

Adviesraad voor Bioveiligheid Conseil consultatif de Biosécurité

Réponse du Conseil consultatif de Biosécurité aux observations formulées pendant la consultation du public concernant la notification B/BE/18/BVW2 de l'Université d'Anvers, pour l'introduction volontaire dans l'environnement, à des fins de recherche et développement, d'organismes génétiquement modifiés autres que les plantes supérieures

Adopté le 10/08/2018
Ref. SC/1510/BAC/2018_0577

Contexte

La notification B/BE/18/BVW2 a été soumise en mai 2018 par l'Université d'Anvers à l'autorité compétente belge pour une demande de dissémination volontaire dans l'environnement, à des fins de recherche et développement, d'organismes génétiquement modifiés autres que les plantes supérieures, conformément au chapitre II de l'arrêté royal du 21 février 2005. La notification a été officiellement approuvée par l'autorité compétente (AC) le 9 mai 2018.

Conformément à l'article 17 de l'arrêté royal, l'AC a organisé une consultation du public pendant une période de 30 jours. À la suite de cette consultation, l'AC a transmis les observations du public au Conseil consultatif sur la biosécurité, parmi lesquelles un certain nombre d'observations pertinentes en matière de biosécurité.

Conformément à l'article 16§2 de l'arrêté royal, ces observations ont été prises en compte lors de la préparation de l'avis du Conseil consultatif de Biosécurité (référence BAC_2018_0578). La réponse à ces observations est donnée ci-dessous.

Les questions/observations du public qui ne sont pas pertinentes en matière de biosécurité (telles que les questions économiques ou éthiques) ne sont pas prises en compte par le Conseil de Biosécurité.

Observations du public considérées par le Conseil consultatif de Biosécurité

Question 1 - Pourquoi, lors de l'évaluation des risques pour l'environnement (ERE), le territoire national de la Belgique a-t-il été considéré comme environnement de dissémination potentiel le plus large (dossier technique, pages 33 et 36) ? Compte tenu de l'inclusion dans l'essai de volontaires vaccinés avec le VPI, il semble plausible que, outre des Belges, des Néerlandais et/ou des sujets volontaires d'autres Etats membres vaccinés avec le VPI, seront également inclus dans l'étude clinique. On ne sait pas exactement si des mesures (réalisables) et/ou des critères d'exclusion seront mis en œuvre pour minimiser le risque de mouvement transfrontière des volontaires qui excrètent encore le virus vaccinal, de sorte que l'introduction dans l'environnement des souches vaccinales est limitée au territoire national belge. Les participants seront-ils libres d'aller dans la zone « Bijbelgordel » néerlandaise ?

Les sites cliniques où seront administrés les deux vaccins candidats génétiquement modifiés sont situés sur le territoire belge. Conformément à l'arrêté royal du 21 février 2005, une notification a été déposée dans l'État membre où la dissémination de l'OGM dans l'environnement aura lieu. En indiquant la Belgique comme zone de dissémination potentielle la plus large, la procédure de notification du cadre réglementaire OGM a bien été prise en compte.

Il est compréhensible qu'un libellé comme celui de la page 26 du dossier technique (*"there are no large groups of susceptible individuals that could support circulation"*) n'ait pas été jugé adéquat dans le contexte de l'ERE. D'autre part, plusieurs éléments du dossier montrent que l'ERE tient compte de l'existence d'individus et de populations sensibles quelle que soit la localisation géographique (page 26 du dossier technique - *"ECDC highlights specific vulnerable groups that are under-vaccinated: the groups of highest concern for propagated outbreaks are orthodox Christian groups in the Netherlands and the large Roma populations in the south-eastern parts of the EU. For risk groups such as refugees and asylum seekers from polio endemic countries and travelers to such countries, guidelines have been formulated to ensure appropriate vaccination."*)

Sur base du dossier technique et de l'ERE, on peut supposer que les volontaires vaccinés avec le VPI seront recrutés à l'étranger. Suite aux préoccupations concernant le mouvement transfrontière des candidats vaccins GM contre la polio ("VPO2n" en abrégé), et en particulier la couverture vaccinale moindre dans la province de Zélande voisine d'Anvers, le notifiant a proposé dans sa réponse un certain nombre de critères d'inclusion et d'instructions supplémentaires dans le but de réduire encore l'exposition des populations sensibles aux Pays-Bas. Il y aura une coopération avec l'ambassade néerlandaise à Bruxelles pour recruter des volontaires néerlandais qui vivent en Belgique. Il y aura également une coopération avec les membres de Rotary Clubs en Belgique dont une proportion élevée sont de nationalité néerlandaise, et qui peuvent favoriser l'engagement et la motivation nécessaires pour suivre strictement les instructions. Des instructions supplémentaires (voir en annexe de l'avis du Conseil de Biosécurité) prévoient que les volontaires seront invités à ne pas se rendre aux Pays-Bas, notamment dans la zone "Bijbelgordel", pendant une période de trois mois après l'administration de la première dose. On leur demandera également de ne pas être en contact avec des membres de leurs familles provenant de régions où la couverture vaccinale est moindre.

