

## PARTIE 1 (DECISION DU CONSEIL 2002/813/EC)

**FORMULAIRE DE SYNTHESE DE LA NOTIFICATION CONCERNANT LA DISSEMINATION  
D'ORGANISMES GENETIQUEMENT MODIFIES AUTRES QUE DES PLANTES SUPERIEURES  
CONFORMEMENT A L'ARTICLE 11 DE LA DIRECTIVE 2001/18/EC**

**A. INFORMATIONS D'ORDRE GENERAL****1. Caractéristiques de la notification**

- (a) **Etat membre visé par la notification** FRANCE
- (b) **Numéro de notification** ...
- (c) **Date de l'accusé de réception de la notification** ...
- (d) **Titre du projet**

Utilisation d'un vaccin vectorisé autorisé (Oncept IL-2, autorisation de mise sur le marché No.EU/2/13/150/001) chez le chien pour le traitement des tumeurs cutanées, notamment les mastocytomes cutanées. Le produit est déjà commercialisé pour le traitement de tumeurs cutanées chez le chat (fibrosarcome).

- (e) **Période de dissémination proposée**  
Dates prévues : de Novembre 2018 à Mai 2020

**2. Notifiant**

**Nom de l'institut ou de la société :**  
Merial, 29 avenue Tony Garnier, 69007 Lyon, France.

**3. Caractérisation de l'OGM**

- (a) **Indiquez si l'OGM est :**

- Un viroïde
- Un virus à ARN
- Un virus à ADN
- Une bactérie
- Un champignon

Un animal

- un mammifère
- un insecte
- un poisson
- un autre animal  précisez embranchement, classe ...

**Autres** (précisez règne, embranchement et classe)

- (b) **Identité de l'OGM (genre et espèce)**

Le vaccin contient vCP1338, un canarypoxvirus porteur du gène de l'interleukine-2 féline. L'interleukine-2 est une cytokine impliquée dans l'induction et la régulation de la réponse

immunitaire à médiation cellulaire chez les mammifères, y compris les mécanismes ciblant les cellules tumorales.

**(c) Stabilité génétique – conformément à l'Annexe III A, chapitre 11, paragraphe A, point 1 0)**

La stabilité génétique de vCP1338 a été démontrée après des passages successifs sur cellules d'embryons de poulet à l'aide de diverses méthodes de biologie moléculaire (analyse de fragments de restriction, southern blot et séquençage).

**4. La même dissémination de l'OGM est-elle prévue ailleurs dans la Communauté (conformément aux dispositions de l'article 6, paragraphe 1) par le même notifiant ?**

Oui  Non

Dans l'affirmative, indiquez le(s) code(s) du (des) pays:

**5. Le même OGM a-t-il fait l'objet d'une notification de la part du même notifiant en vue de sa dissémination ailleurs dans la Communauté ?**

Oui  Non

Dans l'affirmative:

- Etat membre visé par la notification ...
- Numéro de la notification ...

**6. L'OGM a-t-il fait l'objet d'une notification de la part du même notifiant ou d'un autre notifiant en vue de sa dissémination ou de sa mise sur le marché en dehors de Communauté?**

Oui  Non

Dans l'affirmative:

- Etat membre visé par la notification ...
- Numéro de la notification ...

L'OGM est déjà utilisé dans un médicament vétérinaire commercialisé aux Etats-Unis et dans l'Union Européenne (Oncept IL-2, autorisation de mise sur le marché No.EU/2/13150/001).

**7. Conclusions concernant les incidences potentielles sur l'environnement de la dissémination des OGM**

L'OGM a déjà fait l'objet d'une autorisation pour utilisation commerciale, et a été placé sur le marché dans l'Union Européenne (Oncept IL-2, autorisation de mise sur le marché No.EU/2/13150/001) pour le traitement des tumeurs cutanées chez le chat (fibrosarcome). Les conditions d'utilisation proposées dans ce dossier sont identiques (même produit, procédure d'administration et dose) mais concerne l'administration à une autre espèce (chien).

Les facteurs principaux déterminant l'analyse de risque sont inchangés chez le chien par rapport à l'utilisation chez le chat. Le canarypoxvirus est connu pour ne pas se répliquer chez les mammifères et on le trouve déjà dans de nombreux autres vaccins OGM disponibles sur le marché dans l'Union Européenne (Purevax FeIV, Purevax Rabies, Proteq flu, Proteq West Nile) et aux Etats Unis (Recombitek). Pour ce qui est de l'OGM concerné par cette application (vCP1338), des preuves expérimentales montrent qu'il ne se réplique pas in vitro dans les cellules de mammifères (y compris les cellules du chien), et qu'il n'est pas diffusé après inoculation chez le chien. Ces deux traits notables des vecteurs canarypoxvirus sont conservés chez vCP1338. Ceci garantit que l'OGM n'est pas amplifié at/ou disséminé par les animaux inoculés. Dans la mesure où son cycle reproductif est défectueux et qu'il n'infecte pas les animaux inoculés ni ne se réplique, il n'y a aucun risque de recombinaison de l'OGM avec des souches sauvages apparentées, ni d'échange de matériel génétique avec ces souches. L'OGM ne porte pas de gène de résistance aux antibiotiques.

