

**INFORMATIONS POUR LE PUBLIC**

Université d'Anvers

Étude de phase 2 multicentrique, contrôlée par placebo, randomisée et en double aveugle visant à évaluer la sûreté et l'immunogénicité de deux nouveaux candidats vaccins antipoliomyélitiques oraux, vivants atténués de sérotype 2, chez les adultes et adolescents sains ayant précédemment reçu un vaccin antipoliomyélitique oral (VPO) ou un vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI), en comparaison avec un placebo ou avec des témoins historiques ayant reçu le vaccin VPO2 Sabin.

Numéro de notification européen
[B/BE/18/BVW2]

La dissémination d'organismes génétiquement modifiés (OGM) dans l'environnement est strictement réglementée à l'échelon européen par la directive 2001/18/CE du 12 mars 2001 abrogeant la directive 90/220/CEE et au niveau belge par un nouvel arrêté royal « réglementant la dissémination volontaire dans l'environnement ainsi que la mise sur le marché d'organismes génétiquement modifiés ou de produits en contenant », abrogeant l'arrêté royal du 18 décembre 1998. La procédure de transposition est toujours en cours en ce moment.

Afin de garantir l'utilisation sécuritaire des OGM, les dispositions de l'arrêté royal ci-dessus stipulent que la dissémination des OGM à des fins expérimentales est interdite sans autorisation préalable du ministre compétent. La décision se base sur une évaluation complète de la biosûreté de la dissémination prévue, réalisée par le Conseil consultatif de Biosécurité qui se compose de différents comités scientifiques regroupant des experts indépendants issus d'universités belges et d'institutions gouvernementales.

Afin d'obtenir l'autorisation nécessaire du ministre compétent, le centre de recherches Université d'Anvers a soumis un dossier de demande auprès de l'autorité compétente. Sur la base de l'avis du Conseil de Biosécurité, le ministre compétent peut accorder au centre de recherches Université d'Anvers l'autorisation de réaliser des expérimentations avec deux nouveaux candidats vaccins antipoliomyélitiques oraux, de type 2, comme stipulé dans la demande B/BE/18/BVW2.

La dissémination aura lieu sur 2 sites de recherches situés en Flandre, dans la (les) municipalité(s) de l'Université d'Anvers, campus Drie Eiken, et de l'Hôpital universitaire de Gand. Elle devrait débuter au T3 / T4 2018 et s'achever au T2 2019.

TABLE DES MATIÈRES

Informations générales :.....	2
Description d'un micro-organisme génétiquement modifié (MGM).....	2
Type et but de l'essai envisagé	4
Activités de recherche et développement	4
Précédentes activités de développement.....	4
Connaissances et expérience acquises lors des précédentes activités de développement	5
Futures activités	6
Avantages.....	6
Risques.....	6
Mesures de confinement, de contrôle et de suivi.....	7
Contrôle des MGM et diffusion du gène	7
Stabilité génétique des MGM	8
Destruction du matériel contenant des MGM.....	8
Exigences en termes de formation	8
Situations d'urgence.....	9
Autres mesures de confinement, de contrôle et de suivi.....	9
Responsabilités de l'auteur de la notification	9
Inspection par les autorités publiques	9
Rapport d'activité.....	9
Références.....	9
Glossaire	10
Contact	11

INFORMATIONS GÉNÉRALES :

DESCRIPTION DU MICRO-ORGANISME GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉ (MGM)

Introduction

La poliomyélite (également appelée polio) est une maladie virale très contagieuse causée par l'un des trois types de poliovirus. Des infections peuvent entraîner une paralysie à vie et, dans certains cas, le décès. La plupart des infections liées au virus de la poliomyélite ne s'accompagnent d'aucun symptôme, et seule une personne infectée sur 200–300 développera la forme paralysante grave de la maladie. Les personnes infectées par la polio continuent d'éliminer le virus de la poliomyélite dans leurs selles pendant plusieurs semaines, un phénomène que l'on appelle « shedding ». La polio se transmet principalement par l'ingestion (à travers la bouche) d'aliments et d'eau contaminés par des particules fécales positives à la polio. On parle de transmission féco-orale. Elle peut également se transmettre par la salive.