Question 2 - On ne discute pas clairement de la probabilité d'un scénario de propagation du virus vaccinal aux populations sensibles aux Pays-Bas et dans d'autres pays, et des effets possibles (différés ou non) liés à cette propagation, et comment cela pourrait être efficacement évité.

Le dossier indique qu'il existe aux Pays-Bas une population sensible susceptible de contribuer à la circulation du virus vaccinal (dossier technique page 39 et ERE page 20). En outre, sur la base d'informations complémentaires, le notifiant résume les scénarios possibles et leur probabilité en tenant compte des éléments suivants pour les deux candidats VPO2n : la possibilité de multiplication après administration, la possibilité de réversion à des souches plus virulentes, la possibilité d'excrétion des candidats VPO2n ou de leurs révertants, le taux de survie après excrétion des candidats VPO2n ou de leurs révertants, l'exposition (dans le cadre de l'essai clinique) non désirée de personnes aux VPO2n ou leurs révertants et l'effet sur la santé de ces personnes. On peut en conclure que la possibilité, si elle existe, d'un impact négatif sur la santé résulterait de l'infection d'une personne vaccinée de manière inefficace, par un révertant du candidat vaccin VPO2n administré. Compte tenu de l'ensemble des données du dossier technique, de l'ERE, des critères d'exclusion/inclusion ainsi que des instructions

auxquelles les participants sélectionnés pour l'essai doivent satisfaire, on peut raisonnablement supposer que cette possibilité est négligeable.

Commentaire 1 - Aux pages 9 et 10 de l'ERE, les excréctions à long terme (> 2 mois) ne sont pas rapportées alors qu'elles ont été observées dans le premier essai clinique (phase 1) avec les candidats vaccins nOPV2.

À la page 34 du dossier technique, il est indiqué que la plus longue période d'excrétion fécale dans l'essai clinique de phase 1 était de 89 jours.

Commentaire 2 - Le notifiant indique que les prélèvements nasopharyngés (prélèvement par écouvillonnage), pris à différents moments, ont tous été jugés négatifs pour tous les participants à l'essai clinique de phase 1. Ces résultats sont basés sur un petit groupe de participants (2 x 15 personnes). Si l'excrétion nasopharyngée se produit chez 5 à 10% des participants infectés, on peut s'attendre à ce que la sécrétion nasopharyngée survienne dans un groupe d'étude plus important.

Le notifiant a inclus les observations de l'essai clinique de phase 1 qui comprenait un nombre limité de participants en raison du fait qu'il s'agissait du premier essai clinique chez l'homme. Pour l'essai prévu avec 332 participants en bonne santé, la possibilité que certaines excréctions nasopharyngées soient jugées positives pour l'excrétion du VPO2n n'est pas exclue. Les données de la littérature scientifique, également mentionnées dans le dossier, indiquent qu'un peu moins de 5% des enfants sécrètent du virus par l'oropharynx lorsque le VPO Sabin a été administré à des personnes ayant reçu trois doses ou plus de VPO (Fine & Carneiro, 1999, *Am J Epidemiol.* 150(10):1001-21).

Question 3 - Les entérovirus du groupe C, parmi lesquels les poliovirus et les vaccins dérivés du VPO2 et du candidat VPO2n, peuvent subir une recombinaison suite à une co-infection. Suite à la recombinaison, la possibilité existe de générer des virus dérivés avec d'autres propriétés, telles qu'une atténuation réduite des candidats vaccins VPO2n. Quelle surveillance a été effectuée, combien d'échantillons ont été examinés et quels tests ont été effectués pour confirmer l'indication d'une absence de circulation des entérovirus de type C en Belgique ?

Les données associées à la surveillance des entérovirus du groupe C proviennent du Centre National de Référence pour les entérovirus, Institut Rega, KULeuven, Belgique. Chaque année, une moyenne de 250 échantillons de liquide céphalorachidien et de selles sont réceptionnés parmi lesquels une centaine sont soumis à un génotypage entéroviral en utilisant le séquençage VP1 et le séquençage de régions non codantes (Thoelen *et al.*, 2003, *J Med Virol.* 70(3):420-9). En Belgique, ce sont principalement les génotypes de l'entérovirus B, mais aussi du rhinovirus C et du rhinovirus, qui ont été identifiés, mais pas les entérovirus du groupe C. L'utilisation de techniques de séquençage de nouvelle génération a permis au laboratoire d'identifier des recombinants non caractérisés, comme cela a été récemment le cas dans le contexte d'une épidémie d'entérovirus dans une porcherie (Conceição-Neto *et al.*, 2017, *Virus Evolution*, 3(2):vex024. doi: 10.1093/ve/vex024). Bien que la génération de virus recombinants pourrait être identifiée, il faut toutefois noter que les modifications génétiques induites délibérément chez les candidats VPO2n visent à supprimer la recombinaison (candidat 1) ou à ne

permettre que la génération de virus recombinants qui auraient encore un meilleur profil atténué que le Sabin VPO2 via une dé-optimisation des codons (candidat 2).