Concernant le risque pour les utilisateurs, l'analyse de risque est absolument identique à celle du produit commercial utilisé chez le chat. En effet, le produit est utilisé par les mêmes professionnels de la santé animale sous la supervision du vétérinaire traitant. On l'administre suivant les mêmes procédures qu'actuellement autorisé pour usage commercial : une série d'injections sous-cutanées dans la zone de la tumeur. Les vétérinaires sont familiers de ce type de procédures et les appliquent pour le traitement du chat en routine. Il est à noter qu'aucun effet indésirable pour l'utilisateur ou l'environnement n'ont été signalés aux réseaux de pharmacovigilance pour ce produit.

Enfin, l'échelle réduite de la dissémination dans le cadre de cet essai clinique contraste avec le nombre de chats qui ont d'ores et déjà reçu un traitement comprenant vCP1338, sans que soit signalé de problème sérieux par le système de pharmacovigilance depuis la commercialisation du produit dans l'Union Européenne (1665 chat traités entre Mai 2013 et Novembre 2017).

En résumé, les impacts potentiels de la dissémination de cet OGM sont négligeables car:

- il n'est pas disséminé dans l'environnement par les chiens traités, ni n'échange de matériel génétique avec d'autres organismes,
- le vétérinaire responsable de la mise en œuvre de l'essai s'assure que l'OGM et les déchets associés sont pris en charge suivant les règles en vigueur pour les spécimens à risque biologique et déchets d'activité de soin,
- La Commission Européenne a autorisé l'exploitation commerciale de l'OGM, et il est déjà disponible sur le marché et utilisé comme un médicament vendu sur prescription. Les risques posés par l'exploitation à l'échelle commerciale de l'OGM ont déjà été évalués Durant la procédure d'autorisation de mise sur le marché. Les autorités compétentes ont estimé que ces risques étaient contrôlés de manière adéquate. Les risques posés par cet essai sont identiques, mais à plus petite échelle, et contrôlés de manière identique. Ils sont considérés négligeables.

## **B. INFORMATIONS CONCERNANT LES ORGANISMES RECEPTEURS OU LES ORGANISMES PARENTAUX DONT L'OGM EST ISSU**

### **1. Caractérisation de l'organisme parental ou de l'organisme récepteur:**

## (a) Nature de l'organisme récepteur ou parental:

- viroïde   
 virus à ARN   
 virus à ADN   
 bactérie   
 champignon   
 animal  
   - mammifère   
   - insecte   
   - poisson   
   - autre animal  (précisez embranchement, classe)  
 autres (précisez)

## 2. Nom

- (i) **Ordre et/ou taxon de rang supérieur (pour les animaux)** Virus  
 (ii) **Genre** Avipoxvirus  
 (iii) **Espèce** Canarypoxvirus  
 (iv) **Sous-espèce** -  
 (v) **Souche** ALVAC (autre nom utilisé: CPpp)  
 (vi) **Pathovar (biotype, écotype, race, etc.)**  
 (vii) **Nom usuel** souche vaccinale de KANAPOX  
 (vaccin vivant atténué contre la variole du canari)

## 3. Distribution géographique de l'organisme

## (a) Indigène du pays d'où émane la notification. ou installé dans ce pays:

Oui  Non  Non connu

## (b) Indigène d'autres pays de la Communauté européenne, ou installé dans ces pays:

- (i) Oui   
 Dans l'affirmative, indiquez dans quel type d'écosystème on le trouve:  
 Atlantique   
 Méditerranéen   
 Boréal   
 Alpin   
 Continental   
 Macaronésien   
 (ii) Non   
 (iii) Non connu

(c) L'organisme est-il fréquemment utilisé dans le pays d'où émane la notification ?

Oui  Non

(d) L'organisme est-il fréquemment conservé dans le pays d'où émane la notification ?

Oui  Non

4. Habitat naturel de l'organisme

(a) Si l'organisme est un micro-organisme :

- |   |                          |
|---|--------------------------|
| Eau   | <input type="checkbox"/> |
| Sol, état libre   | <input type="checkbox"/> |
| Sol, en symbiose avec le système racinaire d'un végétal               | <input type="checkbox"/> |
| En symbiose avec les feuilles ou le système pédonculaire d'un végétal | <input type="checkbox"/> |
| En symbiose avec des animaux  | <input type="checkbox"/> |

Autres (précisez)

ALVAC est un virus capable d'infecter le canari mais il n'est pas pathogène pour cette espèce. Il est dérivé d'une souche sauvage de canarypoxvirus atténuée par de nombreux passages successifs sur cellules d'embryon de poulet. Il a été utilisé par le passé dans un vaccin commercial contre la variole du canari (KANAPOX®). Les canarypoxvirus ne sont pas endémiques dans le pays où l'OGM va être disséminé et aucun signe de réémergence n'a été identifié au cours des vingt dernières années.

(b) Si l'organisme est un animal: habitat naturel ou agroécosystème habituel :  
Sans objet

5. (a) Techniques de détection :

Ré-isollement de l'OGM par mise en culture sur cellules d'embryon de poulet, suivi par un immunomarquage des cellules infectées à l'aide d'anticorps fluorescents spécifiques.