Il est possible de prévenir efficacement la polio grâce à l'administration d'un vaccin antipoliomyélitique. Les campagnes de vaccination internationales contre la polio se sont avérées très fructueuses : elles ont réduit le nombre de cas de polio de 99,9 % depuis 1988. Le type 2

sauvage a été totalement éliminé. Le type 1 circule actuellement dans trois pays : l'Afghanistan, le Pakistan et le Nigéria.

Le cas le plus récent de polio signalé en Belgique remonte à 1999. En 2002, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a déclaré que la poliomyélite avait disparu de la région européenne grâce aux campagnes de vaccination efficaces. Toutes les préparations sont en cours pour éliminer la polio à travers le monde. L'essai clinique actuel s'inscrit dans ce plan d'élimination.

Il existe deux types de vaccins antipoliomyélitiques: le vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI), administré par injection intramusculaire (dans le muscle), et le vaccin antipoliomyélitique oral vivant atténué (VPO Sabin), administré sous la forme de gouttes dans la bouche.

Le virus atténué du VPO Sabin peut subir certaines modifications dans les intestins de la personne vaccinée, ce qui peut entraîner l'apparition du virus sous une forme plus forte. Ces virus modifiés ou mutants peuvent entraîner une grave paralysie chez les personnes vaccinées et éventuellement chez des personnes non vaccinées avec lesquelles elles entrent en contact. Cette paralysie, appelée poliomyélite paralytique associée au vaccin (PPAV), survient chez 4,7 nourrissons sur 1 million recevant le VPO Sabin, généralement après l'administration de la première dose (Alexander et al., 2004).

Au cours des dernières décennies, tous les pays de l'UE sont passés du vaccin VPO Sabin au VPI afin d'éviter le risque de poliomyélite paralytique associée au vaccin. En Belgique, le vaccin antipoliomyélitique oral a été utilisé jusqu'en 2000. Jusqu'au début de l'année 2016, le VPO trivalent, qui contient le virus de la poliomyélite de types 1, 2 et 3 (VPOt Sabin), était utilisé dans la plupart des pays en développement, car il fonctionnait bien et était facile et peu onéreux à administrer. Le VPOt Sabin était aussi extrêmement efficace pour interrompre la propagation du virus en cas d'épidémie.

Dans le cadre de l'élimination de la polio dans le monde, chaque pays passera finalement d'un programme de vaccination par VPO Sabin à un programme de vaccination par VPI, bien que cela prend encore plusieurs années et si cela s'effectue par étapes.

Comme première étape, un changement mondial (plus précisément, dans plus de 150 pays en développement) a eu lieu en avril 2016 du VPOt Sabin (contenant les types 1, 2 et 3) à un VPO bivalent, contenant uniquement les types 1 et 3 (VPOb Sabin). Le virus de la poliomyélite de type 2 sauvage n'est plus en circulation depuis près de 20 ans; le dernier cas a été identifié en 1999. Néanmoins, le virus de la poliomyélite de type 2 du vaccin a été principalement responsable de la circulation de souches mutantes. Le passage du VPOt au VPOb et au VPI réduira donc le risque de polio causée par des souches vaccinales mutantes. A présent, seuls les vaccins VPO Sabin contenant les types 1 et 3 sont utilisés systématiquement dans ces pays. L'OMS a accès à un approvisionnement en VPO2 Sabin, car le virus de la poliomyélite de type 2 dérivé du vaccin circule dans certaines régions du monde, étant à l'origine de foyers de la maladie. Citons par exemple ce qui se passe en Syrie, où l'OMS a entamé une campagne de vaccination en raison de l'apparition d'un foyer de poliovirus type 2 dérivé du vaccin.