Commentaire 3 - Comme il n'est pas nécessaire d'avoir des concentrations élevées dans les eaux de surface pour avoir des risques d'infection PV en nageant (Duizer *et al.*, 2016.), il faut souligner que ces risques sont souvent sous-estimés.

Duizer *et al.*, 2016 (Euro Surveill. 21(11):30169. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.11.30169>) décrivent une évaluation théorique des risques, notamment pour l'infection lors de la nage dans les cours d'eau belges, dans une période de 10 à 20 jours après une libération indésirée et présumée de $\approx 10^{13}$ CCID₅₀ poliovirus de type 3 infectieux de type sauvage dans le système d'égouttage. Il faut analyser de manière critique dans quelle mesure les risques associés à ce dernier scénario informent sur les risques liés à la dissémination attendue dans l'espace et dans le temps du VPO2n et des variants génétiques possibles parce que i) la dose infectieuse pour le VPO2 Sabin est 2 à 3 logs supérieure à celle du poliovirus de type sauvage, et ii) la quantité totale d'introduction du VPO2n dans l'environnement est estimée à $1,5 \times 10^9$ DICC₅₀ dans le cas hautement improbable où tous les participants secrèteraient la dose complète administrée en même temps et au même endroit après chaque dose.

Commentaire 4 - A la page 43 de l'ERE, la probabilité qu'une transmission se produise lors de contacts étroits entre les participants, en supposant que chaque excrétion conduise à une transmission, est jugée faible. Avec un Ro pour la polio de 5-7, une probabilité de transmission de niveau intermédiaire/modérée semble plus réaliste.

Sur la base des données sur la transmission du VPO2 Sabin, et si les mesures de gestion des risques proposées n'étaient pas respectées dans le cadre de l'essai planifié, on peut supposer en effet qu'il existe une probabilité de transmission intermédiaire à modérée entre les volontaires sains et leurs proches contacts. Cependant, cela ne change pas l'évaluation générale selon laquelle les risques pour les proches contacts, dans les conditions d'exécution de l'essai, sont négligeables.

Question 4 - Des révertants ont-ils été observés dans les derniers échantillons (après le jour 80) des excréments à long terme du premier essai clinique ? L'absence de cette information est une préoccupation importante.

Comme indiqué à la page 28 du dossier technique, des études de séquençage en profondeur ont été réalisées sur des échantillons répondant à des critères prédéterminés afin de détecter de manière fiable des différences dans la séquence. Le dernier échantillon positif de polio de type 2 trouvé chez un participant ayant un CCID₅₀ supérieur à la valeur seuil de 4,00 log₁₀ DICC₅₀ par gramme de selles a été défini comme « exploratory endpoint sample » ou « EES ». Pour le premier candidat VPO2n, les 15 échantillons ont été analysés (du jour 2 au jour 56 après la vaccination), pour le second candidat six échantillons ont répondu aux critères EES (du jour 2 au jour 28 après la vaccination). Alors que pour le premier candidat VPO2n l'excrétion a été démontrée jusqu'au jour 89 après la vaccination chez l'un des participants, il a été déterminé sur la base du titrage que seuls les échantillons jusqu'au jour 56 suivant la vaccination répondaient aux critères EES proposés.

Les données de la page 28 du dossier technique fournissent un résumé pertinent des données confidentielles supplémentaires fournies par le notifiant dans le cadre d'études de stabilité génétique (« deep sequencing »). Des variants génétiques ont été observés, comme on peut s'y attendre pour les virus à ARN, et les analyses indiquent une inversion du site d'atténuation secondaire situé dans VP1 (VP1-143) mais aucun des échantillons analysés n'a montré de réversion dans le domaine V. Une réversion dans le domaine V est considérée comme le premier et le plus important facteur de perte d'atténuation (restauration de la virulence) observé avec le OPV2 Sabin (Stern *et al.*, 2017). Dans cet article récent, il est suggéré qu'une augmentation du « fitness » des variants génétiques du VPO2 suit souvent la même voie évolutive : A481G (domaine V) suivi par VP1-143X puis U398C (domaine IV).