentaires reçues dans le cadre du dossier technique.

Table des matières

Table des matières	2
Informations générales	3
<i>Description du micro-organisme génétiquement modifié (MGM)</i>	3
<i>Type et objet de l'essai envisagé</i>	3
Activités de recherche/développement	3
<i>Précédentes activités de développement</i>	3
<i>Tolérance chez l'animal cible</i>	3
a. Vaccination.....	3
b. Réversion vers la virulence	5
c. Effet du surdosage	5
d. Capacités de propagation/dissémination	9
e. Tolérance chez les chattes gestantes.....	10
<i>Connaissance et expérience tirées des précédentes activités de développement</i>	10
<i>Activités futures</i>	10
Avantages	10
Risques	12
Mesures de confinement, contrôle et surveillance	15
<i>Contrôle du MGM et propagation génétique</i>	15
Surface non poreuse	15
Litière des chatons	15
Eau.....	16
<i>Stabilité génétique du MGM</i>	16
<i>Destruction de la substance contenant le MGM</i>	21
<i>Exigences relatives à la formation</i>	21
<i>Situations d'urgence</i>	21
<i>Autres mesures de confinement, contrôle et surveillance</i>	22
<i>Responsabilités du notifiant</i>	22
<i>Inspection par les autorités publiques</i>	22
<i>Rapport d'activité</i>	22
Références	22
Glossaire	23
Contact	23

Informations générales

Description du micro-organisme génétiquement modifié (MGM)

Le vaccin contre la rhinotrachéite virale dans l'immunodéficience féline, vecteur de l'herpèsvirus félin vivant, est un vaccin à vecteur viral délété, conçu pour faciliter la prévention de l'infection contre le FIV chez les chats et pour faciliter la prévention de la rhinotrachéite virale féline (FVR) chez les chats. Il contient deux FHV vivants atténués, exprimant soit la glycoprotéine env soit la protéine gag du FIV, ci-après respectivement désignée rFHV-FIVenv ou rFHV-FIVgag. L'espèce cible est le félin, la voie d'administration est intranasale. L'utilisation du vaccin lyophilisé est prévue pour des animaux d'au moins huit semaines. Le programme de vaccination de base est un schéma à deux doses, administrées de préférence à 8 et 12 semaines. Il est recommandé d'effectuer une vaccination de rappel tous les ans.

Type et objet de l'essai envisagé

La tolérance et l'efficacité du vaccin testé chez les chats ont été établies dans des conditions contrôlées. Cette étude de tolérance en conditions réelles confirmera la tolérance du vaccin testé chez l'espèce cible dans des conditions réelles. Cette étude est requise pour répondre aux exigences d'octroi de licence biologique dans l'UE.

Des chats sains détenus par des propriétaires privés seront évalués dans le cadre de l'étude. Tous les chats de 8 semaines ou plus seront pris en compte, indépendamment de la race et du sexe. Les chattes gestantes ou soupçonnées de l'être seront exclues de l'étude. Au moins 40 animaux seront ciblés en vue de leur inclusion dans la totalité de l'étude sur plusieurs sites. Cette étude multicentrique sera conduite dans environ 2-20 cliniques vétérinaires pour animaux de compagnie des Flandres dont la réputation ou l'intérêt pour la médecine féline sont connus et qui ont la capacité d'effectuer cette étude clinique conformément au protocole. Au moins 40 chats en tout doivent être inclus pour la totalité des sites.

Les chats recrutés dans chaque site seront vaccinés par un médecin vétérinaire. Deux vaccinations au total seront administrées à chaque chat pendant la période de l'étude. Des observations de tolérance des chats vaccinés seront effectuées après chaque vaccination. Une observation finale sera effectuée par le vétérinaire deux semaines après la deuxième vaccination.

Activités de recherche/développement

Précédentes activités de développement

Tolérance chez l'animal cible

a. Vaccination

Plusieurs essais ont été conduits chez des chats âgés de sept à douze semaines au moment de la vaccination. Lors d'un essai type de tolérance ou d'efficacité, des animaux ont été vaccinés par voie intranasale avec une ou deux doses de vaccin. Le dernier schéma posologique a été de trois à quatre semaines entre les vaccinations. Les effets de la vaccination dans ces essais types sont

résumés dans le tableau 1. Lors d'une étude (tableau 1, lignes 1 & 2), la réponse des chats à la vaccination a été surveillée pendant 31 jours et comparée aux résultats cliniques d'animaux témoins. Lors des études d'efficacité (tableau 1, lignes 3 & 4), la réponse des chats après la primo-vaccination ou la vaccination de rappel a été surveillée pendant 14 jours. Des observations cliniques d'éternuements épisodiques ou d'écoulements nasaux séreux légers temporaires ou oculaires ont été faites chez les animaux vaccinés. Aucun signe clinique suggérant une rhinotrachéite virale féline (FVR) n'a été observé chez les animaux vaccinés. Les écoulements transitoires ont été attribués à la réplication initiale des herpesvirus atténués dans les tissus épithéliaux nasaux et oculaires. Ce profil de tolérance est cohérent avec d'autres vaccins intranasaux vivants modifiés et le vecteur FHV (suppression de la thymidine kinase [TK] sans insert de gènes FIV). Dans l'ensemble, les chats

- 1) ont toléré le vaccin,
- 2) sont restés actifs,
- 3) ont continué à manger et prendre du poids,
- 4) ont été présentés comme des animaux sains après la vaccination.

Tableau 1. Réponse des chats au vaccin rFHV-FIV*

ID de l'inoculum du virus	Dose ~	Âge (semaines)	Nombre de chats	Nombre de jours d'observation	Nombre de jours d'observation-chat†	Sains§	Signes cliniques de maladie¶	Fièvre clinique††	Hypothermie ‡‡	Signes transitoires †		
										Éternuements	Écoulements séreux nasaux	Écoulements séreux oculaires
rFHV-FIVenv	Maxi	7-8	10	31	310	310/310	0/310	1/280 §§	0/310	15/310	42/310	2/310
rFHV-FIVgag	Maxi	7-8	10	31	310	310/310	0/310	0/280 §§	0/310	8/310	17/310	3/310
rFHV-FIVenv + rFHV-FIVgag¶¶	Mini	7-8	35	14	490	490/490	0/490	0/490	0/490	23/490	2/490	8/490
rFHV-FIVenv + rFHV-FIVgag***	Mini	11-12	35	14	490	490/490	0/490	0/490	0/490	1/490	31/490	1/490

~ Maxi = dose utilisée au degré de dissémination maximal ; Mini= dose utilisée au degré de dissémination minimal.

* Aucune mortalité ni perte de poids n'a été observée chez aucun des chats inclus dans les études de tolérance ou d'efficacité.

† Des signes transitoires sont attendus après exposition intranasale à un virus de réplication vivant.

