
COMITÉ SCIENTIFIQUE

AVIS

En réponse à la saisine¹ de l'Anses

sur le dossier vaccin vétérinaire PHN3257 RN+HVT

Paris, le 30 avril 2021

Le Haut Conseil des biotechnologies (HCB) a été saisi le 8 mars 2021 par l'Agence Nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), autorité compétente française, d'une demande d'autorisation de dissémination volontaire d'OGM dans le cadre d'un essai clinique d'un médicament vétérinaire.

Ce dossier est déposé sous la référence **PHN3257 RN+HVT** par la société Boehringer Ingelheim, sur le fondement de la directive 2001/18/CE réglementant la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés.

Le Comité scientifique² a procédé à l'évaluation du dossier le 15 avril 2021 sous la présidence de Jean-Christophe Pagès.

¹ La saisine est reproduite dans l'Annexe 1.

² La composition du Comité scientifique est indiquée dans l'Annexe 2.

1. Introduction

La maladie de Marek de la poule est due à un herpèsvirus, cet agent induit une prolifération tumorale des cellules lymphoïdes d'un grand nombre d'organes et de tissus, il peut aussi induire une polyneurite. Dans un contexte d'animaux de rente, le développement des tumeurs étant lent, la maladie concerne surtout les animaux à vie économique longue (poulets label, poules pondeuses et reproducteurs). Cette maladie présente dans le monde entier a un impact majeur dans la production avicole intensive depuis les années 1960 avec l'émergence de souches virulentes. Les signes cliniques apparaissent sur les animaux de 10 à 20 semaines. Les pertes économiques peuvent être importantes pour les éleveurs (des épisodes aigus peuvent toucher 70% des animaux d'un élevage)³.

Le virus de la maladie de Marek est un herpèsvirus alpha (Mardivirus). Le sérotype 1 est oncogène chez le poulet. Le sérotype 2 et l'HVT (Turkey herpesvirus) ne sont pas oncogènes. Les génomes de ces 3 herpèsvirus ont une organisation colinéaire très semblable. Le génome HVT est le plus petit. Les gènes gB, gC, gD et gH sont particulièrement proches pour les trois sérotypes. Trois gènes sont associés au pouvoir oncogène du seul sérotype 1 (une séquence répétée de 132 pb, pp38 et meq).

Trois types de vaccins existent : i) vaccins hétérologues à base d'herpèsvirus de la dinde HVT1 (sérotype 3), ii) vaccins hétérologues d'herpèsvirus des gallinacés de sérotype 2 (Gallid alphaherpèsvirus 3) apparentés au virus Marek et dépourvus de pouvoir pathogène (MDV2), iii) vaccins à base de la souche virus Marek atténuée CVI 988 de sérotype 1 (Rispens), cette souche présente une innocuité moindre. Ces différentes souches ont été développées en réponse à l'émergence de souches de virulence accrue de MDV1.

³ Note : Il existe dans les élevages un autre virus en général moins prévalent que celui de la maladie de Marek qui peut donner des signes semblables. Il s'agit du virus de la réticuloendothéliose qui sévit en France dans les élevages de volaille. Le virus de la réticuloendothéliose (REV) est un rétrovirus distinct des autres rétrovirus aviaires provoquant leucose/sarcome. L'intégration de LTR dans d'autres génomes viraux aviaires est bien décrite. Le syndrome du rabougrissement a été rapporté chez des poulets suite à l'injection de vaccins contaminés par le REV. Les souches du virus REV produisent trois syndromes distincts : nanisme non néoplasique, maladies néoplasiques aiguë et chronique avec des lymphomes B et T. En général, le syndrome de nanisme est vu 4 à 10 SEM après l'administration de vaccins contaminés aux poussins, ce qui peut conduire à des pertes économiques considérables. La maladie néoplasique chronique a été induite expérimentalement chez les poulets, dindes et canards ; la période latente est de plus de 4 mois et semble identique à celle de la leucose lymphoïde. Comme la leucose lymphoïde, ces tumeurs sont composées de cellules B (Bursite). La néoplasie aiguë survient après une période de latence de 6 à 8 semaines ; elle a été décrite chez les poulets, dindes, canards et cailles. Chez les poulets les tumeurs des lymphocytes T peuvent être confondues avec la maladie de Marek, un vaccin fowlpox recombinant est en développement.

