



INFORMATIONS POUR LE PUBLIC

AstriVax NV

LAV-YF17D/RabG

Le LAV-YF17D/RabG sera évalué dans la deuxième partie de l'essai clinique AVX12A-001_AVX48A-001 intitulée : *Étude de phase I, randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée par placebo, avec augmentation de la dose pour évaluer la sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité du vaccin expérimental d'AstriVax pour la prévention de la fièvre jaune (AVX70120), et du vaccin expérimental d'AstriVax pour la prévention de la rage (AVX70481), chez des adultes en bonne santé âgés de 18 à 40 ans.*

Dissémination Volontaire Numéro de référence
B/BE/23/BVW3

La dissémination volontaire dans l'environnement d'organismes génétiquement modifiés (OGM) est strictement réglementée au niveau européen par la directive 2001/18/CE et au niveau belge par l'arrêté royal du 21 février 2005. Afin de garantir une utilisation sûre des OGM, les dispositions de l'arrêté royal du 21 février 2005 stipulent que la dissémination d'OGM à des fins expérimentales est interdite sans l'accord préalable du ministre compétent. La décision est basée sur une évaluation approfondie de la biosécurité de la dissémination prévue, qui est menée par le Conseil de Biosécurité, composé de différents comités scientifiques regroupant des experts indépendants issus d'universités belges et d'instituts gouvernementaux.

Pour obtenir l'autorisation nécessaire du ministre compétent, AstriVax a soumis un dossier de demande à l'autorité compétente. Sur la base de l'avis du Conseil de Biosécurité, le ministre compétent peut accorder à AstriVax l'autorisation de mener la deuxième partie de l'essai clinique susmentionnée dans laquelle l'organisme génétiquement modifié LAV-YF17D/RabG sera évalué, comme stipulé dans la demande B/BE/23/BVW3.

L'essai clinique se déroulera dans deux hôpitaux en Flandre :

- - Centre d'évaluation de la vaccination (CEV) / Vaccinopolis, Anvers (Edegem)
- - Centre de Vaccinologie (CEVAC), Gand

La deuxième partie de l'essai clinique devrait débuter en août 2024 et se terminer en décembre 2025.

TABLE DES MATIERES

INFORMATIONS GÉNÉRALES.....	3
But de la Modification Génétique.....	3
Description de l'Organisme Génétiquement Modifié (LAV-YF17D/RabG)	3
Description du Vaccine (PLLAV-YF17D/RabG)	4
ACTIVITÉS DE RECHERCHE/DÉVELOPPEMENT	4
Activités de Développement Précédent	4
Activités Futures : Essai Clinique.....	4
AVANTAGES POTENTIELS	5
RISQUES POTENTIELS	5
Risques Potentiels pour la Santé Humaine Liés à la Dissémination Volontaire.....	5
Risques Potentiels pour l'Environnement Liés à la Dissémination Volontaire	6
MESURES DE CONFINEMENT, DE CONTRÔLE ET DE SURVEILLANCE	6
Mesures Visant à Limiter les Risques pour la Santé Humaine	6
Mesures Visant à Limiter les Risques pour l'Environnement	7
Situations d'Urgence	7
GLOSSAIRE.....	7
CONTACT	7

INFORMATIONS GÉNÉRALES

But de la Modification Génétique

L'organisme génétiquement modifié (OGM) est appelé 'live attenuated virus' (ou "LAV" en abrégé) - YF17D/RabG. Le but du LAV-YF17D/RabG est de protéger les personnes contre la rage.

Le virus de la rage est un virus très dangereux qui peut infecter l'homme et les animaux, tels que les chiens, les chauves-souris et les renards. L'homme est généralement infecté lorsqu'il est mordu par un animal infecté. Une fois qu'une personne est infectée, le virus de la rage se déplace lentement vers le cerveau de cette personne au cours des semaines, voire des mois suivants. Une fois que le virus a atteint le cerveau, la personne présente des symptômes cliniques qui ne sont pas très spécifiques au début (par exemple, de la fièvre et des maux de tête). Cependant, au fur et à mesure que le cerveau est infecté, les symptômes s'aggravent et la personne peut devenir confuse, anxieuse, paranoïaque, commencer à avoir des hallucinations, avoir un comportement anormal ou être incapable de dormir. Une fois les symptômes cliniques apparus, la maladie de la rage est presque toujours mortelle. On connaît moins de 20 cas de survie humaine à la suite d'une rage clinique. Il existe déjà des vaccins qui préviennent la rage, mais de nombreuses personnes n'y ont pas accès. C'est pourquoi il est nécessaire d'augmenter le nombre de vaccins.