Polymerase Chain Reaction (PCR) et séquençage

(b) Techniques d'identification :

Ré-isollement de l'OGM par mise en culture sur cellules d'embryon de poulet, suivi par un immunomarquage des cellules infectées à l'aide d'anticorps fluorescents spécifiques.

Polymerase Chain Reaction (PCR) et séquençage

6. L'organisme récepteur fait-il l'objet d'une classification au titre de la réglementation communautaire en vigueur concernant la protection de la santé humaine et/ou de l'environnement?

Oui  Non

Dans l'affirmative, précisez G1

7. L'organisme récepteur (y compris ses produits extracellulaires) vivant ou mort est-il particulièrement pathogène ou nuisible d'une quelconque autre façon ?

Oui  Non  Non connu

Dans l'affirmative:

- (a) pour quels organismes?:

Les humains

Les animaux

Les végétaux

Autres

- (b) Donnez les informations pertinentes visées à l'Annexe IIIA, chapitre II, paragraphe A), point 11 d), de la Directive 2001/18/EC :

8. Informations concernant la reproduction

- (a) Temps de génération dans les écosystèmes naturels:

Sans objet

- (b) Temps de génération dans l'écosystème où la dissémination sera effectuée:

Sans objet

- (c) Mode de reproduction:

Sexuée  Asexuée

Sans objet

- (d) Facteurs affectant la reproduction:

Sans objet

9. Capacité de survie:

- (a) Capacité à former des structures augmentant la survie ou la dormance:

(i) Endospores

(ii) Kystes

(iii) Sclérotas

(iv) Spores asexuées (champignons)

(v) Spores sexuées (champignons)

(vi) Œufs

(vii) Pupes

(viii) Larves

(ix) Autres (précisez) ...

Sans objet

**(b) Facteurs pertinents affectant la capacité de survie:**

La survie de l'organisme nécessite l'infection d'un hôte susceptible où il pourra se répliquer, puis être transmis horizontalement à de nouveaux hôtes. Seules quelques espèces d'oiseaux sont susceptibles à l'infection par ce virus. L'atténuation de sa virulence confère à ALVAC une durée de persistance plus courte chez son hôte canari. Les oiseaux infectés sont capables d'éliminer l'infection dans un délai de deux semaines. Par ailleurs, il n'est pas facilement transmis à d'autres individus susceptibles en contact avec les canaris infectés. La transmission des souches sauvages nécessite un contact proche entre canaris et la transmission de ALVAC est plus difficile encore.

ALVAC est sensible aux désinfectants tels que l'eau de javel, la chlorhexidine, le chlorure de benzalkonium et le formol.

**10. (a) Voies de dissémination**

Les canarypoxvirus peuvent infecter les canaris ainsi que quelques espèces d'oiseaux qui leur sont apparentés. L'infection se produit par contact cutanée. Du fait de l'atténuation de sa virulence cependant, la transmission aux individus en contact avec les oiseaux infectés n'est pas facile ou fréquente.

Cependant, aucune dissémination n'est possible dans la cadre de cet essai, dans la mesure où l'OGM sera inoculé par injection sous-cutanée au chien et qu'il est incapable de se répliquer ni de diffuser chez cette espèce.

**(b) Facteurs affectant la dissémination**

Sans objet

**11. Précédentes modifications génétiques de l'organisme récepteur ou parental dont la dissémination a déjà été notifiée dans le pays d'où émane la notification (indiquez les numéros des notifications)**

Aucune.

**C. INFORMATIONS CONCERNANT LA MODIFICATION GENETIQUE**

**1. Type de modification génétique**

- |   |                          |
|---|--------------------------|
| <b>(i) Insertion de matériel génétique</b>    | <input type="checkbox"/> |
| <b>(ii) Suppression de matériel génétique</b> | <input type="checkbox"/> |
| <b>(iii) Substitution de base</b>             | <input type="checkbox"/> |
| <b>(iv) Fusion cellulaire</b>                 | <input type="checkbox"/> |
| <b>(v) Autres (précisez)</b>                  | ...                      |

**2. Résultat escompté de la modification génétique**

Le canarypoxvirus porteur du gène de l'interleukine-2 féline, sous le contrôle d'un promoteur du gène eucaryote (promoteur H6p du virus de la vaccine), doit permettre l'expression de la cytokine par les cellules infectées sur le site de son injection.

3. (a) Un vecteur a-t-il été utilisé pour induire la modification?  
 Oui  Non

Dans la négative, passez directement à la question 5.

- (b) Dans l'affirmative, ce vecteur est-il présent en totalité ou en partie dans l'organisme modifié?  
 Oui  Non

Dans la négative, passez directement à la question 5.

4. Si vous avez répondu par l'affirmative à la question 3 b), donnez les informations suivantes :

- (a) Type de vecteur  
 Plasmide   
 Bactériophage   
 virus   
 cosmide   
 Transposon   
 Autres (précisez)

- (b) Identité du vecteur  
 Vecteur plasmidique pC5FIL2H6 (5338 pdb)

- (c) Gamme d'hôtes du vecteur  
*Escherichia coli*, souche de laboratoire (K12)

- (d) Présence dans le vecteur de séquences donnant un phénotype repérable ou identifiable:  
 Oui  Non

- Résistance aux antibiotiques   
 Autres (précisez) ...