Un vaccin OGM est commercialisé, il s'agit d'une souche HVT1 recombinante exprimant la gp du virus de la maladie de Gumboro ou bursite infectieuse.

Le vaccin PHN3257 RN+HVT vise à prévenir la maladie de Marek en bloquant les souches les plus virulentes du virus. Il contient la souche RN1250, virus modifié de la maladie de Marek, de sérotype 1 (MDV1, Gallid herpesvirus 2), dérivée du virus vaccinal parental MDV CVI 988, qui présente 2 copies des séquences terminales longues répétées (*Long terminal Repeat*, LTR) du rétrovirus de la réticuloendothéliose (REV) insérées dans le génome d'une souche MDV RM1. Ce principe actif est associé à une souche non OGM FC126 isolée du dindon par R. L. Witter (Witter et al, 1970). La séquence nucléotidique est disponible depuis 2001 (Alfonso et al, 2001). Cette souche constitue le CRYOMAREX HVT, vaccin destiné aux poulets protégeant contre la maladie de Marek et utilisé depuis 1985 (AMM) en France. La souche HVT FC126 est très utilisée en France⁴, en Europe et sert de plateforme vaccinale (contre d'autres maladies virales comme la maladie de Gumboro, la maladie de Newcastle...).

Le virus HVT FC126 se réplique dans des cellules de dinde, poulet, faisan et caille. Le virus HVT ne se réplique pas dans les cellules de mammifères, il est non zoonotique.

Dans le monde, la quasi-totalité des poules pondeuses et des volailles reproductrices est aujourd'hui vaccinée contre la maladie de Marek par un vaccin basé sur la souche CVI 988, associée ou non avec HVT et/ou MDV2. Ce vaccin ne protège pas complètement contre les souches actuelles les plus virulentes.

Les vaccins issus des biotechnologies induisent une meilleure protection que celle induite par CVI 988 (Lee, 2013) et peuvent contribuer à améliorer la prophylaxie de la maladie, ce qui justifie l'association présentée ici. Le dossier se focalise sur l'OGM RN1250⁵.

2. Objectifs et structure de l'étude

Le vaccin PHN3257 contient la souche RN1250 qui induit une immunité contre la maladie de Marek, il est associé dans la même ampoule au principe actif FC126. Le vaccin est congelé dans

⁴ Avis du HCB sur le dossier d'AMM du médicament vétérinaire PREVEXION RN-HVT-IBD du 14 Mars 2019 (AMM EU/2/20/255)

⁵ NB : La construction est équivalente à Nobilis RISMAVAC + CA126 de MSD ayant 3log10pfu de chaque souche par dose

l'azote en flacons de 1000 doses.

Les essais cliniques de terrain prévus sont des essais règlementaires (Ph.Eur. 5.2.7 ; *Note for guidance* « *Field Trials with Veterinary Vaccines* », EMEA/CVMP/852/99) nécessaires à une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe. Ces essais doivent permettre de confirmer l'innocuité et l'efficacité observées en laboratoire.

Les essais terrains du RN1250 réalisés en France en 2017 et 2019 sur poulets de chair (à vie longue), poulettes futures pondeuses, et animaux reproducteurs ont confirmé son innocuité. Le RN1250 + HVT FC126 est autorisé aux USA depuis 2018 sans effet délétère rapporté. L'agence européenne lui a donné une autorisation en juillet 2020.

Les essais de terrain seront effectués dans des élevages de poulets de label. Certains animaux seront prélevés puis exposés, en condition confinée dans des locaux expérimentaux, à des souches virulentes. Les animaux vaccinés et non soumis à cette épreuve virale seront abattus à l'issue de leur croissance et pourront être destinés à la consommation humaine. Les essais seront effectués sur au minimum deux fermes avec deux bâtiments (un pour les vaccinés et un pour les témoins) d'une surface de 400 m² hébergeant 4 400 poulets et dotés d'un parcours extérieur de 10 400 à 14 000 m² chacun. L'observation couvrira 15 (part3e-gmo p7) ou 20 semaines selon les parties du dossier.