‡ Jours d'observation-chat = nombre de chats x jours d'observation

§ Sains = activité normale sans signe de maladie clinique.

¶ Les signes cliniques incluent : éternuements fréquents, fièvre, conjonctivite, écoulements oculaires et nasaux abondants et muco-purulents, dépression et anorexie.

†† Une température corporelle $\geq 39,5$ °C a été considérée comme étant une fièvre clinique. La température corporelle d'un chat a été de 39,5 °C pendant un jour.

‡‡ Une température corporelle $< 37,5$ °C a été considérée comme hypothermie.

§§ Les réponses n'ont été surveillées que pendant 28 jours.

¶¶ Les chats ont reçu une primo-vaccination avec les deux composants du vaccin associés dans un mélange 50/50.

*** Les chats ont reçu une vaccination de rappel avec les deux composants du vaccin associés dans un mélange 50/50.

b. Réversion vers la virulence

La méthode a nécessité la réversion des souches vaccinales au moyen d'au moins cinq passages successifs chez les chats. Des groupes distincts de chatons de 10 à 12 semaines ont été vaccinés par voie intranasale avec l'un ou l'autre des composants de la souche mère. Les composants des vaccins (rFHV-FIVenv et rFHV-FIVgag) ont été récupérés des chats premiers receveurs (premier passage) à un niveau autorisant l'inoculation intranasale de chats lors de réversions ultérieures. Les deux composants des vaccins se sont répliqués à des degrés similaires dans tous les passages ultérieurs (Tableau 2).

Tableau 2. Étude de récupération rFHV-FIV de la réversion vers la virulence : suspensions tissulaires groupées*

Réversion n° †	rFHV-FIVenv			rFHV-FIVgag		
	ID du chaton	Jour de nécropsie	Récupération de virus regroupés (TCID ₅₀ /ml)	ID du chaton	Jour de nécropsie	Récupération de virus regroupés (TCID ₅₀ /ml)
1	L225	5	10 ^{5,58}	L207	5	10 ^{4,83}
	L321			L253		
	L395			L319		
2	L397	5	10 ^{3,92}	M023	5	10 ^{4,92}
	L399			M025		
	L401			M027		
3	M029	5	10 ^{4,75}	M103	5	10 ^{5,10}
	M075			M127		
	M101			M131		
4	M163	5	10 ^{4,26}	M179	5	10 ^{4,30}
	M167			M183		
	M169			M185		
5	M187	5	10 ^{5,41}	M223	5	10 ^{4,41}
	M189			M225		
	M197			M227		

* Tous les chatons ont été inoculés par voie intranasale.

† Les chats en réversion 1 ont été inoculés avec un degré à une dissémination maxi du virus de la souche mère (MSV) rFHV-FIVenv ou rFHV-FIVgag MSV. Les chats en réversions 2 à 5 ont été inoculés avec une suspension regroupée de la précédente réversion.

ID du chaton : = identification du chaton

La stabilité de chaque composant du vaccin a été confirmée par amplification en chaîne par polymérase (ACP) et transfert de type Western de l'inoculum du virus initial et des virus récupérés de la cinquième réversion. Selon l'interprétation de ces données, les deux souches du vaccin sont capables de se répliquer dans l'oropharynx des chats vaccinés. En outre, l'absence de signes cliniques suggérant une FVR et le potentiel de réplication non modifié pendant cinq réversions ont confirmé qu'aucune souche n'a été capable de se réverser en un phénotype virulent.

c. Effet du surdosage

Des études de tolérance chez des animaux cibles ont été effectuées en administrant différents niveaux au degré de dissémination maximal, ou juste au-dessus, de rFHV-FIVenv MSV ou rFHV-FIVgag MSV chez des chatons sensibles. Les chatons inoculés ont été observés de 5 à 31 jours. Après l'inoculation, certains chatons ont présenté des éternuements épisodiques et des

écoulements séreux nasaux/oculaires légers transitoires. Aucun chaton n'a souffert d'écoulement nasal/oculaire significatif ou abondant pendant la période d'observation. Les données indiquent également clairement qu'aucun chaton n'a présenté de signe clinique de maladies félines systémiques. Les observations quotidiennes de plusieurs études de tolérance sur les animaux cibles ont été résumées et présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3. Profil de tolérance des souches mères rFHV-FIV chez les chats observés pendant la période post-inoculation*

ID de l'inoculum du virus	Dose ~	Âge (semaines)	Nombre de chats	Nombre de jours d'observation	Nombre de jours d'observation-chat†	Sains§	Signes cliniques de maladie¶	Fièvre clinique††	Hypothermie‡‡	Signes transitoires†		
										Éternuements	Écoulements séreux nasaux	Écoulements séreux oculaires
rFHV-FIVgag	Maxi	3-4	10	14	140	140/140	0/140	0/140	3/140	54/140	108/140	13/140
rFHV-FIVenv	Maxi	7-8	10	31	310	310/310	0/310	1/280§§	0/310	15/310	42/310	2/310
rFHV-FIVenv	Supérieure à maxi	11-12	3	5	15	15/15	0/15	0/15	0/15	2/15	0/15	0/15
rFHV-FIVgag	Supérieure à maxi	11-12	3	5	15	15/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15

~ Maxi= degré de dissémination maximal ; supérieure à maxi = environ 0,3 log au-dessus du degré de dissémination maximal

* Aucune mortalité ni perte de poids n'a été observée chez les chats inclus dans les études de tolérance.

† Des signes transitoires sont attendus après exposition intranasale à un virus de réplication vivant.

‡ Jours d'observation-chat = nombre de chats x jours d'observation

§ Sains = activité normale sans signe de maladie clinique.

¶ Les signes cliniques incluent : éternuements fréquents, fièvre, conjonctivite, écoulements oculaires et nasaux abondants et muco-purulents, dépression et anorexie.

†† Une température corporelle $\geq 39,5$ °C a été considérée comme étant une fièvre clinique. La température corporelle d'un chat a été de 39,5 °C pendant un jour.

‡‡ Une température corporelle $< 37,5$ °C a été considérée comme hypothermie. Une chatte nourricière a souffert d'hypothermie pendant trois jours.

§§ Les réponses relatives à la température n'ont été surveillées que pendant 28 jours.

Les données du tableau 4 et du tableau 5 montrent les profils de tolérance des souches mères rFHV-FIV chez les chats, observés respectivement pendant les cinq premiers jours ou les 14 jours de la période post-inoculation. Les écoulements séreux nasaux/oculaires légers transitoires observés chez certains des chatons inoculés ont été considérés comme une réponse immunitaire localisée attendue à un organisme vaccinal atténué vivant avec application intranasale.