Afin de lutter contre ces foyers de polio résultant de mutations du VPO2 Sabin, deux nouveaux candidats vaccins VPO2 (VPO2n) conçus pour être moins susceptibles de muter vers une forme pouvant causer la PPAV sont en cours de développement.

Description du MGM

Les candidats vaccins VPO2n sont dérivés du VPO2 Sabin qui était utilisé dans les programmes de vaccination par VPOt jusqu'en avril 2016. Le VPO2 Sabin contient une souche atténuée ou affaiblie du poliovirus. Le génome des candidats vaccins VPO2n présente des changements destinés à les rendre plus stables que le VPO2 Sabin. Ils sont conçus pour être moins susceptibles de changer après leur administration à des humains, et par conséquent moins susceptibles de provoquer la PPAV. Alors que l'atténuation du VPO2 Sabin se base sur deux mutations nucléotidiques uniques, chacun des deux candidats vaccins VPO2n contient davantage de modifications de la séquence génétique, ce qui réduit le risque de transformation du virus en une forme dangereuse lors de sa réplication dans les intestins. Ces modifications de la séquence n'impliquent pas l'incorporation d'informations génétiques provenant d'autres organismes. Ces modifications n'induisent pas non plus l'expression de nouvelles fonctions.

TYPE ET OBJECTIF DE L'ESSAI ENVISAGÉ

L'essai clinique proposé évaluera la manière dont 332 volontaires sains, âgés entre 15 et 50 ans, réagiront lorsqu'ils recevront l'un des deux nouveaux candidats vaccins. Seront sélectionnés les volontaires ayant déjà été vaccinés contre la polio dans leur passé: deux cents volontaires recevront le vaccin VPO trivalent et 132 recevront le vaccin VPI. Cet essai évaluera la sûreté des candidats vaccins et la manière dont le système immunitaire des volontaires répond aux candidats vaccins. Les investigateurs prélèveront des échantillons de sang et demanderont aux volontaires de fournir des échantillons de selles afin de déterminer la manière dont leur organisme a répondu aux vaccins. En outre, les volontaires seront examinés par les investigateurs afin de documenter à quel point les vaccins ont été tolérés. Le « shedding » (excrétion) des candidats vaccins chez les sujets vaccinés sera également évalué.

Ces deux candidats vaccins VPO2n ont déjà été étudiés dans un essai de phase 1 antérieur à l'Université d'Anvers réalisé dans des conditions maîtrisées. Les données provenant de cet essai ont confirmé une réponse immunitaire nette aux deux candidats vaccins, l'absence d'effets indésirables graves et une excrétion fécale à laquelle on peut généralement s'attendre chez des personnes ayant des antécédents de vaccination uniquement par le VPI. (Voir la section intitulée « Connaissances et expérience »). Compte tenu de cela, l'essai clinique proposé sera réalisé en consultation ambulatoire. Tous les volontaires se rendront au centre de vaccination pour y être examinés au moins 5 fois sur une période de 6 semaines.

ACTIVITÉS DE RECHERCHE / DÉVELOPPEMENT

ACTIVITÉS DE DÉVELOPPEMENT ANTÉRIEURES

Une série d'expériences réalisées par plusieurs laboratoires à l'aide de souris et de singes ont suggéré que les candidats vaccins sont au moins aussi sûrs que le VPO Sabin de type 2. En outre, un essai clinique de phase 1 mené auprès de sujets sains ayant reçu le VPI dans le passé a été réalisé. Vous trouverez davantage d'informations sur cet essai à la section suivante.