Les essais sont prévus dans les départements 44, 49 et 79. La codification du suivi clinique est mentionnée.

En cours d'essais, les animaux recevront par voie sous-cutanée une dose unique de 0,2 ml de vaccin à l'âge de 1 jour (vaccin non administré dans l'œuf, vaccination au couvoir). Les animaux recevront 3,9 et 4 log₁₀ PFU/dose pour chacune des deux valences vaccinales (soit 10 fois plus que le vaccin MSD). Dans les 20 semaines suivant la vaccination, au maximum 50 animaux seront transférés du couvoir dans les locaux confinés du Centre de Recherche de Saint-Vulbas (site Boehringer Ingelheim) afin d'effectuer une épreuve à l'aide d'une souche virulente de MDV. Un autre lot d'au maximum 50 animaux non vaccinés issus du même couvoir sera également transféré dans ces locaux où ils subiront le même traitement afin de servir de lot témoin. L'épreuve se déroulant en milieu confiné, l'émergence de souches recombinantes ou de variants pourra alors être vérifiée. Ces 100 animaux d'expérimentation seront maintenus en confinement lors de l'épreuve, ils seront exclus de la filière alimentaire.

L'OGM peut être tracé par des tests PCR (sensibilité 17 PFU/ml), d'isolement viral et de sérologie.

3. Caractéristiques de l'OGM

3.1. Description de la structure moléculaire du vecteur et du transgène

La souche RN1250 d'herpèsvirus de gallinacés de sérotype 1 (Gallid herpesvirus 2 ou MDV) utilisée a été construite avec trois régions génomiques provenant de trois souches MDV différentes (voir Figure 1) :

- (1) La plus grande partie du génome de RN1250 provient de la souche vaccinale actuellement la plus efficace, CVI 988 ; cette partie contient l'entièreté de la région unique longue (UL) ainsi que les séquences répétées inverses flanquant cette UL comprenant la répétition terminale (TRL) et interne (IRL), soit environ 80% du génome.
- (2) L'entièreté de la région unique courte (US) du génome de RN1250 ainsi que la partie proximale des séquences répétées inverses flanquant l'US (IRS et TRS) (environ 10% du génome) provient de la souche MDV RM1⁶.
- (3) La partie distale des IRS et TRS provient de la souche terrain très virulente vMDV Md5 (environ 10% du génome).

La souche RN1250 a été générée au vu des propriétés biologiques des virus la constituant.

Pour la partie LTR : le choix s'est fait au vu des propriétés biologiques de la souche RM1, l'insertion du LTR du REV dans le génome de la souche parentale JM en a supprimé l'oncogénicité.

De plus, la souche RM1 s'est montrée plus protectrice que la souche CVI 988 contre une épreuve avec des souches vv+MDV. Cependant, l'innocuité de cette souche n'est pas satisfaisante car elle induit une atrophie permanente du thymus et transitoire de la bourse de Fabricius, deux organes lymphoïdes critiques pour le développement et la maturation des

⁶ La souche MDV RM1 est issue de la souche vMDV JM qui contient, suite à une co-infection avec le rétrovirus de la réticuloendothéliose aviaire (REV) en culture de cellules, une séquence LTR insérée dans la partie proximale des IRS et TRS.

lymphocytes T et B. L'idée a donc été d'introduire la LTR et les séquences environnantes de RM1 dans le génome d'une souche vaccinale afin de résoudre ces problèmes d'innocuité.

La souche CVI 988 a été choisie car elle est la plus efficace et son innocuité a été largement démontrée ; l'insertion de LTR permettrait d'augmenter l'efficacité de la souche CVI 988. En effet, les gènes potentiellement impliqués dans l'atténuation de la souche CVI 988 ont été décrits dans l'UL et dans les TRL et IRL (notamment le gène Meq impliqué dans l'oncogénèse du virus MDV) ; l'idée était donc de construire un virus à l'aide de RM1 et CVI 988 en conservant ces parties génomiques impliquées dans l'atténuation de CVI 988.