**Indiquer quel est le gène de résistance aux antibiotiques inséré**

Gène conférant une résistance à l'ampicilline (AmpR), contenu dans le vecteur d'origine. Le gène de résistance n'a pas été transféré à l'organisme récepteur (vCP1338).

- (e) Fragments constituant le vecteur  
 Le vecteur contient un gène de résistance à l'ampicilline utilisé pour la sélection des clones de *E. coli* transformées, et le gène inséré flanqué par les séquences correspondant au locus d'insertion dans le génome de l'organisme récepteur (locus C5) afin de permettre la recombinaison homologue *in vitro* entre l'ADN plasmidique



du vecteur et l'ADN viral de l'organisme récepteur. Le fragment inséré est constitué par le gène de l'interleukine féline contiguë à son promoteur eucaryote (promoteur H6 du virus de la vaccine).

**(f) Méthode utilisée pour introduire le vecteur dans l'organisme récepteur**

- (i) transformation
- (ii) électroporation
- (iii) macro-injection
- (iv) micro-injection
- (v) infection
- (vi) autres (précisez) recombinaison homologue *in vitro* entre le vecteur plasmidique linéarisé (pC5FIL2H6) et le génome de l'organisme récepteur (ALVAC) dans des cellules d'embryon de poulet co-infectées. L'insertion a lieu entre les bras flanquant du locus C5.

**5. Si vous avez répondu par la négative aux questions C. 3 a) et b), quelle a été la méthode utilisée pour la modification ?**

- (i) transformation
- (ii) micro-injection
- (iii) micro-encapsulation
- (iv) macro-injection
- (v) autres (précisez) Sans objet

**6. Information sur l'insert**

**(a) Composition de l'insert**

L'insert contient la séquence de l'interleukine-2 féline, contiguë au promoteur eucaryote H6p.

**(b) Origine de chaque partie constitutive de l'insert**

- interleukine-2 féline (fe-IL2) : ADNc préparé à partir d'un extrait d'ARN total de cellules blanches mononuclées obtenues par prélèvement de sang périphérique chez un chat.
- promoteur H6p : virus de la vaccine

**(c) Fonction recherchée de chaque partie constitutive de l'insert dans l'OGM:**

- l'expression du gène de l'interleukine-2 féline par les cellules infectées produit une cytokine normalement par les lymphocytes T-helper qui jouent un rôle dans l'activation et la désactivation de l'immunité cellulaire. En particulier, fe-IL2 joue un rôle comme facteur de croissance et d'activation des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) et des cellules NK, qui exercent une action cytotoxique à l'encontre des cellules tumorales.
- le promoteur H6p est un promoteur de gènes eucaryotes sous le contrôle duquel est placée l'expression du gène Fe-IL2. Il active l'expression du gène dans les phases précoces et tardives du cycle de réplication virale y compris lors de cycles viraux improductifs tels que celui du canarypoxvirus dans les cellules de mammifères.

**(d) Emplacement de l'insert dans l'organisme hôte**

- sur un plasmide libre
- intégré dans le chromosome
- autres (précisez)

Inséré dans le génome du canarypoxvirus recepneur (ALVAC).

**(e) L'insert contient-il des parties dont le produit ou la fonction n'est pas connu?**

Oui  Non

Dans l'affirmative, précisez

**D. INFORMATIONS CONCERNANT LE OU LES ORGANISMES DONT PROVIENT L'INSERT (ORGANISMES DONNEURS)**

Interleukin-2 féline:

**1. Indiquez s'il s'agit:**

- D'un viroïde
  - D'un virus à ARN
  - D'un virus à ADN
  - D'une bactérie
  - D'un champignon
  - D'un animal 
    - d'un mammifère
    - d'un insecte
    - d'un poisson
    - d'un autre animal  (Préciser l'embranchement et la classe)
- Autre, précisez

**2. Nom complet**

- (i) Ordre et/ou taxon de rang supérieur (pour les animaux) Carnivores
- (ii) Nom de famille (pour les végétaux) Felidae
- (iii) Genre Felis
- (iv) Espèce Felis catus
- (v) Sous-espèce -
- (vi) Souche -
- (vii) Cultivar/lignée -
- (viii) pathovar -
- (ix) Nom usuel chat

**3. L'organisme (y compris ses produits extracellulaires) vivant ou mort est-il particulièrement pathogène ou nuisible d'une quelconque autre façon?**

Oui  Non  Non connu

Dans l'affirmative précisez:

(a) Pour quels organismes?:

Les humains   
 Les animaux   
 Les végétaux   
 Autres

(b) Les séquences insérées jouent-elles un quelconque rôle dans les propriétés pathogènes ou nuisibles à l'organisme?