CONNAISSANCES ET EXPÉRIENCE ACQUISES LORS DES ACTIVITÉS DE DÉVELOPPEMENT ANTÉRIEURES

Le premier essai utilisant ces deux candidats vaccins a été réalisé à l'Université d'Anvers en 2017. Deux groupes de 15 volontaires sains ont accepté de participer à l'étude. Chaque groupe est resté au centre de quarantaine dans lequel l'essai clinique était réalisé pendant environ 28 à 35 jours après l'administration des vaccins à l'étude, avec un suivi téléphonique au jour 42; des visites de suivi intermittentes supplémentaires au centre de vaccination au cours des quelques semaines suivantes ont été organisées pour les volontaires aussi longtemps que leurs selles s'avéraient positives pour les candidats vaccins. Les 15 participants d'un groupe ont reçu un candidat vaccin et l'autre groupe de 15 a reçu l'autre candidat vaccin (candidats vaccins 1 ou 2).

La sûreté de chaque vaccin candidat a été évaluée en surveillant chacun des volontaires pendant leur séjour au centre et pendant plusieurs semaines après la sortie du centre. Les évaluations de la sûreté comprenaient l'estimation de la maladie clinique et le contrôle des tests sanguins afin de détecter toute anomalie. Un groupe d'experts indépendant a surveillé les informations relatives à la sûreté de l'étude. Outre les tests sanguins de sûreté, quelques échantillons sanguins ont été prélevés avant et 4 semaines après la vaccination afin d'étudier la manière dont le système immunitaire des volontaires répondait au vaccin. En outre, chaque volontaire a été invité à fournir des échantillons de selles quotidiens qui ont été testés afin de détecter l'éventuelle présence du virus du vaccin candidat. Ce test a été réalisé jusqu'à ce qu'il n'y ait plus aucune preuve que le volontaire excrète le virus du vaccin dans 3 échantillons de selles consécutifs.

Tous les volontaires ont terminé l'étude. En général, les deux candidats vaccins ont été bien tolérés. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé et aucune maladie grave imputable aux candidats vaccins n'a été enregistrée. La plupart des problèmes de santé signalés au cours de l'étude étaient généralement légers et temporaires.

Les tests sanguins visant à déterminer si les candidats vaccins ont entraîné la réponse protectrice souhaitée contre le poliovirus ont indiqué l'induction de réponses probablement protectrices. La plupart des volontaires ont démontré une réponse immunitaire nette aux deux candidats vaccins.

Les échantillons de selles de la plupart des volontaires se sont avérés positifs pour les candidats vaccins. Ces observations étaient attendues sur la base de l'expérience acquise avec le VPO2 Sabin dont ces candidats sont dérivés. La présence du virus du vaccin a été observée légèrement davantage pour le vaccin candidat 1 que pour le 2. La plupart des volontaires n'ont pas présenté de preuve de présence du virus du vaccin après plus d'un mois. Certains volontaires présentaient une excrétion prolongée du virus du vaccin dans les selles, la période la plus longue étant de presque 3 mois pour le vaccin candidat 1 et d'à peine plus d'un mois et demi pour le vaccin candidat 2. Aucun des volontaires n'a démontré de maladie associée à une durée d'excrétion prolongée du virus du vaccin. Des virus de vaccins candidats isolés à partir d'échantillons de selles d'une partie des volontaires ont été testés chez les souris sensibles à la paralysie causée par la polio, afin de déterminer s'ils avaient changé après leur reproduction dans l'intestin. Aucun changement quant à la capacité de paralyser les souris n'a été détecté dans aucun de ces échantillons. La méthode utilisée pour tester la susceptibilité à la paralysie a été conçue pour détecter facilement les changements qui surviennent après l'administration de VPO2 Sabin; par conséquent, ces résultats fournissent une assurance supplémentaire que les candidats sont probablement encore plus sûrs que les vaccins sous licence VPO2 Sabin.

ACTIVITÉS FUTURES

Si l'essai proposé montre que les candidats vaccins sont bien tolérés par les volontaires et ont un effet sur le système immunitaire similaire à celui du VPO2 Sabin, l'essai suivant sera lancé. Les données de cet essai proposé permettront de s'assurer que le(s) candidat(s) est (sont) suffisamment sûr(s) pour procéder à un test chez des enfants plus jeunes (âgés de 1 à 5 ans), puis chez des nourrissons. L'essai à réaliser après celui proposé sera mené en dehors de la Belgique.