Après construction, le séquençage a confirmé que la souche RN1250 contenait des éléments des trois souches CVI 988, RM1 et Md5.

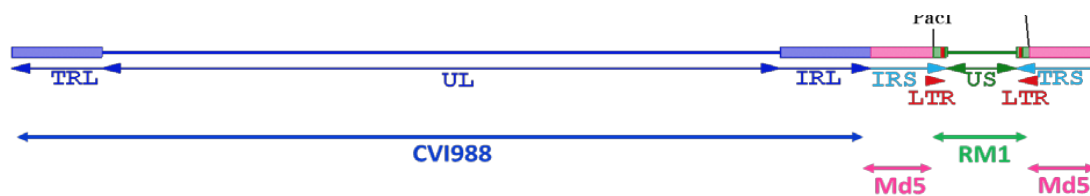


Figure 1 : Schéma issu du séquençage de la souche recombinante représentant le génome hybride de la souche RN1250 avec les trois régions génomiques provenant de 3 souches MDV différentes : souche vaccinale CVI 988 (en bleu marine), souche hypervirulente RM1 (en vert) contenant la LTR (en rouge) du REV et souche Md5 (en rose magenta).

3.2. Produit résultant de l'expression

Le vaccin produit à partir de la souche RN1250 se présente comme les vaccins à base de la souche CVI 988, cellules infectées congelées conservées dans des ampoules en verre dans l'azote liquide⁷. La décongélation se fait en bain marie, le contenu est mélangé à un solvant. Suite à l'inoculation, le RN1250 va débuter sa réplication dans les cellules cibles, dont les lymphocytes B et T et l'épithélium du follicule plumeux. La réplication chez ces animaux vaccinés va induire une réponse immunitaire protectrice contre la maladie de Marek.

⁷ Le virus Marek étant très fragile sous formes de virions libres hors de la cellule.

3.3. Sécurité moléculaire de dissémination

- Dissémination et tropisme de l'OGM

La maladie de Marek est connue depuis 1907, aucune pathologie humaine liée à cette maladie n'a été rapportée à ce jour. Le RN1250, comme son virus parental, ne se réplique pas dans les cellules de mammifères. L'injection accidentelle à l'homme serait sans conséquence grave. Les études de tropisme, de dissémination et de transmission horizontale de la souche RN1250 ont montré une charge virale tissulaire plus faible (différents temps testés, *i.e.* 7, 14 et 49 jours après vaccination, Report 12-012) et une moindre persistance dans les tissus des animaux vaccinés par rapport à la souche vaccinale CVI 988. La virémie dure 7 jours après inoculation. La souche RN1250 n'est pas transmise horizontalement à des poulets contacts non vaccinés dans l'environnement direct, contrairement à la souche CVI 988. La souche RN1250 est avirulente pour les espèces aviaires non-cibles (cailles, faisans, dindes, canards, pigeons).

- Échanges de matériel génétique

Aucune réversion de virulence de la souche RN1250 n'a été observée, elle est génétiquement stable après 5 passages successifs sur animaux (Report 10-130). La souche RN1250 apparaît plus stable que la souche CVI 988. A noter que d'autres souches vaccinales sur le marché comportent déjà cette LTR du virus de la réticuloendothéliose aviaire (RM1) et apparaissent très stables sur le terrain.

- Possibilité de recombinaison⁸

La présence de séquences LTR du rétrovirus de réticuloendothéliose aviaire dans la souche RN1250 soulève des questions de recombinaison :

- Recombinaison entre RN1250 et d'autres souches MDV1 (comme CVI988 ou wtMDV1) :
La recombinaison est théoriquement possible chez un animal infecté simultanément par une souche sauvage virulente de MDV et la souche vaccinale RN1250. Comme pour tous les autres herpesvirus même si cela n'a pas été démontré pour le génome Marek, une

⁸ Une publication récente (He et al 2020) établit qu'un nouveau variant du MDV (HNLC503) est apparu en Chine suite à une recombinaison la souche vaccinale CVI 988 et une souche virulente. L'atténuation de la virulence est obtenue pour la souche recombinante mais les auteurs n'excluent pas un avantage de ces recombinants apparaissant dans la même région pour d'autres variants identifiés ailleurs dans le monde.

recombinaison de 10 à 30% est envisageable. A noter que la présence simultanée des 2 souches virales dans la même cellule est peu probable, en raison de l'inhibition de la surinfection et surtout de la protection vaccinale.