Tableau 4. Profil de tolérance des souches mères rFHV-FIV chez les chats observés pendant les cinq premiers jours de la période post-inoculation*

ID de l'inoculum du virus	Dose ~	Âge (semaines)	Nombre de chats	Nombre de jours d'observation	Nombre de jours d'observation-chat ‡	Sains §	Signes cliniques de maladie ¶	Fièvre clinique ††	Hypothermie ‡‡	Signes transitoires †		
										Éternuements	Écoulements séreux nasaux	Écoulements séreux oculaires
rFHV-FIVgag	Maxi	3-4	10	5	50	50/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
rFHV-FIVenv	Maxi	7-8	10	5	50	50/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
rFHV-FIVenv	Supérieure à maxi	11-12	3	5	15	15/15	0/15	0/15	0/15	2/15	0/15	0/15
rFHV-FIVgag	Supérieure à maxi	11-12	3	5	15	15/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15

~ Maxi= degré de dissémination maximal ; supérieure à maxi = 0,3 log au-dessus du degré de dissémination maximal.

* Aucune mortalité ni perte de poids n'a été observée chez les chats inclus dans les études de tolérance.

† Des signes transitoires sont attendus après exposition intranasale à un virus de réplication vivant.

‡ Jours d'observation-chat = nombre de chats x jours d'observation.

§ Sains = activité normale sans signe de maladie clinique.

¶ Les signes cliniques incluent : éternuements fréquents, fièvre, conjonctivite, écoulements oculaires et nasaux abondants et muco-purulents, dépression et anorexie.

†† Une température corporelle $\geq 39,5$ °C a été considérée comme étant une fièvre clinique.

‡‡ Une température corporelle $< 37,5$ °C a été considérée comme hypothermie.

Tableau 5. Profil de tolérance des souches mères rFHV-FIV chez les chats observés pendant les quatorze premiers jours de la période post-inoculation*

ID de l'inoculum du virus	Dose ~	Âge (semaines)	Nombre de chats	Nombre de jours d'observation	Nombre de jours d'observation-chat ‡	Sains §	Signes cliniques de maladie ¶	Fièvre clinique ††	Hypothermie ‡‡	Signes transitoires †		
										Éternuements	Écoulements séreux nasaux	Écoulements séreux oculaires
rFHV-FIVgag	Maxi	3-4	10	14	140	137/140	0/50	0/50	3/140	54/140	108/140	13/140
rFHV-FIVenv	Maxi	7-8	10	14	140	140/140	0/50	0/50	0/50	6/140	16/140	1/140

~ Maxi= degré de dissémination maximal.

* Aucune mortalité ni perte de poids n'a été observée chez les chats inclus dans les études de tolérance.

† Des signes transitoires sont attendus après exposition intranasale à un virus de réplication vivant.

‡ Jours d'observation-chat = nombre de chats x jours d'observation

§ Sains = activité normale sans signe de maladie clinique.

¶ Les signes cliniques incluent : éternuements fréquents, fièvre, conjonctivite, écoulements oculaires et nasaux abondants et muco-purulents, dépression et anorexie.

†† Une température corporelle $\geq 39,5$ °C a été considérée comme étant une fièvre clinique.

‡‡ Une température corporelle $< 37,5$ °C a été considérée comme hypothermie. Une chatte nourricière a souffert d'hypothermie pendant trois jours.

d. Capacités de propagation/dissémination

La propagation oropharyngée des souches de vaccins a été surveillée quantitativement et qualitativement chez les chats au moyen d'une méthode de culture tissulaire qui peut détecter jusqu'à $10^{1.4}$ TCID₅₀ par écouvillon. Dans un ensemble d'études, des chatons sains de trois à cinq semaines, tétant, FHV négatifs, ont été vaccinés de façon intranasale avec une dose supérieure à la dose de dissémination prévue de l'un ou l'autre composant du vaccin et laissés avec des compagnons de portée non vaccinés sur leur mère pendant une période d'observation de deux semaines. Malgré l'absence attendue de signes cliniques, une propagation a été observée chez tous les vaccinés (20/20), généralement détectables en l'espace de un à quatre jours après la vaccination et se poursuivant pendant 9 à 14 jours. À la fin des études de 14 jours, 14 vaccinés sur 20 ne propageaient plus de contamination. Malgré le contact étroit et les habitudes de toilette mutuelle des chatons et leur mère, le virus n'a été détecté que chez 5 animaux sentinelles sur 10 et une chatte mère sur six. Les niveaux de récupération virale ont été minimes. Le faible niveau de propagation a été confirmé par les observations selon lesquelles seulement 2 animaux sentinelles sur 10 ont développé des réponses sériques spécifiques au FHV (1:3 et 1:6), et aucune séroconversion n'a été détectée chez les chattes mères (pour toutes < 1:2). Les données ont indiqué qu'une surdose chez les très jeunes chatons a conduit à une propagation limitée de faibles niveaux des souches vaccinales après vaccination intranasale. Ces données ont été conformes à de précédentes observations utilisant le vecteur vaccinal FHV ?TK.

Dans une deuxième série d'études, des chatons à l'âge minimal de vaccination recommandé ont été utilisés pour déterminer l'amplitude et la durée de la propagation dans un environnement où le mélange de nouveaux animaux sentinelles sensibles tous les sept jours a provoqué un stress social. Cette série d'expériences a été conçue pour déterminer le scénario le plus défavorable pour la propagation vaccinale chez un chaton stressé. Une fois encore, malgré l'absence de signes cliniques de maladie, la propagation a été observée chez tous les vaccinés (20/20), généralement détectables en l'espace de deux à quatre jours après vaccination. La quantité de propagation virale a été minimale avec la plupart des quantités détectables à la limite de détection, $10^{1.4}$ TCID₅₀/écouvillon. La majorité des animaux (16/20) n'a pas propagé de contamination après le jour 15 après vaccination (DPV 15), mais quelques animaux (1 à 3) ont présenté une propagation sporadique de faibles titres de virus après le mélange de nouveaux animaux sentinelles au DPV 14 ou DPV 21. L'incapacité de la propagation à faible titre à constituer une menace sérieuse de transmission chez ces animaux a été confirmée par l'incapacité à détecter le virus ou une séroconversion spécifique au FHV chez les animaux sentinelles. La probabilité la plus élevée de transmission à un animal sentinelle a été observée en cas de co-mélange intervenu pendant les sept premiers jours qui ont suivi la vaccination (2/6 lors du mélange au jour 0 ou 7 après vaccination). Une fois de plus, la propagation a été d'une durée limitée et de faible amplitude, n'induisant que de faibles titres d'anticorps neutralisant le FHV chez les animaux sentinelles (plage : 1:2 - 1:8).