L'objectif ultime est que l'un de ces candidats vaccins remplace l'actuel VPO2 Sabin pour une utilisation en cas d'apparition de foyers de polio de type 2 à travers le monde.

AVANTAGES

Le plus grand avantage de ces candidats vaccins serait la sûreté améliorée par rapport au vaccin VPO2 Sabin actuel. Chaque fois qu'un foyer de polio apparaît et que le VPO2 Sabin est utilisé, il existe un risque de circulation de souche de VPO2 provenant du vaccin, susceptible de donner naissance à un autre foyer. Les candidats vaccins étudiés pourraient offrir une amélioration considérable par rapport au VPO2 Sabin s'ils sont génétiquement plus stables que le VPO2 Sabin, mais tout aussi efficaces pour enrayer la transmission de la polio.

RISQUES

Le génome des candidats vaccins présente des changements destinés à les rendre plus stables. Ils sont conçus pour être moins susceptibles de changer après leur administration à des humains, et par conséquent moins susceptibles de provoquer la PPAV, une complication rare du VPO2 Sabin. Les essais cliniques sont essentiels pour confirmer l'effet protecteur, la sûreté, ainsi que la stabilité accrue des candidats vaccins.

Trois principaux sujets de préoccupation ont été identifiés dans l'évaluation des risques:

- 1) Les candidats vaccins VPO2n sont dispersés dans l'environnement
Même si des précautions sont prises dans les centres d'essai clinique dans lesquels les candidats vaccins sont administrés, l'excrétion via les selles peut entraîner la dispersion des candidats vaccins. Les participants recevant les candidats vaccins sont susceptibles d'excréter le virus du vaccin dans leurs selles. La survie des particules de poliovirus excrétées dans l'environnement est limitée et il est très peu probable que des particules de poliovirus excrétées demeurent infectieuses après la dilution, le traitement des égouts et l'épuration de l'eau en Europe.
- 2) Des personnes non impliquées dans l'essai clinique sont exposées au candidat vaccin VPO2n
La majorité des Européens ont été vaccinés contre la polio et seraient donc protégés d'une infection par un éventuel virus excrété. Par ailleurs, tous les volontaires participant à l'étude seront vaccinés, tout comme tous leurs proches contacts afin de garantir l'absence de risque potentiel de maladie causée par le virus excrété.
Il existe un risque très faible que le virus excrété dans les selles des volontaires puisse infecter une personne n'ayant jamais été vaccinée contre la polio ou présentant un système immunitaire affaibli. Cela n'aurait alors probablement aucun effet négatif pour la personne exposée, mais cette personne pourrait devenir une source de dissémination supplémentaire.

- 3) Des participants et/ou personnes non impliquées dans l'essai clinique sont exposés à une forme virulente dérivée d'un candidat vaccin VPO2n
- L'un des problèmes liés au vaccin Sabin 2 existant est sa réversion vers une forme plus forte. La probabilité que cela se produise est jugée faible: les candidats vaccins ont été conçus avec une combinaison de modifications qui rend improbable toute réversion vers une forme dangereuse. Cette affirmation est soutenue par les observations de l'étude de phase 1 dans laquelle aucune augmentation du potentiel de paralyser les souris sensibles n'a été détectée dans le virus du vaccin isolé à partir d'échantillons de selles de volontaires. Enfin, le statut vaccinal général est très élevé en Belgique et dans l'UE, ce qui signifie que même en cas d'exposition, l'impact sur la santé serait négligeable.