Oui  Non  Non connu

Dans l'affirmative, donnez les informations pertinentes visées à l'annexe IIIA chapitre 2, paragraphe A, point 11 d):

4. L'organisme donneur fait-il l'objet d'une classification au titre de la réglementation communautaire en vigueur concernant la protection de la santé humaine et de l'environnement, telle que la Directive 90/679/CE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents biologiques au travail ?

Oui  Non

Dans l'affirmative, précisez

5. Y a-t-il échange naturel de matériel génétique entre l'organisme donneur et l'organisme récepteur?

Oui  Non  Non connu

Promoter H6p:

1. Indiquez s'il s'agit:

D'un viroïde   
 D'un virus à ARN   
 D'un virus à ADN   
 D'une bactérie   
 D'un champignon   
 D'un animal   
 - d'un mammifère   
 - d'un insecte   
 - d'un poisson

- d'un autre animal  (Préciser l'embranchement et la classe)  
Autre, précisez

2. Nom complet

(i)	Ordre et/ou taxon de rang supérieur (pour les animaux)	
(ii)	Nom de famille (pour les végétaux)	Poxviridae
(iii)	Genre	Orthopoxvirus
(iv)	Espèce	vaccine
(v)	Sous-espèce	-
(vi)	Souche	-
(vii)	Cultivar/lignée	-
(viii)	pathovar	-
(ix)	Nom usuel	virus de la vaccine

3. L'organisme (y compris ses produits extracellulaires) vivant ou mort est-il particulièrement pathogène ou nuisible d'une quelconque autre façon?

Oui  Non  Non connu

Dans l'affirmative précisez:

(a) Pour quels organismes?:

Les humains	<input type="checkbox"/>
Les animaux	<input type="checkbox"/>
Les végétaux	<input type="checkbox"/>
Autres	<input type="checkbox"/>

(b) Les séquences insérées jouent-elles un quelconque rôle dans les propriétés pathogènes ou nuisibles à l'organisme?

Oui  Non  Non connu

Dans l'affirmative, donnez les informations pertinentes visées à l'annexe IIIA chapitre 2, paragraphe A, point 11 d):

4. L'organisme donneur fait-il l'objet d'une classification au titre de la réglementation communautaire en vigueur concernant la protection de la santé humaine et de l'environnement, telle que la Directive 90/679/CE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents biologiques au travail ?

Oui  Non

Dans l'affirmative, précisez Classe 3

5. Y a-t-il échange naturel de matériel génétique entre l'organisme donneur et l'organisme récepteur?

Oui  Non  Non connu

E. INFORMATIONS CONCERNANT L'ORGANISME GENETIQUEMENT MODIFIE

1. Quelles sont les caractéristiques génétiques ou phénotypiques de l'organisme récepteur ou parental qui ont été touchées par la modification génétique?

- (a) L'OGM diffère-t-il l'organisme récepteur du point de vue de la capacité de survie?

Oui  Non  Non connu   
précisez

- (b) L'OGM diffère-t-il d'une quelconque façon du récepteur du point de vue du mode et/ou du taux de reproduction?

Oui  Non  Non connu   
précisez ...

- (c) L'OGM diffère-t-il d'une quelconque façon du récepteur du point de vue de la dissémination?

Oui  Non  Non connu   
précisez

- (d) L'OGM diffère-t-il d'une quelconque façon du récepteur du point de vue du pouvoir pathogène

Oui  Non  Non connu   
précisez

2. Stabilité génétique de l'organisme génétiquement modifié

Le virus recombinant vCP1338 a été soumis à dix passages successifs sur fibroblastes d'embryon de poulet. L'expression du gène fe-IL2 a été évaluée par Western blot à l'aide d'un anticorps anti-Fe-IL2 fluorescent, ainsi que par un essai d'immunoplaque par Southern blot, utilisant une sonde Fe-IL2. Il a été démontré que le virus est stable après passages successifs et la fréquence d'expression de son phénotype par la population du virus recombinant est stable également. La stabilité de la modification génétique a également été vérifiée après ces dix passages, par des méthodes de biologie moléculaire (séquençage, analyse de fragments de restriction).

3. L'OGM (y compris ses produits extracellulaires) vivant ou mort est-il particulièrement pathogène ou nuisible d'une quelconque autre façon ?

Oui  Non  Non connu

Dans l'affirmative:

**(a) Pour quels organismes?**

- Les humains
- Les animaux
- Les végétaux
- Autres ...

**(b) Donnez les informations pertinentes visées à l'annexe IIIA chapitre II, paragraphe A, point 11 d), et paragraphe C), point 2) i) :**

Sans objet

**4. Description des méthodes de détection et d'identification****(a) Techniques utilisées pour détecter l'OGM dans l'environnement :**

Le génome de l'OGM peut être détecté spécifiquement dans l'environnement à l'aide de méthodes de biologie moléculaire telles que la PCR et le séquençage ou l'analyse de fragments de restriction.

Le virus peut être ré-isolé et propagé sur cellules d'embryon de poulet.

Les cellules infectées sont détectées par immunofluorescence à l'aide d'anticorps contre l'organisme parental (ALVAC), ou spécifiques de l'OGM (vCP1338). La présence d'interleukine-2 féline peut être testée dans les surnageant de ces cultures à l'aide d'une méthode ELISA quantitative utilisant des anticorps fe-IL2 spécifiques.