Description de l'Organisme Génétiquement Modifié (LAV-YF17D/RabG)

LAV-YF17D/RabG a été fabriqué en ajoutant le code génétique de la protéine de surface du virus de la rage (RabG) à celui de la souche 17D du vaccin contre la fièvre jaune (YF17D). Les particules YF17D sont une forme affaiblie (ou atténuée) du virus de la fièvre jaune. YF17D est utilisée comme vaccin pour protéger les personnes contre la fièvre jaune.

Les particules LAV-YF17D/RabG ont la même apparence et le même comportement que les particules YF17D du vaccin YF17D, mais chaque particule LAV-YF17D/RabG contient le code génétique de la protéine RabG. Lorsque les particules LAV-YF17D/RabG se multiplient dans le corps d'une personne vaccinée, de nouvelles protéines RabG sont fabriquées. La protéine RabG est étrangère à l'homme et déclenche le mécanisme de défense naturelle qui produit des anticorps. Dans la nature, la protéine RabG fait partie du virus de la rage. Le virus a besoin de cette protéine pour s'attacher aux cellules humaines et y pénétrer. Si la protéine RabG est bloquée, le virus de la rage ne peut pas pénétrer dans les cellules humaines et n'est plus dangereux. Les anticorps contre RabG qui sont fabriqués en réponse au LAV-YF17D/RabG reconnaîtront la protéine RabG également lorsqu'elle fait partie du vrai virus de la rage. Ainsi, si la personne est infectée par le virus de la rage plus tard dans sa vie, le mécanisme de défense naturelle connaîtra déjà RabG et pourra rapidement attaquer et détruire le virus.

Comme décrit ci-dessus, le LAV-YF17D/RabG a été conçu en ajoutant le code génétique de RabG à celui du YF17D. YF17D est utilisé comme vaccin contre la fièvre jaune depuis 1938 et plus de 800 millions de personnes ont été vaccinées avec ce vaccin. Ainsi, nous disposons d'une connaissance approfondie du vaccin YF17D, par exemple:

- Les particules YF17D se multiplient dans le corps d'une personne vaccinée et, quelques jours après la vaccination, un petit nombre de particules peut être présent dans certains fluides corporels (par exemple le sang ou l'urine). Lorsque le mécanisme de défense naturel de la personne se met en marche et que cette personne commence à produire des anticorps contre les particules YF17D, celles-ci sont détruites et disparaissent de l'organisme.
- Les particules YF17D affaiblies ne peuvent pas se transmettre d'une personne à l'autre comme le fait le vrai virus de la fièvre jaune. Le vrai virus de la fièvre jaune se transmet d'une personne à l'autre par la piqûre de moustiques infectés qui vivent en Amérique du Sud, en Amérique centrale ou en Afrique. Les moustiques sont infectés lorsqu'ils piquent une personne dont le sang contient le virus de la fièvre jaune. Bien que des particules du

virus YF17D puissent être présentes dans le sang d'une personne vaccinée, il y a beaucoup trop peu de particules pour que les moustiques soient infectés par le virus YF17D. En outre, même si les moustiques étaient infectés par le virus YF17D, celui-ci est tellement affaibli que les moustiques ne peuvent pas le transmettre à l'homme.

- Les particules YF17D ne peuvent se transmettre d'une personne à l'autre que si cette dernière est en contact direct avec les fluides corporels de la personne vaccinée. Cela peut se produire par exemple lors d'une transfusion sanguine ou d'une transplantation d'organe, ou encore si une mère vaccinée allaite. Si une femme enceinte est vaccinée avec le vaccin YF17D, il est également possible que les particules YF17D se transmettent à son enfant à naître.
- Les particules YF17D ne peuvent pas survivre longtemps dans l'environnement.

Comme les particules du LAV-YF17D/RabG ont la même apparence et le même comportement que les particules YF17D du vaccin YF17D, tout ceci s'applique également aux particules du LAV-YF17D/RabG.