Prises ensemble, les données de propagation/dissémination démontrent qu'il existe une propagation minimale des souches vaccinales dans les sécrétions oropharyngées après une administration intranasale chez des chatons qui tètent ou des chatons de l'âge cible exposés à des interactions sociales stressantes. Même à son maximum, la propagation est inefficace en termes d'infection de cohortes sensibles. Nous considérons les chatons nouveau-nés et les chattes mères

allaitant comme les meilleurs exemples de chats immuno-incompétents et immunosupprimés. Chez ces animaux, la tolérance au vaccin a été confirmée.

e. Tolérance chez les chattes gestantes

Le FHV est généralement associé à des complexes morbides du système respiratoire supérieur. En raison de la spécificité du tropisme cellulaire viral, on ignore s'il affecte directement d'autres tissus corporels, systèmes ou organites. Les seules autres complications potentielles (telles qu'infections généralisées, avortements, ...) associées à ce virus sont largement imputables à des invasions pathogènes secondaires et non directement au virus. En raison des taux relativement faibles de la transmission horizontale chez les chats vaccinés, il est possible que le virus vaccinal puisse toucher des chattes mères. La conséquence d'un tel événement est actuellement estimée limitée pour le développement du fœtus puisque le virus FHV ne cible pas spécifiquement le système reproducteur. Dans de récentes études conduites chez des chattes allaitant et des chatons nouveau-nés utilisant notre vaccin délété TK, le vaccin

1) n'a pas provoqué de pathologie chez aucun des chatons vaccinés et/ou chez aucune des mères allaitant sentinelles, 2) n'a pas été répandu à des niveaux suffisamment significatifs pour entraîner des séroconversions chez aucun des animaux sentinelles exposés.

Ainsi, la transmission horizontale et/ou verticale (le cas échéant) de ce virus vaccinal n'est pas considérée comme étant une préoccupation de sécurité pour les chats nouveau-nés, allaitant, immuno-incompétents et/ou gravides.

Connaissance et expérience tirées des précédentes activités de développement

Toutes les précédentes expérimentations décrites ci-dessus démontrent que le vaccin peut être administré en toute sécurité à des chats par voie intranasale. Les expériences montrent que le vaccin est sûr chez des chats dès le plus jeune âge (8 semaines) qui sera recommandé sur l'étiquetage. On a également démontré que les souches vaccinales n'opèrent pas de réversion vers la souche sauvage et ne deviennent pas virulentes après cinq passages chez le chat. On a aussi démontré que, pendant une courte période après vaccination, les chats répandaient les souches vaccinales et que les autres chats en contact rapproché avec les chats vaccinés, pouvaient devenir infectés. Ces chats n'ont pas non plus présenté de signe clinique associé aux souches vaccinales. Toutes ces expériences ont été conduites dans des conditions de confinement chez des chats dépourvus de pathogènes spécifiques (SPF). L'essai envisagé a pour objet d'étudier la tolérance du vaccin chez des chats non SPF dans des conditions réelles.

Activités futures

L'essai envisagé est la dernière étape dans le développement de ce vaccin. S'il est couronné de succès, toutes les données seront compilées et soumises aux autorités européennes en vue d'une autorisation de mise sur le marché complète.

Avantages

Au début du développement de ce vaccin, d'autres méthodes, par exemple avec un virus FIV inactivé, des sous-unités ont été testées mais sans succès. La seule méthode fructueuse a été

fondée sur le vaccin décrit dans la présente demande. Ce vaccin est destiné à la vaccination de chatons sains pour favoriser la prévention et/ou la réduction des charges virales plasmatiques FIV. Outre la réduction de la charge plasmatique FIV, ce produit favorise la réduction des signes cliniques associés au syndrome d'immunodéficience féline chez des chats vaccinés et favorise la réduction de la propagation du FIV à partir des chats vaccinés. En outre, ce vaccin favorise la prévention de la maladie provoquée par l'herpèsvirus félin.

Risques

Estimation du risque du vaccin FHV

Les évaluations des calculs de risques de l'utilisation de ce vaccin sont présentées dans le tableau 6. L'estimation a été effectuée selon la méthode décrite par Gay et Orr [1]. Chacune des trois sections de l'évaluation a fait l'objet d'une étude distincte. L'« appréciation II du degré de certitude » a été sélectionnée pour l'évaluation en l'absence de cas dans lequel l'évaluation de la probabilité a été moyenne ou élevée et l'appréciation des conséquences a aussi été moyenne ou élevée, ce qui aurait fait de l'« appréciation I du degré de certitude » l'échelle appropriée. Les justifications de chacune des appréciations sont résumées dans le Tableau des risques 7.

Tableau 6. Estimation du risque du vaccin contre la rhinotrachéite virale dans l'immunodéficience féline, vecteur herpèsvirus félin vivant

Risque pour :	Probabilité d'effet indésirable (PF, PM, ou PE)†	Appréciation II du degré de certitude (C, MC, ou I)‡	Appréciation des conséquences (CF, CM, ou CE)§	Appréciation II du degré de certitude (C, MC, ou I)‡	Caractérisation du risque*	Risque attendu*	Appréciation du risque*
Innocuité de la santé animale	PF	C	CF	C	PF•C•CF•C	1.000	F
Innocuité de la santé publique	PF	C	CF	C	PF•C•CF•C	1.000	F
Innocuité environnementale	PF	MC	CF	MC	PF•MC•CF•MC	0.5625	F
Plage totale (cas le moins favorable)	PF	MC	CF	MC	PF•MC•CF•MC	0.5625	F

* Valeur et appréciation des risques (respectivement tableaux 2 et 3) de Risk Analysis for Veterinary Biologics de l'USDA APHIS [1], pp. 11-12.