**(b) Techniques utilisées pour identifier l'OGM :**

Séquençage, analyse des fragments de restriction, ou par immunofluorescence sur les cultures de cellules infectées.

**F. INFORMATIONS CONCERNANT LA DISSEMINATION****1. But de la dissémination (et avantages importants à attendre sur le plan de l'environnement) :**

Evaluer l'efficacité de vCP1338 pour le traitement des tumeurs cutanées non-opérables chez le chien, lorsqu'aucun autre traitement n'est possible.

**2. Le site de dissémination diffère-t-il de l'habitat naturel de l'organisme récepteur ou de l'organisme parental ou de l'écosystème dans lequel il est normalement utilisé, conservé ou observé ?**

Oui  Non

**Dans l'affirmative, précisez**

L'OGM est injecté à des chiens, qui ne sont pas des hôtes susceptibles pour l'infection par l'organisme parental (restriction d'hôte).

**3. Informations concernant le lieu de la dissémination et la zone environnante :**

**(a) Situation géographique (région administrative et éventuellement coordonnées):**

Rhône (69), Gironde (33).

**(b) Etendue du site (m<sup>2</sup>):**

**(i) Site effectif de dissémination (m<sup>2</sup>):** une clinique vétérinaire (Bordeaux) et le centre de cancérologie d'une école vétérinaire (VetAgro sup, Marcy l'Etoile)

**(ii) Zone touchée par la dissémination (m<sup>2</sup>):**

**(c) Proximité de biotopes ou de zones protégées internationalement reconnus (notamment les réservoirs d'eau potable) susceptibles d'être touchés:**

Sans objet (l'OGM n'est pas disséminé)

**(d) Flore et faune, y compris les cultures, le bétail et les espèces migratrices susceptibles d'interagir avec l'OGM:**

Aucune.

**4. Méthodes de dissémination et ampleur de l'opération :**

**(a) Quantités d'OGM à disséminer:**

Entre quatre et six doses injectées à chacun des chiens enrôlés dans l'essai, à intervalles de 1 semaine. Il y aura dix chiens enrôlés sur chaque site (ie un total de vingt chiens).

**(b) Durée de l'opération:**

L'essai durera potentiellement jusqu'à 18 mois.

La durée du traitement de chaque chien est au maximum de 2-3 mois, mais en raison du taux d'enrôlement faible (maladie rare), l'opération prendra place sur une période plus longue.

**(c) Méthodes et procédures permettant d'éviter et/ou de réduire au minimum la propagation des OGM au-delà du site de dissémination :**

- l'OGM est retiré d'un flacon hermétiquement fermé et injecté au chien directement, par voie sous-cutanée
- le chien n'est pas une espèce susceptible ; il ne permet donc pas la réplique et la diffusion de l'OGM.
- les déchets seront éliminés en suivant les procédures en vigueur pour le devenir des déchets d'activité de soin.

**5. Brève description des conditions ambiantes moyennes (temps, température, etc.) :**

Sans objet. Les conditions d'environnement n'affectent par la dissémination dans la mesure où l'OGM ne sera pas disséminé dans l'environnement.

**6. Information utiles concernant le cas échéant, de précédentes disséminations du même OGM en particulier du point de vue des incidences potentielles sur la santé humaine :**

vCP1338 a déjà fait l'objet d'une autorisation de dissémination par le CGB, pour des essais cliniques chez le chien et le chat (opinion du CGB datée du 29 Novembre 1997).

vCP1338 a déjà fait l'objet d'une autorisation de mise sur le marché par la Commission Européenne (autorisation No.EU/2/13/150/001), pour le traitement des chats atteints de fibrosarcome. Approximativement 1665 chats ont d'ores et déjà été traités avec ce produit dans l'Union Européenne (effectif établi en Novembre 2017).

**G. INTERACTIONS DE L'OGM AVEC L'ENVIRONNEMENT ET INCIDENCES POTENTIELLES SUR L'ENVIRONNEMENT EN CAS DE DIFFERENCES NOTABLES AVEC L'ORGANISME RECEPTEUR OU L'ORGANISME PARENTAL**

**1. Nom des organismes cibles (le cas échéant)**

(i) <b>Ordre et/ou taxon de rang supérieur (pour les animaux)</b>	Carnivores
(ii) <b>Nom de la famille (pour les végétaux)</b>	Canidae
(iii) <b>Genre</b>	Canis
(iv) <b>Espèce</b>	Canis lupus
(v) <b>Sous-espèce</b>	-
(vi) <b>Souche</b>	-
(vii) <b>Cultivar/lignée</b>	-
(viii) <b>pathovar</b>	-
(ix) <b>Nom usuel</b>	chien

**2. Mécanisme et résultats prévus de l'interaction entre les OGM disséminés et l'organisme cible (le cas échéant):**

L'OGM est injecté au chien pour déclencher la production de la cytokine fe-IL2 autour du site d'injection en vue de stimuler l'immunité à médiation cellulaire dirigée contre les cellules tumorales.