MESURES DE CONFINEMENT, DE CONTRÔLE ET DE SURVEILLANCE

Des mesures seront prises pour éviter toute exposition du personnel du site de l'étude par les candidats vaccins ainsi que par la dispersion de tout candidat vaccin non utilisé. Cela comprend des précautions lors de la délivrance et de l'administration des candidats vaccins aux volontaires, de la mise au rebut du matériel contaminé et du nettoyage du site. Le personnel clinique a reçu récemment une dose de rappel du VPI. Lors de la manipulation ou de l'administration des vaccins, les membres du personnel porteront une blouse de laboratoire et des gants jetables. Des lingettes jetables seront utilisées lors de la manipulation des échantillons. Tout le matériel usagé sera manipulé comme des déchets médicaux dangereux. En outre, des agents de nettoyage destinés à détruire un éventuel poliovirus seront utilisés.

La sélection des volontaires s'effectuera minutieusement. Seuls des participants sains ayant reçu un vaccin VPI ou VPO seront autorisés à s'inscrire à l'étude. Il existe d'autres critères d'exclusion d'un volontaire de la participation à l'étude, visant à limiter le risque d'exposition ultérieure. Cela comprend les volontaires ayant des contacts familiaux ou professionnels avec une personne présentant un système immunitaire affaibli ou avec une personne qui n'est pas totalement immunisée contre la polio. Les volontaires seront suivis attentivement pendant l'étude et tout effet indésirable sera géré par le personnel clinique présent sur le site.

En outre, les volontaires seront tenus d'observer de bonnes pratiques d'hygiène, notamment de tirer la chasse avec la couverture de toilette baissée et de se laver les mains après avoir été à la toilette et avant de cuisiner. Les selles seront évacuées par le biais du système d'égouts, dans lequel elles seront immédiatement diluées. Le traitement des égouts tel qu'il se pratique couramment devrait réduire considérablement les concentrations du virus.

CONTRÔLE DES MGM ET DISSÉMINATION DU GÈNE

La viabilité du virus du vaccin excrété est inconnue, mais on s'attend à ce qu'elle soit similaire à celle du VPO2 Sabin. Sa survie à l'extérieur d'un hôte humain est limitée et dépend de facteurs physiques, chimiques et biologiques présents dans l'environnement. L'OMS a estimé qu'à température ambiante, une réduction de 90 % de l'infectiosité est attendue tous les 5,5 jours dans l'eau douce et tous les 2,5 jours dans l'eau de mer (Dowdle and Birminham, 1997). Par ailleurs, comme mentionné précédemment, le traitement des égouts tel qu'il se pratique couramment devrait réduire considérablement les concentrations du virus.

Le risque de transmission entre humains des virus des candidats vaccins est très faible. Les pratiques d'hygiène spécifiques des volontaires limiteront cette transmission, tout comme la prise de précautions lors de la manipulation et de la mise au rebut de tout flacon de vaccin ou matériel contaminé.

Comme l'être humain est l'hôte principal des poliovirus, il existe un faible risque de transfert des gènes à d'autres microorganismes. Cependant, si un volontaire était infecté par un virus de la même famille que la polio (appelé entérovirus de type C) au moment de leur administration du vaccin candidat, un échange du matériel génétique entre les deux virus serait possible. Il s'agit d'un risque négligeable, car seuls des volontaires sains seront inscrits et il n'existe aucune preuve de la circulation d'entérovirus de type C au sein de la population belge ces dernières années. Présenter une infection par les deux virus simultanément serait un événement très rare, et par conséquent le risque est extrêmement faible/négligeable.

Les poliovirus se reproduisent uniquement dans le cytoplasme d'une cellule infectée. Par conséquent, il n'existe aucun risque d'incorporation des MGM dans l'ADN hôte. Contrairement à la plupart des microorganismes génétiquement modifiés, les deux candidats vaccins VPO2n ne contiennent pas de gènes provenant d'autres organismes. Il n'existe donc aucun risque de dissémination de ces gènes.