† PF = probabilité faible ; PM = probabilité moyenne ; PE = probabilité élevée

‡ C = certaine ; MC = modérément certaine ; I = incertaine

§ CF = conséquence faible ; CM = conséquence moyenne ; CE = conséquence élevée

Tableau 7 : justification pour les appréciations des risques

Risque pour :	Appréciation de la probabilité et motifs†	Appréciation des conséquences et motifs†
Innocuité de la santé animale	Faible	Faible
	aucune réaction indésirable n'a été observée chez les animaux vaccinés à la dose protectrice ou à la dose de situation réelle	l'exposition au vaccin produit une réponse immunitaire – propagation potentiellement moindre des types sauvages respectifs
	aucune preuve de réversion vers la virulence dans l'étude de réversion	probabilité extrêmement faible de maladie provoquée par le vaccin
	l'inactivation par suppression du gène de la thymidine kinase atténue les souches vaccinales	faible pathogénicité des souches vaccinales chez les animaux cibles
	le génotype des souches vaccinales réversées n'a pas varié, comme confirmé par ACP	les souches vaccinales sont génétiquement stables ; faible préoccupation de réversion de la virulence
	le phénotype ne varie pas dans les souches vaccinales récupérées chez les animaux vaccinés	les souches vaccinales sont stables du point de vue phénotypique
	réduction substantielle de la capacité à coloniser l'hôte de façon latente	animal cible peu susceptible de servir de réservoir
	absence de mortalité ou de morbidité en raison d'un surdosage, même chez les jeunes chatons	un surdosage accidentel n'affecte pas l'animal
	éventualité d'exposition d'animaux non cibles, mais le FHV est incapable de se répliquer chez des espèces non félinées	le vaccin n'est pas capable de se répliquer chez des espèces non félinées et n'est pas capable d'engendrer une maladie
Innocuité de la santé publique	Faible	Faible
	faible probabilité que des humains soient exposés à des concentrations élevées du vaccin	l'ingestion ou l'inhalation accidentelle ne provoque pas de réponse clinique virale spécifique ni de réponse immunitaire
	aucune pathogénicité du FHV ou des vecteurs FHV chez les humains	le FHV ne peut pas se répliquer chez les humains
	souches vaccinales peu susceptibles d'être maintenues chez ou répandues par les humains pendant de longues périodes	faible propension chez les humains à propager les souches vaccinales
Innocuité environnementale	Faible	Faible
	durée limitée de la propagation après vaccination	exposition limitée des souches vaccinales à l'environnement
	potentiel de réversion extrêmement faible	faible risque de réversion des souches vaccinales vers des types sauvages
	hôte/portée limités aux félinés	capacité réduite de se propager dans l'environnement
aucune preuve de survie plus grande des vaccins par rapport aux souches de type sauvage sur des surfaces, dans la litière des chatons et dans l'eau	les souches vaccinales ne présentent aucun avantage sur les types sauvages pour survivre dans l'environnement, limitant ainsi la distribution	

* Les appréciations des risques sont présentées dans le Tableau 6.

Evaluation des risques généraux

L'appréciation des risques généraux présentés par le vaccin a été établie comme étant faible. Par conséquent, il y a peu d'inquiétude à avoir pour ce qui est de la dissémination du vaccin dans l'environnement et l'approbation en vue d'une évaluation du vaccin dans des études réelles contrôlées et l'autorisation à la vente du produit, la distribution et l'utilisation chez les chats sont amplement justifiées.

Mesures de confinement, contrôle et surveillance

Contrôle du MGM et propagation génétique

La probabilité que les virus vaccinaux persistent dans l'environnement dépend du degré et de la durée de propagation depuis les animaux vaccinés, de la durée d'exposition des virus vaccinaux à l'environnement et des conditions de survie favorables ou non pour les virus vaccinés. Les virus vaccinaux, ainsi que d'autres herpèsvirus félines indigènes, peuvent initialement se trouver dans des sécrétions oro-naso-conjonctivales. L'exposition peut trouver son origine dans ces sources, ainsi que dans du vaccin répandu. Dans le cas du vaccin répandu, les alpha herpèsvirus ne sont pas particulièrement adaptés à une survie à long terme hors de l'hôte et les manipulations génétiques effectuées sur le vecteur FHV n'apporteraient pas de modification physique aux virus susceptibles d'augmenter leur durée ou leur survie dans l'environnement. En tant que tel, on considère peu probable que les souches vaccinales survivent mieux dans l'environnement que leurs souches sauvages parentes respectives.

Les évaluations de la survie des souches vaccinales et de la souche parent de type sauvage ont été étudiées au moyen d'une surface non poreuse, de litière pour chats et d'eau.

Surface non poreuse

Ce type de surface peut représenter l'équivalent d'un dessus de comptoir ou d'un sol d'une clinique vétérinaire sur lequel le vaccin pourrait être répandu. Afin de modéliser le scénario le moins favorable, un volume et une quantité de virus plus importants que ceux disponibles dans le produit final ont été utilisés (1 ml au lieu de 0,5 ml ; marqueur supérieur au degré de dissémination maximal du virus). En outre, on a supposé que ce type de virus répandu ne serait ni détecté ni nettoyé ni désinfecté. En bref, les virus ont été disposés de telle façon que des aliquots répliqués de 1 ml ont été placés dans des puits de plaques stériles 24 puits. Ces plaques ont été placées dans une hotte soufflante laminaire de biotolérance en fonctionnement. Cela signifie qu'avec le temps (24 à 48 heures) le matériel a été exposé à l'air et s'est desséché. À chaque point d'échantillonnage, le puits a été ajusté à un volume total de 1 ml (par ajout d'eau stérile si nécessaire) puis titré sur les cellules sensibles. Il y a eu peu de différence entre les courbes de viabilité pour l'une ou l'autre des souches vaccinales ou pour la souche parent de type sauvage. La viabilité des trois souches a diminué des titres initiaux avec des logs de 4,5 à 6 par 240 heures (10 jours). Ces données indiquent qu'un vaccin répandu perd rapidement de son infectivité à des températures et humidités types de laboratoire, même dans des situations dans lesquelles le liquide répandu n'a été ni nettoyé ni désinfecté. Les données montrent également que le FHV de type sauvage et le rFHV-FIV ont des taux de réduction de viabilité similaires.

Litière des chatons

Un autre lieu possible pour la propagation ou la contamination des virus est le bac à litière d'un chat. La litière des chatons est très absorbante et a tendance à contenir de grandes quantités de chaux (ce qui en augmente l'alcalinité). Pour cette raison, il semble peu probable que les virus resteraient longtemps infectieux. Pour confirmer cette hypothèse,

des échantillons de virus vaccinaux ou de FHV de type sauvage ont été mélangés avec un type courant de litière pour chats. Une dose infectieuse initiale importante (environ 10 fois plus que le degré de dissémination maximal) a été ajoutée à 100 g de litière pour chats et conservée dans un tube scellé à température ambiante. À chaque période de prélèvement, un aliquot de 10 g a été prélevé et traité pour la récupération du virus infectieux. Malgré des doses infectieuses initiales importantes, le virus infectieux n'a pas pu être récupéré au bout de 24 heures. En fait, il a été impossible de détecter les virus trois heures après le mélange.

La viabilité des trois souches a diminué dans les trois heures de 1,3 à 2,0 log, en dessous de la limite de détection. Ces données indiquent que si le vaccin est répandu sur de la litière pour chats, les virus deviennent rapidement indétectables. Ces données montrent également que le FHV de type sauvage et le FHV délété TK ont des taux similaires de réduction de la viabilité dans la litière pour chats.

Eau

Un autre lieu a été pris en compte pour la contamination, il s'agit du bol à eau des animaux. En conséquence, la viabilité des virus vaccinaux et du virus FHV parent de type sauvage a été surveillée et on a délibérément contaminé de l'eau du robinet. En bref, un échantillon d'eau du robinet a été stérilisé par filtration (0,22 μm), puis contaminé avec des quantités connues de virus. Les échantillons contaminés ont été conservés dans des tubes stériles scellés à température ambiante et analysés au moins quotidiennement pour en déterminer le titre infectieux. Les courbes de viabilité de tous les virus FHV dans de l'eau du robinet ont été similaires, quel que soit le point temporel de prélèvement. La viabilité des trois souches a diminué des titres initiaux à un point proche de la limite de détection de 5 logs par 140 heures (environ 6 jours). Cela semble indiquer que les virus vaccinaux ne doivent pas survivre pendant de longues périodes s'ils sont exposés à l'environnement normal du chat, au cabinet vétérinaire ou au foyer.

