

Information sur la dissémination d'un virus recombiné canarypox-FeLV (vCP97) dans le cadre d'un essai terrain d'innocuité du vaccin RMB696

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

Cette information concerne la dissémination d'un virus recombiné canarypox-FeLV en tant que composant d'un vaccin félin associé (RMB 696).

A/ Le vCP97

Le vaccin contenant le vCP97 est un vaccin efficace dans la lutte contre les infections dues au virus de la leucose féline (FeLV), une des causes principales de mortalité non-accidentelle chez les chats.

Le FeLV induit une infection répandue chez les chats domestiques à travers le monde et provoque une mortalité et une morbidité significatives. Au Royaume Uni, par exemple, la prévalence de la virémie est de 1 à 5% chez les chats en bonne santé et de 20 % chez les chats malades (Hosie *et al.*, 1989). Le FeLV provoque une infection permanente caractérisée par une virémie persistante. Ces animaux virémiques sont une source d'infection pour les chats réceptifs en leur transmettant le virus à travers de la salive contaminée. Les maladies causées par le virus sont généralement graves et presque toujours mortelles. Des lymphomes, des leucémies myéloïdes, un déficit immunitaire et une anémie arégénérative sont souvent diagnostiqués chez les chats infectés par le FeLV. Ces maladies touchent le plus souvent les chats âgés de 2 à 4 ans. D'où une demande pressante pour combattre cette infection. Auparavant le seul moyen de lutter contre l'infection était d'identifier et d'isoler les chats virémiques de manière persistante qui sont la source de l'infection. Actuellement, on dispose de vaccins qui contribuent à limiter la dissémination du virus. Dans les pays européens il existe différents vaccins FeLV qui comprennent tous soit du virus inactivé soit des sous-unités recombinées. Ces vaccins ont obtenu un taux d'efficacité entre 70 et 100 % dans des conditions expérimentales (Sparkes, 1997), toutefois leur efficacité sur le terrain n'est pas bien connue. Des cas d'échecs de vaccination ont été observés, il est donc indispensable d'améliorer l'efficacité des vaccins. En particulier il faut que la protection soit démontrée sur le terrain. Une façon d'améliorer l'efficacité du vaccin serait d'utiliser un vaccin vivant atténué. Dans certains cas, un vaccin à virus vivant peut s'avérer plus avantageux qu'un vaccin à virus inactivé, en particulier en induisant un éventail plus large de réponses immunitaires. Toutefois, il est difficile d'imaginer qu'un vaccin FeLV atténué serait acceptable sur le terrain car il serait pratiquement impossible de démontrer son innocuité.

Le vCP97 est un virus recombiné canarypox-FeLV qui exprime les antigènes du FeLV impliqués dans la protection contre la leucose féline. Un des principaux avantages à utiliser des virus canarypox comme vecteur est leur infection abortive dans les cellules de mammifères : le virus ne se multiplie pas dans les chats et le vaccin ne peut donc pas disséminer à partir des animaux vaccinés. Bien que le vCP97 exprime l'antigène protecteur du FeLV, il ne se multiplie pas dans les chats. De plus, *in vivo*, cette expression entraîne une forte réaction immunitaire vis-à-vis des protéines FeLV, 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.

En conclusion, le vCP97 associé à la fois efficacité et innocuité et constitue ainsi un excellent vaccin contre les infections causées par le FeLV.

B/ Estimation des risques causés par le vCP97

L'idée d'utiliser un virus recombiné canarypox dans le développement d'un vaccin contre la leucose féline est basée sur l'expérience et sur la pratique de Merial en matière de vaccins à vecteurs vivants, ainsi que sur des exemples de vaccins à vecteur canarypox contre le HIV chez l'homme (Tartaglia, 1993).

Le vCP97 a déjà été utilisé dans d'importants essais terrain d'innocuité en France (deux disséminations) et en Belgique (une dissémination) dans le cadre d'un vaccin associé comportant le même recombiné. Aucun problème d'innocuité n'a été observé dans le cadre de cette dissémination du vCP97.