STABILITÉ GÉNÉTIQUE DU MGM

Plusieurs modifications ont été apportées aux deux candidats vaccins afin d'aider à améliorer la stabilité génétique par rapport à celle du VPO2 Sabin. Des scientifiques ont identifié la section du génome du VPO2 Sabin qui est la plus susceptible de changer et d'entraîner la maladie clinique. Dans les candidats vaccins, cette section du génome comprend des modifications qui exigeraient de multiples mutations différentes pour le transformer en un virus susceptible de causer la polio. Des expérimentations en laboratoire montrent que les deux candidats vaccins VPO2n sont plus stables que le VPO2 Sabin. La stabilité contre la transformation en une forme dangereuse a également été confirmée dans un sous-ensemble d'échantillons de selles issus de l'étude clinique de phase 1.

DESTRUCTION DU MATÉRIEL CONTENANT LE MGM

Cette notification concerne une dissémination volontaire des deux nouveaux candidats vaccins oraux contre la polio. Cette dissémination est conçue à des fins expérimentales et l'utilisation de ce matériel à toute autre fin est interdite. Les vaccins seront administrés dans les zones des sites d'étude disposant d'un accès contrôlé et restreint. Les vaccins restants seront détruits à la fin de l'étude.

EXIGENCES EN TERMES DE FORMATION

Le personnel présent sur les sites est formé aux bonnes pratiques cliniques (BPC), ce qui comprend le mode de manipulation des produits expérimentaux et le mode d'administration des vaccins oraux. Tous les membres du personnel disposent de longues années d'expérience dans la réalisation d'essais vaccinaux et suivent régulièrement des formations aux BPC. Les volontaires reçoivent systématiquement des instructions relatives aux mesures d'hygiène à respecter et les critères d'inclusion/exclusion sont soigneusement passés en revue à chaque visite.

SITUATIONS D'URGENCE

Tout matériel ayant été exposé aux candidats vaccins sera désinfecté à l'aide d'un produit chimique qui détruira les poliovirus, ou sera inactivé en tant que déchet médical dangereux. Sur les sites d'essai clinique, tout déversement du vaccin sera nettoyé à l'aide d'une désinfection chimique appropriée. Tout le matériel utilisé dans la procédure de nettoyage sera mis au rebut de façon contrôlée. Même en cas de déversement, le risque d'exposition du grand public est très faible.

AUTRES MESURES DE CONFINEMENT, DE CONTRÔLE ET DE SURVEILLANCE**RESPONSABILITÉS DE L'AUTEUR DE LA NOTIFICATION**

Le consentement que le ministre compétent pourrait donner à l'auteur de la notification stipule que ce dernier assume l'entière responsabilité civile en ce qui concerne les dommages susceptibles d'être provoqués par la dissémination volontaire à la santé d'humains, d'animaux ou de l'environnement.

INSPECTION PAR LES AUTORITÉS PUBLIQUES

Les inspecteurs sont chargés de s'assurer que les essais respectent les conditions spécifiées dans le consentement et d'enquêter sur d'éventuelles violations du consentement. Si une mauvaise gestion ou une fraude est identifiée, des sanctions spécifiques seront imposées.

RAPPORT D'ACTIVITÉ

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

- site et période de la dissémination,
- nature précise des MGM réellement disséminés,
- objectif(s) de l'essai,
- mesures prises pour éviter toute dissémination indésirable de matériel transgénique,
- le cas échéant, mesures prises pour protéger le sujet lors de l'administration du médicament à l'étude contenant des MGM,
- le cas échéant, mesures prises pour protéger les proches des sujets traités,
- mesures prises pour protéger les travailleurs qui devaient manipuler le matériel contenant des MGM,
- résultats obtenus lors de l'essai,
- un résumé de la surveillance des sujets en ce qui concerne l'excrétion de MGM,
- un résumé de la surveillance des MGM ou de l'ADN recombinant dans l'environnement.

RÉFÉRENCES

- Alexander LN, Seward JF, Santibanez TA, Pallansch MA, Kew OM, Prevots DR, Strebel PM, Cono J, Wharton M, Orenstein WA and Sutter RW (2004) Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. JAMA 292(14):1696-701.