Ces études ont démontré que le retrait d'une portion du gène de la TK du FHV n'a pas modifié la stabilité environnementale du virus par comparaison à la souche FHV parent de type sauvage.

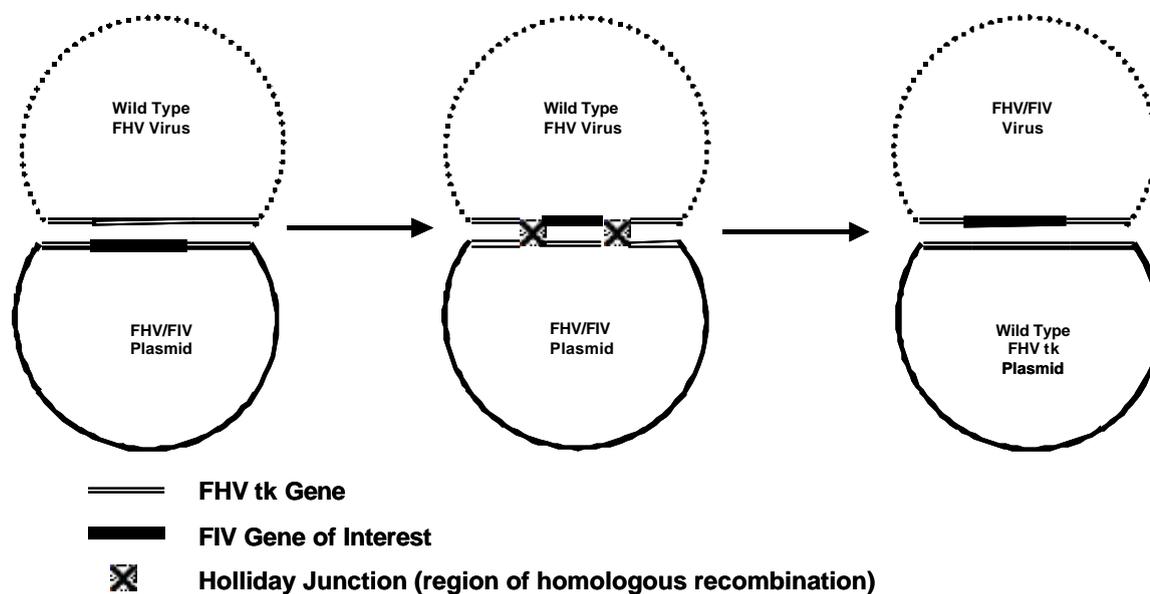
Risque de propagation des chats traités à d'autres chats.

Dans cet essai, seuls de jeunes chatons seront vaccinés approximativement à l'âge de 8 et 12 semaines. À cet âge, les jeunes chatons seront gardés à l'intérieur et ne pourront donc pas infecter d'autres chats extérieurs. S'il y a d'autres chats dans la même maison que le chat vacciné, ceux-ci seront inclus dans l'observation clinique pendant l'essai.

Stabilité génétique du MGM

Le vaccin est composé de deux vecteurs FHV avec une suppression du gène de la TK, conférant le phénotype TK négatif (? TK). Les vecteurs FHV atténués ont été générés par un processus de recombinaison homologue dans lequel les séquences TK flanquantes autour des cassettes d'expression du FIV agissent en tant que sites croisés de séquences homologues avec le génome FHV de type sauvage. Une représentation schématique de ces événements et le résultat sont présentés en Figure 1.

Figure 1. Recombinaison homologue entre le FHV de type sauvage et le vecteur plasmide FHVDTK/FIV



Virus FHV de type sauvage – Virus FHV de type sauvage – Virus FHV/FIV

Plasmide FHV/FIV - Plasmide FHV/FIV - Plasmide FHV tk de type sauvage

Gène de la TK FHV

Gène FIV d'intérêt

Jonction de Holliday (région de recombinaison homologue)

Pour confirmer la stabilité génétique, des constructions rFHV-FIVenv et rFHV-FIVgag ont transité successivement cinq fois chez des chats (Section b). Les virus récupérés sur les tissus oropharyngés après cinq passages et les inoculum originaux ont été analysés par ACP pour en démontrer la stabilité génétique. Les données ACP indiquent que les produits ACP générés à partir des amorces spécifiques à la suppression TK et les inserts génétiques FIVenv ou FIVgag sont restés intacts, correctement situés et stables par comparaison au rFHV-FIVenv ou rFHV-FIVgag avant le passage dans les chats.

Ces données corroborent la conclusion selon laquelle les suppressions de gène pour en atténuer la virulence dans les deux composants vaccinaux sont génétiquement stables. Il n'y a pas de mécanisme connu de génération spontanée d'une suppression dans le génome tel que la réversion spontanée d'une mutation ponctuelle ou d'une suppression à base unique. Toutefois, il est possible de réparer le gène de la TK par recombinaison homologue avec un FHV contenant un gène de la TK fonctionnel. Par conséquent, l'emploi de la même suppression dans les deux composants vaccinaux empêche la

survenue d'une recombinaison avec l'autre composant vaccinal tel que le gène de la TK serait fonctionnellement restauré.

Les alpha herpèsvirus sont connus pour être des virus « recombinogènes » avec des taux élevés de recombinaison tant *in vitro* qu'*in vivo*. Cette caractéristique est décrite en particulier pour le virus de l'herpes simplex (HSV) et le virus pseudo rabique (PRV ou virus de la maladie d'Aujeszky) dans la littérature. Si peu de preuves de la recombinaison entre des isolats de FHV *in vivo* ont été documentées, il existe une description de ce processus de recombinaison *in vitro* si différents virus sont utilisés pour co-infecter les mêmes cellules. La recombinaison *in vivo* entre différents isolats/souches a été mentionnée pour le PRV et le HSV.

L'homologie entre les gènes de la TK de l'herpèsvirus et les gènes de la TK de la cellule hôte n'existe pas et il y a peu d'homologie du FHV TK avec d'autres gènes de la TK de l'herpèsvirus connus. Les homologies en pourcentage entre les virus FHVΔTK3' et FHVΔTK5' d'autres virus sont respectivement présentées dans les tableaux 8 et 9.