Une recombinaison spontanée entre les 3 sérotypes de virus Marek n'a jamais été observée à ce jour malgré les infections mixtes fréquentes. Les 3 sérotypes présentent de profondes altérations au cours de passages répétés *in vitro*. Le producteur de vaccin utilise un lot de semences primaires et des lots de semences de travail, au nombre de passages limité par rapport au virus vaccinal d'origine. La stabilité du génome et celle du phénotype ont été démontrées pour 6 passages supplémentaires en conditions usuelles.

- Cas d'une recombinaison entre RN1250 et CVI 988

Il n'y a pas d'utilisation simultanée prévue. Cependant, si une recombinaison se produisait, cette dernière n'accroîtrait pas le pouvoir pathogène de la souche puisque le RN1250 dérive à plus de 85% du CVI 988. Il est rappelé que l'intégration de la LTR entraîne une plus forte innocuité que les souches Marek. La souche RN1250 présente un double avantage : (1) elle limite la co-infection dans une même cellule et ne favorise pas l'émergence de souches virulentes par recombinaison avec ses LTR, (2) la souche CVI 988 ayant 85% d'identité avec la souche RN1250, une recombinaison conduirait à atténuer encore plus la virulence résiduelle de RN1250.

- Cas d'une recombinaison entre RN1250 et wtMDV1 (souche sauvage de Marek)

La vaccination a lieu au couvoir en système confiné. La contamination naturelle en élevage interviendrait par aspiration de poussières contaminées par du virus libre wtMDV1 ultérieurement (après quelques jours). La contamination naturelle se ferait donc par voie aérienne, différente de la voie vaccinale. L'acquisition d'une immunité protectrice est très rapide, avec 85% de protection en 1 à 2 jours. Il y aura donc dans tous les cas, une forte diminution de la réplication des souches sauvages limitant le risque de recombinaisons. La souche vaccinale RN1250 diffuse très peu dans les follicules plumeux, et bloque les souches plus virulentes. Pour émerger, les souches recombinantes devraient mieux se répliquer dans le follicule plumeux, ce qui n'est pas le cas des souches intégrant une LTR. Le virus RN1250 étant non transmissible dans l'environnement (pas de transfert horizontal démontré), une souche recombinante pourrait perdre son caractère diffusible. Quant à la virulence, l'intégration d'une LTR l'atténue systématiquement (3 publications citées).

Si une souche wtMDV1-LTR émerge suite à une recombinaison entre les souches wtMDV1 et RN1250, les effets atténuateurs de l'insertion d'une LTR dans un virus MDV1 étant clairement démontrés, la souche résultante n'aurait pas un pouvoir pathogène plus élevé. Cela est démontré dans deux exemples décrits avec une souche vMDV et vvMDV (hautement virulente). Enfin la recombinaison « forcée » entre RN1250 et vMDV ou HVT entraîne une atténuation de vMDV (diminution répliation/diffusion).

Un suivi de l'émergence de souches recombinantes associées à une pathologie en lien avec le virus de la maladie de Marek au sein de l'élevage expérimentalement vacciné devra être proposé avec une analyse par séquençage NGS par exemple.

- Recombinaison entre RN1250 et HVT (herpèsvirus de la dinde)

La recombinaison entre MDV1 et l'HVT n'a jamais été observée. L'hybridation croisée entre RN1250 et la souche vaccinale HVT montre une très faible homologie, inférieure à 5%. L'identité entre les séquences nucléotidiques est inférieure à 82%. L'absence d'homologie est significative, en particulier dans la région du site d'insertion de la LTR chez RN1250, rendant le risque de recombinaison négligeable.