Le vCP97 est un recombiné basé sur un canarypox qui exprime les antigènes protecteurs FeLV. La souche parentale du virus canarypox est issue de la souche vaccinale atténuée utilisée pour la production de KANAPOX[®], un vaccin contre les infections 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 a été sélectionnée pour les raisons suivantes :

- elle ne se multiplie pas chez les mammifères, notamment les chats, elle 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,
- elle est stable génétiquement.

Le virus canarypox, en tant que vecteur, stimule parfaitement bien la réponse immunitaire à médiation cellulaire et est par conséquent le vecteur idéal pour protéger contre les rétrovirus y compris le FeLV. Seuls les immunogènes protecteurs du FeLV (*env* et *gag*) sont exprimés par le virus canarypox. Le vCP97 ne contient aucun des gènes responsables de la réplication ou de l'insertion du FeLV dans le génome cellulaire.

Le vCP97 a déjà été utilisé pour des études d'innocuité et d'efficacité en accord avec les réglementations en vigueur. De plus, l'innocuité du vCP97 a déjà été démontrée dans différentes espèces, y compris les canaris (l'hôte naturel et permissif), les poulets, les cobayes, les souris et les chats. L'innocuité et l'efficacité du vCP97 ont été parfaitement démontrées.

L'estimation du risque a été basée sur les analyses suivantes :

- 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 les propriétés biologiques des poxvirus et des rétrovirus, en utilisant si nécessaire les séquences nucléotidiques complètes des inserts et celles des régions d'insertion. L'estimation tient également compte des conditions d'utilisation du vaccin :

- le vCP est contenu dans des flacons monodoses scellés,
- l'administration est faite par voie intramusculaire par un vétérinaire.

Etant données les conditions d'utilisation du vaccin et en l'absence de multiplication et de propagation du vCP97 chez les chats, il n'y a pas de contact entre le virus recombiné et l'environnement dans des conditions normales de vaccination.

Le risque global est donc considéré comme négligeable.

C/ Objectifs et conditions de la présente dissémination

1/ Objectif de la dissémination

L'objectif de la présente dissémination est de confirmer l'innocuité du vaccin RMB696 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, déjà démontrée dans des études de laboratoire.

Le vaccin RMB696 est un vaccin félin associé contre la rhinotrachéite (inactivé), le calicivirus félin (inactivé), la panleucopénie féline (atténué) et la leucose féline (vCP97), qui sont les 4 principales maladies infectieuses chez le chat.

Le vaccin RMB696 est constitué d'un lyophilisat (qui contient les composants panleucopénie féline et leucose féline) à reconstituer dans un diluant huileux (qui contient les composants rhinotrachéite et calicivirus félin).

2/ Site de la dissémination

Les essais seront menés en Belgique sous le contrôle de Merial et de vétérinaires investigateurs. Ils seront menés dans différentes parties du pays (B-1740, B-2100, B-2170, B-2800, B-3001, B-4052, B-4100, B-4432, B-7100 et B-7500).

L'essai sera mené par des vétérinaires suivant un protocole écrit. Seuls des chats en bonne santé seront inclus. Les injections seront réalisées par un vétérinaire. Le propriétaire du chat sera informé de la participation de son chat et de la nature du vaccin. Son consentement éclairé est une condition d'inclusion du chat dans l'essai. Les chats vaccinés seront suivis pendant 2 semaines par leur propriétaire qui devra contacter le vétérinaire à la fin du suivi ou avant en cas de réaction anormale. Les flacons, seringues et aiguilles utilisés seront récupérés par Merial pour en assurer la destruction suivant une procédure validée.

3/ Suivi de la dissémination

Malgré le risque négligeable de dissémination lié à l'utilisation du virus vCP97, 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. Le risque n'est pas associé au composé recombiné (le même vecteur a déjà été utilisé chez l'homme dans des essais de phase I et II), mais principalement à l'adjuvant utilisé dans le vaccin associé. 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 chats pour l'essai est arrêtée. Il sera demandé aux propriétaires de chats 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.