Tableau 8 : Homologies en pourcentage du FHVΔTK3' avec d'autres gènes de la TK de l'herpèsvirus*

	FHVΔTK3'	Marek 1	PRV	Herpèsvirus canin	Herpèsvirus 2 bovin	Herpèsvirus équin	FHV ts
FHVΔTK3'	100	17	25	23	19	19	37
Marek 1		100	40	45	36	44	45
PRV			100	46	56	58	47
HV canin†				100	43	47	54
HV2 bovin					100	45	42
HV équin						100	53
FHV ts							100

* Les séquences de thymidine kinase ont fait l'objet de recherches et ont été extraites de bases de données publiques. Le module Align X du vecteur NTI 7, qui utilise l'algorithme Clustal W, a été utilisé pour effectuer un alignement multiple comparant ces séquences à la séquence connue de l'extrémité 3' de la région FHVΔTK qui reste dans les virus FHV/FIV. Les données de l'alignement multiple ont ensuite été utilisées pour générer des valeurs de similarité.

† HV = herpèsvirus

Tableau 9 : Homologies en pourcentage du FHVΔTK5' avec d'autres gènes de la TK de l'herpèsvirus*

	FHVΔTK5'	Marek 1	PRV	Herpèsvirus canin	Herpèsvirus2 bovin	Herpèsvirus équin	FHV ts
FHVΔTK5'	100	19	20	23	20	22	39
Marek 1		100	38	45	37	42	44
PRV			100	46	56	58	48
HV canin†				100	44	46	54
HV2 bovin					100	45	41
HV équin						100	54
FHV ts							100

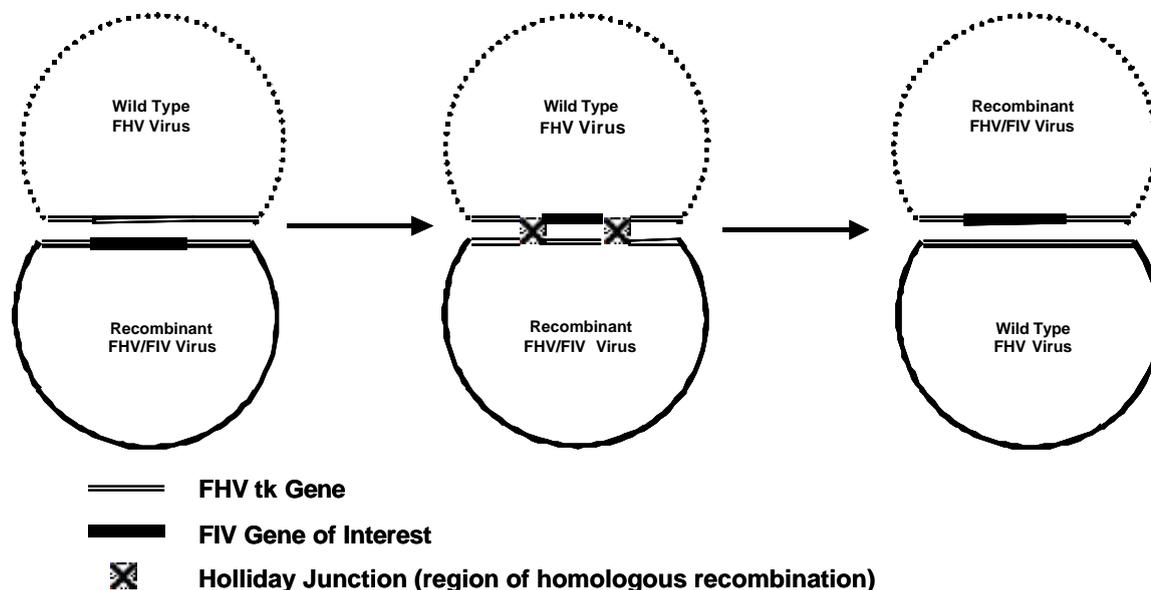
* Les séquences de thymidine kinase ont fait l'objet de recherches et ont été extraites de bases de données publiques. Le module Align X du vecteur NTI 7, qui utilise l'algorithme Clustal W, a été utilisé pour effectuer un alignement multiple comparant ces séquences à la séquence connue de l'extrémité 5' de la région FHVΔTK qui reste dans les virus FHV/FIV. Les données de l'alignement multiple ont ensuite été utilisées pour générer des valeurs de similarité.

† HV = herpèsvirus

Le faible degré d'homologie entre divers gènes de la TK d'herpèsvirus et les gènes cellulaires de la TK rend peu probable la restauration du gène FHV ? TK par d'autres herpèsvirus ou gènes cellulaires de la TK. Cela signifie que la principale méthode de

restauration du phénotype TK virulent serait la co-infection peu probable de la même cellule avec un FHV intact TK positif et un vecteur vaccinal. Dans ce cas hypothétique, une recombinaison homologue peut intervenir pour restaurer le phénotype TK positif de la souche vaccinale. Toutefois, ce faisant, cela générerait un phénotype TK négatif dans le donneur de type sauvage (se reporter à la Figure 2 pour une représentation schématique de la recombinaison homologue).

Figure 2. Recombinaison homologue entre le FHV de type sauvage et le virus FHVD TK/FIV



Virus FHV de type sauvage – Virus FHV de type sauvage – Virus FHV/FIV recombinant
 Virus FHV/FIV recombinant - Virus FHV/FIV recombinant - Virus FHV de type sauvage

Gène de la TK du FHV

Gène FIV d'intérêt

Jonction de Holliday (région de recombinaison homologue)

Le résultat net serait silencieux, puisque la restauration peu probable du phénotype TK positif se traduirait par un phénotype TK négatif réciproque en raison d'un virus avec la suppression de ?TK contenant la cassette d'expression de l'antigène FIV.

Les données présentées ci-dessus montrent que la suppression de ?TK et les inserts FIV associés sont stables. Les deux composants viraux ne peuvent pas restaurer mutuellement leur virulence. Alors qu'il est théoriquement possible qu'une co-infection avec un FHV de type sauvage restaure la virulence via une recombinaison homologue, le résultat net est que le virus de type sauvage gagnera le génotype ? TK (et par conséquent, le phénotype TK négatif) ainsi que la cassette d'expression du FIV (Figure 2).

Les informations fournies dans les précédents paragraphes démontrent qu'il existe peu de homologie entre les gènes de la TK des herpesvirus félins et d'autres sources non herpesvirus de gènes de la TK. En fait, il existe une homologie limitée entre les gènes de la TK des différents membres des alpha herpesvirus (tableau 8 et tableau 9). Une source possible de modèle homologue pour une recombinaison réussie avec les virus vaccinaux

rFHV-FIV est le gène de la TK homologue du FHV de type sauvage (Figure 2). Toutefois, il est peu probable que ce scénario se produise puisque, pour que la recombinaison réussisse, les virus doivent au moins co-infecter la même cellule, plus vraisemblablement au même moment et ne peut se produire que dans les cellules félines car le FHV ne se développe que dans celles-ci. Même en ignorant d'autres facteurs qui pourraient favoriser une recombinaison (par exemple, la nécessité d'avoir des quantités relativement égales de virus FHV et rFHV de type sauvage), le résultat net de la recombinaison entre un vaccin FHV-FIV TK négatif et un FHV de type sauvage serait qu'un FHV de type sauvage devienne un FHV-FIV TK négatif et que le virus vaccinal devienne un FHV normal. Ainsi, en agissant en tant que donneur du gène de la TK, le parent de type sauvage deviendra TK négatif en raison de l'inclusion du gène FIV même s'il remplace le gène FIV de la souche vaccinale par le gène de la TK de type sauvage. Ainsi, le risque calculé d'un tel événement peu probable est extrêmement faible, parce que la stoechiométrie de la réaction est telle qu'aucun phénotype de virus (TK positif ou TK négatif/FIV) n'augmentera ni ne diminuera au détriment ou à l'avantage de l'autre.