L'OGM initie un cycle infectieux improductif dans cette espèce, qui permet de faire exprimer le gène par les cellules infectées sans réplication virale. En l'absence de réplication virale, l'OGM n'accomplit pas d'autre interaction avec son hôte.

**3. Autres interactions potentiellement importantes avec d'autres organismes présents dans l'environnement :**

Aucune, dans la mesure où l'OGM n'est pas disséminé dans l'environnement.

L'OGM est capable d'infecter et se répliquer chez les espèces d'oiseaux susceptibles telles que le canari, mais il n'est pas pathogène.

**4. Une sélection postérieure à la dissémination (telle qu'une compétitivité accrue ou une plus grande aptitude à la prolifération) est-elle probable pour l'OGM ?**

Oui  Non  Non connu   
 précisez ...

**5. Types d'écosystèmes dans lesquels l'OGM pourrait se propager à partir du site de dissémination et dans lesquels il pourrait s'installer:**



Aucun dans le cadre des opérations réalisées.

**6. Nom complet des organismes non-cibles susceptibles d'être accidentellement touchés par la dissémination de l'OGM (compte tenu de la nature de l'environnement récepteur) :**

Sans objet, car l'OGM n'est pas nocif pour d'autres espèces.

- (j) **Ordre et/ou taxon de rang supérieur (pour les animaux)** ...
- (ii) **Nom de famille (pour les végétaux)** ...
- (iii) **Genre** ...
- (iv) **Espèce** ...
- (v) **Sous-espèce** ...
- (vi) **Souche** ...
- (vii) **Cultivar/lignée** ...
- (viii) **pathovar** ...
- (ix) **Nom usuel** ...

**7. Probabilité de transfert génétique in vivo :**

**(a) De l'OGM à d'autres organismes se trouvant dans l'écosystème touché par la dissémination :**

Possibilité d'échange de matériel génétique entre poxvirus:

La recombinaison homologue entre ALVAC ou un organisme dérivé d'ALVAC (tel que l'OGM) et un autre poxvirus est théoriquement possible. L'OGM lui-même est le produit d'une recombinaison homologue *in vitro*. Néanmoins pour qu'une telle recombinaison se produise dans les conditions naturelles, une même cellule de l'hôte doit se trouver simultanément infectée par deux poxvirus présentant un degré suffisant d'homologie (l'un d'eux ALVAC ou dérivé). A l'instar de nombreuses espèces de mammifères, le chien est susceptible à l'infection par le virus cowpox. Néanmoins une telle infection est rare et elle ne perdure pas. L'échange de matériel génétique avec un autre poxvirus est par conséquent hautement improbable dans le contexte de cette dissémination.

Possibilité d'échange de matériel génétique avec un gène de l'organisme donneur (chat)

L'échange de matériel génétique entre le gène fe-IL2 de l'OGM et l'ADN génomique des chiens inoculés est hautement improbable, dans la mesure où l'ADN viral des canarypoxvirus est strictement localisé dans le cytoplasme.

En conclusion l'échange de matériel génétique entre l'OGM et un autre organisme est hautement improbable.

**(b) D'autres organismes à l'OGM :**

Voir (a)

**(c) Conséquences probables d'un transfert de gènes :**

Sans objet (transfert de gènes hautement improbable – voir a)

**8. Indication des principaux résultats (le cas échéant) des études du comportement, des caractéristiques et de l'incidence écologique de l'OGM, menées sur des environnements naturels simulés (par exemple, microcosmes, etc.):**

Etudes sur l'OGM:

L'absence de réplication de l'OGM dans les cellules de mammifères (d'origine féline et canine) a été établie in vitro.

In vivo, son innocuité a été démontrée chez le chat, le chien, la souris et le cobaye. L'absence de diffusion par le chien ou le chat infecté est bien établie. Chez le canari, l'innocuité est équivalente à celle de la souche parentale CPpp, aux niveaux local et systémique.

En outre, des milliers de doses de vCP1338 ont d'ores et déjà été utilisées dans l'Union Européenne pour le traitement de chats atteints de fibrosarcome sans que soit rapporté de conséquence sérieuse pour leur santé (approximativement 1665 chats avaient reçu ce traitement à la date du mois Novembre 2017).

Etudes sur le vecteur ALVAC (organisme parental):

Des essais chez l'homme, le cheval, le chat, le chien, le porc, la souris, le cobaye, le lapin, le singe, ainsi que chez la souris immunodéprimée par cyclophosphamide ont démontré l'innocuité du virus. Par ailleurs, l'incapacité du vecteur à se répliquer chez les mammifères a été établie in vitro sur cellules de mammifères de diverses origines (équine, canine et féline) et suivi chez la souris par l'utilisation d'un organisme recombinant d'ALVAC exprimant le gène de la luciférase.

**9. Interactions potentiellement importantes sur le plan de l'environnement avec les phénomènes biogéochimiques (en cas de différences par rapport à l'organisme récepteur ou l'organisme parental) :**

Sans objet

**H. INFORMATIONS CONCERNANT LA SURVEILLANCE**

**1. Méthodes de surveillance des OGM :**

L'OGM peut être ré-isolé par culture sur fibroblastes d'embryon de poulet, et détecté par un anticorps fluorescent spécifique.