- Recombinaison entre RN1250 et d'autres herpèsvirus aviaires

Le potentiel de recombinaison entre RN1250 et les autres herpèsvirus aviaires est du même ordre qu'entre RN1250 et HVT. La très faible homologie entre les génomes des trois sérotypes de MDV entre eux et avec le virus de la laryngotrachéite infectieuse (Gallid herpesvirus 1) rend les recombinaisons très rares voire inexistantes, elles n'auraient aucune chance de donner un virus viable capable d'émerger et de survivre en conditions naturelles (Spatz et Schat, 2011). Les homologies avec les herpèsvirus des autres espèces aviaires (telles le *duck enteritis virus*, peste du canard) ou mammifères sont encore plus faibles ce qui diminue le risque de recombinaison (Spatz et Schat, 2011 ; Thiry *et al.*, 2005).

- Risque généré par l'introduction de séquences rétrovirales dans le génome HVT

S'il y a une co-infection avec le REV, il peut y avoir une intégration du génome proviral dans le génome HVT (tout ou partie). L'impact d'une LTR intégrée dans le génome HVT sur la virulence

de celui-ci n'est pas connu. Son impact sur la dissémination semble nul sans avantage particulier.

- **Risque généré par l'introduction de séquences rétrovirales dans le génome RN1250**

S'il y a des sites d'intégration de génomes rétroviraux dans le génome du virus Marek, aucune augmentation de virulence n'a été observée suite à ces événements.

- **Risque de recombinaison accrue pour d'autres rétrovirus avec la LTR du RN1250**

Il n'y a pas de séquence d'encapsidation rétrovirale dans le génome du RN1250, il n'y sera donc pas incorporé, ce qui exclue une recombinaison avec le génome REV.

En conclusion, les risques de recombinaisons existent mais sont très faibles. L'effet des possibles recombinaisons conduirait en fait à une souche atténuée par rapport aux souches parentales.

4. Innocuité et efficacité de la préparation vaccinale

Celles-ci sont démontrées dans le cadre d'essais réglementaires ou décrits dans la fiche pharmacopée spécifique aux vaccins Marek en animalerie protégée avec épreuve vaccinale. La diffusion des souches virales est analysée en présence d'animaux contacts SPF.

- **Innocuité**

Évaluée par des tests standardisés sur au moins 5 générations, aucune réversion. Aucune transmission horizontale n'a été montrée (point différent des autres souches vaccinales).

- **Stabilité**

Elle est démontrée par des tests sur plusieurs générations (protocole de la pharmacopée européenne).

- **Efficacité**

L'efficacité de la souche RN1250 a été comparée à celle de CVI 988 dans plusieurs pays sur poulets EOPS ou conventionnels. Elle est plus efficace vis-à-vis des souches hyper virulentes en condition expérimentale.

5. Evaluation des risques pour la santé publique et l'environnement

Aucune pathologie humaine liée à la maladie de Marek n'a été rapportée à ce jour. Le RN1250, comme son virus parental, ne se réplique pas dans les cellules de mammifères, il n'y a donc

pas de risque identifié en cas d'injection accidentelle à l'homme.

Les études de tropisme, de dissémination et de transmission horizontale de la souche RN1250 ont montré, que par rapport à la souche CVI 988, la souche RN1250 ne présente pas de risques supplémentaires, ni pour l'animal cible, ni pour les animaux non-cibles, ni pour l'homme, ni pour l'environnement. Le profil d'innocuité est meilleur, la souche est souvent plus efficace, elle ne diffuse pas dans les conditions testées.

Une notice écrite informera sur le vaccin et les risques associés. Il n'y a pas de changements notables par rapport aux autres vaccins utilisés quant à la dose, au mode d'utilisation, aux précautions d'usages.

En fin d'étude, il est indiqué que les poulets de chair label seront abattus et destinés à la consommation humaine, comme le sont tous les poulets d'élevage. Les animaux d'expérimentation soumis à épreuve virale à la suite de la vaccination lors des essais de terrains seront eux exclus de la filière alimentaire.