Destruction de la substance contenant le MGM

Les flacons vides et l'applicateur seront recueillis à chaque site d'étude par le Promoteur et seront détruits en interne au site de R&D du Promoteur conformément aux procédures internes relatives aux produits recombinants.

Exigences relatives à la formation

Le vétérinaire qui vaccinera les chats sera formé sur la vaccination des chats par voie intranasale. Il recevra également une formation sur la manipulation du vaccin recombinant et la décontamination de l'environnement de vaccination lors de tout déversement accidentel du vaccin.

Situations d'urgence

Malgré le risque négligeable relatif à l'utilisation du FIV Pfizer, un plan d'urgence est établi. En cas d'injection accidentelle aux humains, nous recommandons de prendre immédiatement contact avec un médecin et de lui montrer la notice de l'emballage ou l'étiquette. En cas de bris accidentel d'un flacon, la surface contaminée devra être désinfectée avec de l'eau de Javel.

En cas d'effet inattendu, 3 phases sont mises en œuvre :

-Phase d'alerte

Toute observation qui ne peut être associée aux réactions indésirables après vaccination normales (et léthargie passagère) doit être signalée à l'investigateur chirurgical vétérinaire et au superviseur de l'essai.

L'animal concerné sera gardé à l'intérieur par son propriétaire.

-Phase d'investigation

Des échantillons appropriés sont recueillis et envoyés au laboratoire pour isolation et identification du virus.

Un traitement pour l'animal est immédiatement prescrit par le chirurgien vétérinaire.

-Phase d'action

Le diagnostic est connu avant la fin de l'essai et l'effet n'est pas lié au vaccin :

L'investigateur commence à traiter l'animal concerné.

Le diagnostic est connu avant la fin de l'essai et l'effet est lié au vaccin :

Le recrutement des chats pour l'essai est arrêté. Les propriétaires des chats qui ont déjà été vaccinés avec le vaccin FIV Pfizer doivent conserver leurs chats à l'intérieur pour un suivi d'un mois.

La cause de l'effet n'est pas connue avant la fin de l'essai.

Si la cause de l'effet inattendu n'est pas établie à la fin de l'essai, une réaction indésirable liée au vaccin ne peut pas être écartée. Le suivi de tous les animaux inclus dans l'essai sera prolongé d'un mois après l'essai.

Autres mesures de confinement, contrôle et surveillance

Sans objet.

Responsabilités du notifiant

L'autorisation qui pourrait être donnée au notifiant par le ministre compétent stipule que le notifiant assume une responsabilité civile complète relative aux dégâts pouvant être causés, par la dissémination volontaire, à la santé des humains, des animaux et à l'environnement.

Inspection par les autorités publiques

Des inspecteurs sont chargés d'inspecter les essais pour s'assurer de l'observance des conditions spécifiées dans l'autorisation et d'étudier les éventuelles violations de celle-ci. En cas d'identification de mauvaise gestion ou de fraude, des sanctions spécifiques seront imposées.

Rapport d'activité

À la fin de l'essai, un rapport d'activité préparé par le notifiant doit être remis à l'autorité compétente. Ce rapport d'activité inclut au moins les données suivantes :

Le site et la période de la dissémination

La nature précise des MGM réellement disséminés

Les objectifs de l'essai

Les mesures prises pour éviter une dissémination involontaire de la substance transgénique

Le cas échéant, les mesures prises pour protéger le sujet (patient/animal) pendant l'administration du médicament de l'étude contenant le MGM

Le cas échéant, les mesures prises pour protéger les proches des patients traités

Les mesures prises pour protéger les travailleurs qui ont dû manipuler la substance contenant le MGM

La méthode utilisée pour la destruction de la substance non utilisée ou contaminée

Les résultats obtenus pendant l'essai

Une présentation de la surveillance du patient/animal pendant la propagation du MGM

Une présentation de la surveillance du MGM ou de l'ADN recombinant dans l'environnement.

Référence

[1] Gay CG, Orr RL. Risk analysis for veterinary biologics. Animal and Plant Health Inspection Service, USDA. 4 February 1994.

Glossaire

Produit obtenus par la méthode dite de modification génétique de l'ADN

Les produits obtenus par la méthode dite de modification génétique de l'ADN sont le résultat d'une modification génétique qui consiste à introduire, le plus souvent en utilisant comme vecteur un plasmide ou un virus, de l'ADN codant pour la substance souhaitée dans un microorganisme ou une lignée cellulaire convenable, où cet ADN est exprimé et traduit en protéine. La substance souhaitée est alors récupérée par extraction et purification. La cellule ou le microorganisme ne contenant pas encore le vecteur est appelé l'hôte et l'association stable des deux, utilisée pour la production, est appelée le système hôte-vecteur.

Vecteur/Receveur

Un microorganisme capable de répliquer (bactérie ou virus) au sein de la séquence(s) intéressée(s) sera insérée.

Vaccins utilisant des vecteurs (selon la Ph. Eur. Monographie 0062)

Les vaccins utilisant des vecteurs sont des préparations liquides ou cryodesséchées d'un ou de plusieurs microorganismes vivants (bactéries ou virus), non ou peu pathogènes, dans lesquels ont été insérés un ou plusieurs gènes exprimant des antigènes qui suscitent une réponse immunitaire protectrice vis-à-vis d'autres microorganismes.

Vaccins à vector vivants génétiquement modifiés

Les vaccins à vector vivant génétiquement modifiés sont des préparations de plus d'un type de bactéries ou virus. Une ou plusieurs séquences d'AND/ARN exprimant des antigènes étrangers ont été insérés dans ces organismes. Ces organismes possèdent généralement un phénotype non ou peu pathogène pour les espèces pour lesquelles le vaccin est destiné.

Contact

Si vous avez des commentaires sur le dossier public ou nos activités ou si vous souhaitez obtenir des informations supplémentaires sur la dissémination volontaire, veuillez prendre contact à l'adresse suivante.

Relations publiques Pfizer : Pfizer Ltd. Telephone No. +44 (0) 1304 616161