**2. Méthodes de surveillance des effets des OGM sur l'écosystème :**

Les animaux auxquels l'OGM est administré font l'objet d'une identification individuelle et sont suivis par des vétérinaires. Les vétérinaires et les propriétaires des animaux sont informés de la nature de l'OGM. Par ailleurs, tout problème observé dont la cause suspectée serait l'OGM sera rapporté au système de pharmacovigilance mis en place pour le produit commercial (Oncept IL-2).

**3. Méthodes de détection des transferts du matériel génétique inséré, de l'OGM à d'autres organismes :**

Sans objet car il n'y a pas de transfert de matériel génétique.

**4. Etendue du site de surveillance (m<sup>2</sup>) :**

Une clinique vétérinaire (Bordeaux, Gironde), et une école vétérinaire (Marcy l'Etoile, Rhône)

**5. Durée de la surveillance :**

Suivant le rythme d'enrôlement des chiens dans ces études, la surveillance peut durer jusqu'à 18 mois.

**6. Fréquence de la surveillance :**

Chaque animal reçoit une injection après un examen clinique. L'observation de réactions anormales immédiatement après l'injection est effectuée par le vétérinaire investigateur.

Le suivi post vaccinal est conduit par le propriétaire du chien et le vétérinaire investigateur. Le propriétaire, informé sur la nature de l'OGM peut signaler une anomalie au vétérinaire investigateur à tout moment. Des visites de suivi sont mises en place en plusieurs occasions durant les mois suivant le début du traitement. L'examen de l'animal et le recueil d'information auprès du propriétaire sont conduits par le vétérinaire investigateur lors de ces visites.

**I. INFORMATIONS CONCERNANT LE TRAITEMENT DU SITE ET DES DECHETS APRES DISSEMINATION****1. Traitement du site après la dissémination :**

Sans objet. L'OGM est injecté par voie sous-cutanée et il n'est pas disséminé par les animaux inoculés, ce qui assure un confinement physique de l'OGM au site d'injection.

**2. Traitement des OGM après la dissémination :**

Après utilisation, les résidus du produit et des conteneurs de l'OGM sont éliminés suivant les dispositions en vigueur concernant les spécimens et déchets d'activité de soin ; c'est-à-dire suivant des procédures identiques à celles mises en œuvre pour le produit autorisé par l'Union Européenne pour le traitement des chats.

**3. (a) Type et volume des déchets produits :**

Flacons en verre, seringues et aiguilles jetables.

Les quantités utilisées pour une application sont l'intégralité du contenu d'un flacon. Chaque chien dans l'étude recevra entre 4 et 6 applications. Dix chiens sont enrôlés sur chaque site (total de 20 chiens).

**(b) Traitement des déchets :**

Les déchets sont traités conformément à la réglementation en vigueur pour les déchets d'activité de soin ; ie méthodes garantissant le confinement au cours du stockage et du transport, et destruction par incinération.

**J. INFORMATIONS CONCERNANT LES PLANS D'INTERVENTION EN CAS D'URGENCE****1. Méthodes et procédures prévues pour enrayer la dispersion des OGM en cas de propagation inattendue :**

Les canarypoxvirus ont un spectre d'hôtes très réduit, et seuls les canaris pourraient être affectés par une épidémie. La transmission entre canaris n'est possible que lors de contact étroit (même cage ou cages contiguës). Dans de telles circonstances, des mesures de quarantaine des individus malades et de désinfection doivent être mises en place.

Le canarypoxvirus ne diffuse pas chez les poulets et ne se réplique ni ne diffuse chez les mammifères.

**2. Méthodes prévues pour éliminer le ou les OGM des régions touchées :**

En cas de dissémination accidentelle (flacons brisés) et/ou de contamination accidentelle des surfaces, une désinfection est réalisée avec un désinfectant approprié (eau de javel). En cas de contamination de la peau de l'animal ou des personnes réalisant la contention pendant les soins, la zone contaminée sera traitée comme le site d'injection avec un désinfectant classique (solution alcoolique à 70°).

**3. Méthodes envisagées pour l'élimination ou l'assainissement des végétaux, des animaux, des sols, etc., pouvant être exposés durant ou après la propagation :**

Sans objet.

**4. Plans de protection de la santé humaine et de l'environnement en cas d'apparition d'effets indésirables :**

Aucun risque pour la santé humaine ni pour l'environnement n'a été identifié, qui résulterait de l'utilisation de l'OGM dans le vaccin déjà mis sur le marché. En cas d'injection accidentelle, les dispositions à prendre sont indiquées dans la notice. La blessure doit être désinfectée et la personne exposée doit consulter un médecin et lui présenter la notice du produit.

Toute suspicion de dommage pour la santé humaine ou l'environnement sera suivie par le biais du système de pharmacovigilance. Le système est déjà en place pour l'exploitation commerciale de l'OGM dans les conditions de son autorisation. Toute suspicion d'effet sérieux pour la santé humaine ou l'environnement font l'objet d'un rapport à l'Agence Européenne du Médicament par son système de pharmacovigilance.