Description du Vaccin (PLLAV-YF17D/RabG)

Au lieu d'administrer le LAV-YF17D/RabG, un vaccin ADN contenant le code génétique du LAV-YF17D/RabG sera administré. Le vaccin ADN est appelé 'plasmid launched live attenuated virus' (PLLAV) - YF17D/RabG. Lorsque PLLAV-YF17D/RabG est administré à l'homme, le vaccin pénètre dans les cellules humaines. Dans les cellules, l'ADN sera utilisé pour fabriquer les particules LAV-YF17D/RabG. Les particules LAV-YF17D/RabG seront libérées des cellules, infecteront d'autres cellules et s'y multiplieront.

Le vaccin ADN lui-même, PLLAV-YF17D/RabG, ne se propage pas dans le corps. Il est éliminé à l'endroit où le vaccin est administré.

ACTIVITÉS DE RECHERCHE/DÉVELOPPEMENT

Activités de Développement Précédent

Jusqu'à présent, seuls des tests sur des animaux ont été réalisés. Chez les animaux, nous avons vu que les particules LAV-YF17D/RabG peuvent induire des anticorps contre la protéine RabG par le mécanisme de défense naturelle de l'animal. Nous avons également vu que de très faibles quantités de matériel génétique des particules LAV-YF17D/RabG étaient présentes pendant une courte période dans certains organes et dans le sang de certains animaux. Avant de commencer les tests sur les humains, un autre test sur les animaux sera réalisé pour s'assurer qu'il n'y a pas d'effets toxiques.

Activités Futures : Essai Clinique

Le LAV-YF17D/RabG sera testé pour la première fois chez l'homme dans la deuxième partie d'un essai clinique intitulée "*Étude de phase I, randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée par placebo, avec augmentation de la dose pour évaluer la sécurité pour évaluer la sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité du vaccin expérimental d'AstriVax pour la prévention de la fièvre jaune (AVX70120) et du vaccin expérimental d'AstriVax pour la prévention de la rage (AVX70481), chez des adultes en bonne santé âgés de 18 à 40 ans*".

L'objectif principal de l'essai clinique est de garantir l'innocuité du vaccin ADN PLLAV-YF17D/RabG ainsi que des particules LAV-YF17D/RabG chez l'homme. C'est pourquoi les 12 premières personnes qui participeront à l'essai recevront une dose très faible du vaccin. Si ces personnes ne manifestent aucun problème de sécurité, 24 personnes recevront une dose plus élevée. Et si ces personnes ne présentent aucun problème de sécurité, les 12 dernières personnes recevront la dose la plus élevée du vaccin.

Outre sa sécurité, nous vérifierons si les particules LAV-YF17D/RabG peuvent induire la production d'anticorps et d'autres cellules immunitaires par le mécanisme de défense naturelle de la personne, afin d'attaquer le virus de la rage. Nous vérifierons également si nous pouvons trouver des particules LAV-YF17D/RabG dans le sang, l'urine ou les selles des personnes qui ont été vaccinées avec PLLAV-YF17D/RabG.

Les personnes participant à l'essai clinique seront en bonne santé et âgées de 18 à 40 ans. Après la vaccination, elles seront suivies pendant un an. Au cours de cette année, elles se rendront régulièrement à la clinique pour des visites de suivi.

AVANTAGES POTENTIELS

LAV-YF17D/RabG peut protéger les personnes contre la rage.

RISQUES POTENTIELS

Risques Potentiels pour la Santé Humaine Liés à la Dissémination Volontaire

Les particules LAV-YF17D/RabG ne peuvent pas se transmettre naturellement d'une personne à l'autre. Les seuls moyens pour qu'une personne soit accidentellement infectée par les particules LAV-YF17D/RabG sont les suivants:

- Le personnel de l'hôpital où se déroule l'essai clinique s'administre accidentellement le vaccin PLLAV-YF17D/RabG, par exemple suite à une piqûre accidentelle avec une aiguille du vaccin. Ou s'il est directement exposé à un échantillon de sang, d'urine ou de selles prélevé sur une personne participant à l'essai, par exemple s'il renverse un échantillon de sang sur une coupure ou une éraflure.
- Quelqu'un reçoit une transfusion sanguine ou une transplantation d'organe d'une personne participant à l'essai clinique.
- Si une femme qui participe à l'essai clinique allaite son enfant ou si elle est enceinte.