- Dowdle WR and Birmingham ME (1997) The biologic principles of poliovirus eradication. J Infect Dis. 175 Suppl 1:S286-92.

GLOSSAIRE

Acide désoxyribonucléique (ADN)	Porteur de l'information génétique présente dans les cellules
Atténué	Affaibli
Candidats vaccins	Vaccins qui n'ont pas été homologués par une autorité nationale de réglementation
Cytoplasme	Matériel contenu dans une cellule vivante, à l'exception du noyau
Échantillon de selles	Petit prélèvement de selles
Effet indésirable	Tout symptôme ou maladie défavorable ou non intentionnel associé à l'utilisation d'un médicament ou d'un vaccin, qu'il soit ou non considéré comme associé au médicament ou au vaccin
Effet indésirable grave (EIG)	Effet indésirable présentant un danger mortel ou entraînant : le décès, l'hospitalisation (ou la prolongation de l'hospitalisation), une anomalie congénitale, une invalidité ou une incapacité durable ou importante, ou encore la nécessité d'une intervention visant à prévenir une déficience permanente
Entérovirus de type C	Groupe de virus comprenant le poliovirus, le coxsackie et d'autres virus
Étude ou essai de phase 1	Test d'un médicament ou d'un vaccin dans un petit groupe de volontaires sains en vue d'évaluer sa sûreté
Génome	Ensemble complet des gènes ou du matériel génétique dans une cellule ou un organisme.
Inactivé	Tué ou qui n'est plus actif
Infectieux	Pouvant provoquer une infection
Poliomyélite (également appelée polio)	Maladie virale extrêmement contagieuse causée par l'un des trois types de poliovirus
Poliomyélite paralytique associée au vaccin (PPAV)	Cas de polio paralytique chez une personne ayant reçu le vaccin VPO ou une personne en contact avec la personne vaccinée. Cette maladie est associée à une mutation dans la souche du vaccin antipoliomyélitique.
Sabin bivalent VPO (VPOb Sabin)	VPO Sabin comprenant les poliovirus de types 1 et 3 sous une forme affaiblie (ou atténuée)
Système immunitaire	Réseau de cellules et de tissus ayant pour fonction de protéger des infections

Transmission féco-orale	Ingestion (à travers la bouche) d'aliments et d'eau contaminés par un agent infectieux dérivé des selles d'une personne infectée
Type sauvage	Forme naturelle d'un virus
Vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPI)	Vaccin prévenant l'infection par le poliovirus. Ce vaccin est fabriqué à partir d'un poliovirus inactivé et est administré par injection intramusculaire (dans le muscle).
Vaccin antipoliomyélitique oral Sabin (VPO Sabin)	Vaccin prévenant l'infection par le poliovirus. Ce vaccin est fabriqué à partir d'un virus affaibli (ou atténué) peu susceptible de causer la maladie clinique et est administré sous la forme de gouttes dans la bouche.
VPO trivalent Sabin (VPOt Sabin)	VPO Sabin comprenant les trois types de poliovirus sous une forme affaiblie (ou atténuée)

CONTACT

Pour tout commentaire relatif au dossier public ou à nos activités, ou si vous souhaitez obtenir des informations complémentaires sur la dissémination volontaire, veuillez nous contacter à l'adresse ci-dessous :

Vous pouvez également consulter un résumé de la notification (SNIF) sur le site Web du Centre commun de recherche de la Commission européenne (<http://gmoinfo.jrc.it/>). Vous pouvez adresser vos commentaires à la Commission via ce site Web.

Auteur de la notification : Université d'Anvers Centre for the Evaluation of Vaccination
Campus Drie Eiken, Universiteitsplein 1
2610 Antwerpen (Wilrijk) Belgium
Tel + 32-3-2652652, Fax +32-3-2652404
cev@uantwerpen.be
www.uantwerp.be/vaccinetrials
www.uantwerp.be/cev

Personne à contacter: Prof. Dr. P. Van Damme