Des études ont démontré que le virus RN1250 diffère de la souche parentale CVI 988 dans ses propriétés biologiques, ce qui en fait un virus vaccinal plus sûr. Les études de dissémination montrent que le RN1250 est détecté dans un nombre d'organes beaucoup plus faible et chez un plus faible pourcentage de poulets que la souche CVI 988. De plus, à J49 (7 semaines), on ne détecte plus le RN1250 alors que le CVI 988 est encore détecté chez 2/5 animaux.

Les animaux qui seront vaccinés avec le vaccin RN1250 dans les essais de terrain ne seront pas abattus avant 80 jours (poulets labels). La charge virale du RN1250 sera donc très faible, voire non détectable chez ces animaux, et dans tous les cas, inférieure à celle d'un vaccin CVI 988.

A noter que, dans la situation actuelle, si des virus vaccinaux Marek (ou sauvages) sont présents lors de l'abattage des poulets et poules pour la consommation humaine, la charge virale sérique est éliminée par l'exsanguination à l'abattoir, il en sera de même pour le RN1250 (Schat, 2014). Le virus RN1250, comme les autres virus Marek vaccinaux ou sauvages est rapidement inactivé dans la carcasse de poulet (le virus est associé aux cellules de façon tellement étroite que la mort des cellules entraîne la destruction du virus) ; dans tous les cas, la cuisson de la viande détruit le virus (Cauchy, 1986 ; Payne, 2000).

Au regard de ces éléments, le CS du HCB considère que les risques pour l'environnement et pour la santé publique sont négligeables.

6. Conclusion

Les études de tropisme, de dissémination et de transmission horizontale de la souche RN1250 ont montré, que par rapport à la souche CVI 988 (déjà largement utilisée depuis plus de 30 ans en Europe), la souche RN1250 ne présente pas de risques supplémentaires, ni pour l'animal-cible, ni pour les animaux non-cibles, ni pour l'homme, ni pour l'environnement. Elle présente un meilleur profil d'innocuité, et est souvent plus efficace. Elle ne diffuse pas dans les conditions testées.

Un suivi de l'émergence de souches recombinantes associées à une pathologie en lien avec le virus de la maladie de Marek au sein de l'élevage expérimentalement vacciné devra être proposé avec une analyse par séquençage NGS par exemple.

Le CS du HCB n'identifie pas de raison qui justifierait que les animaux inclus dans cet essai et qui n'auront pas été soumis à une épreuve d'infection virale à la suite de la vaccination ne soient pas consommés, comme le sont les poulets vaccinés par les souches actuellement autorisées.

Annexe 1 : Saisine

anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



**Agence nationale du
médicament vétérinaire**

A l'attention de Mme L. AYME Laure et Mr E. ROQUES
HAUT CONSEIL DES BIOTECHNOLOGIES
244, boulevard Saint-Germain
75007 Paris

Fougères, le 08 Mars 2021

Objet : Demande d'avis sur la dissémination volontaire d'organismes génétiquement modifiés (OGM) dans le cadre d'un essai clinique d'un médicament vétérinaire (Référence ANMV 21-381)

**Département des décisions
administratives**

Madame, Monsieur,

Nous avons reçu en date du 03/02/2021, une déclaration de mise en place d'essai clinique et de dissémination volontaire d'OGM pour le médicament vétérinaire PREVEXXION RN+HVT (PHN3257 RN+HVT) chez le poussin d'un jour d'âge pour une immunisation active contre la maladie de Marek.

Dossier suivi par :
Karine LE DORTZ

Ligne directe :
02 99 94 66 65

E- mail :
enreg@anses.fr

N. Réf. :
ANMV/S/2021/006085

V. Réf. :

Considérant la réception des compléments en date du 08/03/2021, le dossier est considéré complet et recevable en date du 08/03/2021.

Conformément au décret n°2007-358 du 19 mars 2007, nous vous transmettons **pour avis**, une demande d'autorisation de dissémination volontaire d'OGM.

Le dossier soumis pour cette demande comporte :

- Dossier technique relatif à la dissémination (Partie III E),
- Résumé du dossier OGM (réf. HEG/SK/BioNP.20.D926),
- Fiche d'information du public (réf. HEG/SK/BioNP.20.D927),
- Document traitant des aspects social, éthique et économique de ce vaccin (réf. HEG/SK/BioNP.20.D928).