Même si l'une de ces situations se produisait, il est peu probable que la personne soit infectée par les particules LAV-YF17D/RabG, car seul un faible nombre de particules LAV-YF17D/RabG sera présent pendant une courte période dans certains fluides corporels de certaines personnes vaccinées. Ou dans le cas d'une blessure par piqûre d'aiguille, la dose de PLLAV-YF17D/RabG sera beaucoup plus faible que celle qui sera administrée dans le cadre de l'essai clinique. En outre, nous mettrons en place des mesures pour éviter ces situations. Le risque qu'une personne soit accidentellement infectée par des particules LAV-YF17D/RabG est donc faible, voire négligeable.

Toutefois, si une personne était accidentellement infectée par le LAV-YF17D/RabG, les risques potentiels seraient les mêmes que pour les personnes vaccinées par PLLAV-YF17D/RabG dans le cadre de l'essai clinique. Ces risques sont les suivants :

- Le risque d'effets secondaires (par exemple douleur ou rougeur à l'endroit de l'injection, ou maux de tête, sensation de faiblesse ou de malaise, douleurs musculaires, fièvre, frissons). Les effets secondaires peuvent très rarement être graves. Le risque d'avoir un effet secondaire quelconque est faible à modéré, tandis que le risque d'avoir des effets secondaires graves est faible à négligeable.
- Il existe un risque que le matériel génétique des particules LAV-YF17D/RabG subisse une légère modification (mutation) lors de la multiplication dans le corps, ce qui fait que les particules provoquent davantage d'effets secondaires. Ce risque est faible, voire négligeable, car nous savons que le code génétique du vaccin YF17D existant est très stable.
- Il existe un risque théorique que le matériel génétique des particules LAV-YF17D/RabG se mélange avec celui d'un virus similaire (par exemple YF17D ou le vrai virus de la fièvre jaune). Cela ne peut se produire que si les deux sont présents dans les mêmes cellules de la

même personne. Dans ce cas, un nouveau virus (mixte) pourrait être créé. Le risque est cependant négligeable car non seulement l'apparition d'un nouveau virus (mixte) est très improbable dans ce type de virus, mais il est également très improbable qu'une personne a les deux virus présents dans le corps. En effet, l'essai clinique se déroule en Belgique, où des virus comme la fièvre jaune ne sont pas présents et où la vaccination contre ce type de virus n'est pas systématique fait.

Si le mécanisme de défense naturelle de la personne qui est accidentellement infectée par le LAV-YF17D/RabG est affaibli ou n'est pas encore complètement développé (pour les nourrissons), le type de risque est le même. Toutefois, la probabilité que le risque survienne est plus élevée, car le mécanisme de défense naturelle ne peut pas détruire les particules de LAV-YF17D/RabG aussi rapidement.

Risques Potentiels pour l'Environnement Liés à la Dissémination Volontaire

Les particules LAV-YF17D/RabG ne peuvent pas survivre longtemps dans l'environnement. Le risque lié à la libération de particules de LAV-YF17D/RabG dans l'environnement (par exemple si l'urine d'une personne vaccinée se retrouve dans les eaux usées) est donc négligeable.

MESURES DE CONFINEMENT, DE CONTRÔLE ET DE SURVEILLANCE

Mesures Visant à Limiter les Risques pour la Santé Humaine

Bien qu'il soit très peu probable que des particules de LAV-YF17D/RabG se propagent accidentellement à des personnes ne participant pas à l'essai clinique, les mesures suivantes seront mises en place pour éviter totalement ce risque:

- Tout le personnel hospitalier travaillant dans le cadre de l'essai clinique sera formé. Il portera une blouse de laboratoire lorsqu'il manipulera le vaccin PLLAV-YF17D/RabG ou des échantillons (par exemple des échantillons de sang) provenant de personnes participant à l'essai clinique.
- Le vaccin PLLAV-YF17D/RabG sera conservé dans des flacons munis d'un bouchon en caoutchouc et d'une capsule amovible.
- Tous les échantillons (par exemple les échantillons de sang) des personnes participant à l'essai clinique seront conservés dans des tubes munis d'un bouchon à vis. Si un échantillon est accidentellement renversé, la zone sera soigneusement désinfectée.
- Tous les déchets susceptibles de contenir le vaccin PLLAV-YF17D/RabG ou des particules LAV-YF17/RabG seront traités comme des déchets médicaux dangereux.
- Les personnes qui participent à l'essai clinique ne peuvent pas donner de sang ou d'organes pendant les 3 mois qui suivent la vaccination. Elles ne peuvent pas tomber enceintes avant au moins 2 mois après la vaccination (y compris les partenaires des hommes qui participent à l'essai). Si une femme participe à l'essai clinique, elle ne peut pas être enceinte ou allaiter.
- Bien que les particules LAV-YF17D/RabG ne puissent pas se transmettre naturellement d'une personne à l'autre, afin d'éviter tout risque pour les personnes dont le mécanisme de défense naturelle est affaibli ou pas encore complètement développé, les personnes qui participent à l'essai clinique ne peuvent pas vivre avec une personne immunodéprimée ou un nourrisson de moins de 6 mois, ni être leur soignant.
- Les personnes qui participent à l'essai clinique ne peuvent pas avoir elles-mêmes un mécanisme de défense affaibli. Ceci pour leur propre sécurité, mais aussi pour limiter le risque de propagation des particules LAV-YF17D/RabG. En effet, le mécanisme de défense naturel de leur organisme étant affaibli, les particules auraient plus de temps pour se multiplier avant d'être détruites.

Mesures Visant à Limiter les Risques pour l'Environnement

Si un échantillon prélevé sur des personnes participant à l'essai clinique est accidentellement renversé, la surface sera soigneusement désinfectée. Aucune autre mesure n'est mise en place car le risque lié à la libération de particules de LAV-YF17D/RabG dans l'environnement est négligeable.

Situations d'Urgence

Si le personnel hospitalier travaillant sur l'essai clinique s'administre accidentellement le vaccin PLLAV-YF17D/RabG, il le signalera à la personne responsable de l'hôpital.

Si le personnel hospitalier travaillant sur l'essai clinique renverse accidentellement un échantillon prélevé sur une personne participant à l'essai, il désinfectera soigneusement la zone concernée.

GLOSSAIRE

ADN. Matériel génétique. L'ADN est composé de molécules qui fournissent le code pour la fabrication des protéines.

Anticorps. Protéine présente dans le sang qui participe au mécanisme de défense naturelle en reconnaissant et en s'attachant à des substances étrangères spécifiques.

Cellules immunitaires. Les cellules du mécanisme de défense naturelle. Les cellules immunitaires comprennent les anticorps mais aussi d'autres cellules qui aident les anticorps à détruire les organismes étrangers tels que les virus.

Code génétique. Ordre des molécules de l'ADN définissant la composition des protéines.

Échantillon biologique. Échantillon de matière prélevé sur un organisme vivant, par exemple des échantillons de sang, d'urine ou de selles.

Essai clinique. Étude de recherche visant à tester une intervention (par exemple un médicament ou un vaccin) sur des personnes.

Organisme génétiquement modifié (OGM). Organisme (microbe, plante ou animal) dont le code génétique a été modifié à l'aide de techniques de génie génétique.

Vaccin. Les vaccins préparent le mécanisme de défense naturelle à lutter contre les organismes susceptibles de provoquer une maladie. Ils empêchent la maladie de s'installer. Les vaccins mettent l'organisme en contact avec des substances étrangères. Par conséquent, le mécanisme de défense naturel commence à produire des anticorps et d'autres cellules immunitaires contre la substance étrangère. De cette manière, le mécanisme de défense naturelle reconnaîtra la substance comme une cible à attaquer. À l'avenir, si un organisme contenant cette substance pénètre dans le corps, le mécanisme de défense naturelle le connaît déjà et peut rapidement l'attaquer et le détruire.

Virus. Organisme très petit (non visible à l'œil nu) qui peut infecter et se multiplier dans les cellules d'autres organismes tels que les animaux ou les humains.

CONTACT

Si vous avez des commentaires sur le dossier public ou sur nos activités ou si vous souhaitez obtenir des informations complémentaires, vous pouvez nous contacter à l'adresse suivante :

AstriVax NV
Ambachtenlaan 1
3001 Heverlee
Belgique
Courriel: info@astrivax.com