Nous vous rappelons que vous devez nous faire part de votre avis sous 60 jours à compter du 08/03/2021.

Restant à votre disposition, je vous prie d'agréer, Madame et Monsieur, l'expression de ma considération distinguée.

**Pour le Directeur général de l'Agence nationale de sécurité
sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail,
et par délégation,
l'Adjoint au directeur en charge des décisions
administratives de l'Agence nationale du
médicament vétérinaire**

Mickaëlle SACHET

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail – Agence nationale du médicament vétérinaire
14 rue Claude Bourgelat – Parc d'activités de la Grande Marche - Javené – CS 70611 - 35306 FOUGERES
Téléphone : + 33 (0)2 99 94 66 65 - www.anmv.anses.fr

Annexe 2 : composition du CS

Cet avis a été élaboré par le CS du HCB à partir de la discussion d'un projet d'avis en séance du 15 avril 2021⁹ et d'échanges ultérieurs sous la présidence du Pr Jean-Christophe Pagès et la vice-présidence du Dr Pascal Boireau et du Dr Claudine Franche. Le CS du HCB est un comité pluridisciplinaire composé de personnalités scientifiques nommées par décret au titre de leur spécialité en relation avec les missions du HCB.

Par ordre alphabétique des noms de famille, le CS du HCB est composé¹⁰ de :

Frédérique Angevin, Claude Bagnis, Avner Bar-Hen, Marie-Anne Barny, Pascal Boireau, Thierry Brévault, Bruno Chauvel, Cécile Collonnier, Denis Couvet, Elie Dassa, Barbara Demeneix (démissionnaire), Claudine Franche, Philippe Guerche, Joël Guillemain, Guillermina Hernandez-Raquet, Jamal Khalife, Bernard Klonjkowski, Marc Lavielle, Valérie Le Corre, François Lefèvre, Olivier Lemaire, Didier Lereclus, Rémi Maximilien, Eliane Meurs, Nadia Naffakh, Didier Nègre, Jean-Louis Noyer (démissionnaire), Sergio Ochatt, Jean-Christophe Pagès, Xavier Raynaud, Catherine Regnault-Roger, Michel Renard, Tristan Renault, Patrick Saindrenan, Pascal Simonet, Marie-Béregère Troadec, Bernard Vaissière, Hubert de Verneuil, Jean-Luc Vilotte.

Le dossier a été examiné par deux experts rapporteurs, membres du CS du HCB, sélectionnés pour leurs compétences dans les disciplines requises pour l'analyse du dossier. Les membres du CS du HCB remplissent annuellement une déclaration publique d'intérêts. Ils sont également interrogés sur l'existence d'éventuels conflits d'intérêts avant l'examen de chaque dossier. Aucun membre du CS n'a déclaré avoir de conflits d'intérêts qui auraient pu interférer avec l'élaboration de cet avis.

⁹ Membres du CS présents et représentés lors de la discussion du projet d'avis en séance du 15 avril 2021 : Frédérique Angevin, Claude Bagnis, Marie-Anne Barny, Pascal Boireau, Bruno Chauvel, Elie Dassa, Claudine Franche, Philippe Guerche, Joël Guillemain, Jamal Khalife, Bernard Klonjkowski, François Lefèvre, Olivier Lemaire, Didier Lereclus, Rémi Maximilien, Eliane Meurs, Didier Nègre, Sergio Ochatt, Jean-Christophe Pagès, Xavier Raynaud, Catherine Regnault-Roger, Michel Renard, Pascal Simonet, Marie-Béregère Troadec, Bernard Vaissière, Hubert de Verneuil, Jean-Luc Vilotte.

¹⁰ Composition en vigueur suite au décret de nomination des membres du HCB du 30 décembre 2014, à la loi du 2 décembre 2015 et à l'arrêté du 10 avril 2017 portant nomination des membres du HCB, publié le 28 avril 2017 et au décret n°2019-1353 du 12 décembre 2019 puis au décret n°2020-1675 du 23 décembre 2020 prolongeant le mandat des membres du HCB.