

**Résumé de l'évaluation des risques réalisée en vertu du
Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (organismes)
Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)**

EAU 760 : Influenzavirus B/Massachusetts/2/2012 adapté au froid

Décision réglementaire

En vertu de la partie 6 de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement (1999)* [(LCPE (1999))] et de son *Règlement sur les renseignements concernant les substances nouvelles (organismes)* [RRSN (O)], le ministre de la Santé a évalué les renseignements concernant l'organisme déclaré et a déterminé qu'il n'est pas soupçonné d'être nocif pour l'environnement canadien ni pour la santé humaine aux termes de l'article 64 de la LCPE (1999)¹, lorsqu'il est importé en vue d'être introduit dans l'environnement partout au Canada. Par conséquent, l'importation du virus grippal B/Massachusetts/2/2012 adapté au froid à cet effet est permise après le 12 octobre 2013.

Annexe du RRSN (O) : 1

Identification de l'organisme : Influenzavirus B/Massachusetts/2/2012 adapté au froid

Déclarant : AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario)

Date de la décision : 12 octobre 2013

Utilisation proposée : Préparation du vaccin FluMist® (vivant, atténué) pour la saison de vaccination 2013-2014 contre la grippe

IDENTIFICATION / HISTORIQUE DE LA SOUCHE / MODIFICATIONS GÉNÉTIQUES

Le microorganisme déclaré est un Influenzavirus vivant, génétiquement modifié, adapté au froid et thermosensible, réassorti de la souche sauvage saisonnière B/Massachusetts/2/2012 de type B. La souche est une composante du vaccin FluMist® 2013-2014 contre la grippe.

Il existe trois types d'Influenzavirus: A, B et C, qui se distinguent par les protéines de leur nucléocapside et de leur matrice M. L'Influenzavirus B se divise en deux lignées antigéniques, B/Victoria et B/Yamagata, selon la conformation de l'hémagglutinine (HA) qu'ils contiennent. Les protéines HA et neuraminidase (NA) jouent un rôle dans la fixation du virus aux récepteurs cellulaires spécifiques et sont la cible des anticorps neutralisants qui confèrent la protection contre l'infection par l'Influenzavirus (Lamb et Krug, 2001). Le déclarant a caractérisé la spécificité antigénique de la protéine HA, déterminé le titre du virus et séquencé la souche

¹ Conformément à l'article 64 de la LCPE (1999), est toxique toute substance qui pénètre ou peut pénétrer dans l'environnement en une quantité ou concentration ou dans des conditions de nature à : a) avoir, immédiatement ou à long terme, un effet nocif sur l'environnement ou sur la diversité biologique; b) mettre en danger l'environnement essentiel pour la vie; c) constituer un danger au Canada pour la vie ou la santé humaine.

déclarée pour confirmer que les segments de son génome sont presque identiques à ceux des organismes donneurs.

Les modifications génétiques consistent au réarrangement des six segments géniques d'un virus maître donneur atténué avec deux protéines de surface du virus de type sauvage. Le résultat final du réassortiment 6:2 est un vaccin atténué, qui induit une réaction immunitaire de protection chez les humains contre les souches virulentes du virus qui circulent au moment de la déclaration. Les données fournies par le déclarant montrent la stabilité phénotypique et génétique des modifications.

EXAMEN DES DANGERS

Danger environnemental

Les études précliniques sur les souches utilisées dans les vaccins FluMist® précédents avec une dose de 10^7 UFF (même dose utilisée dans la vaccination des humains) n'ont pas montré d'effet négatifs chez différents animaux, dont les suivants : souris, lapin, chien, chat, cheval, mouton, chèvre, bovin, porc, canari, caille, pigeon, etc. D'autres études sur le pouvoir irritant pour les yeux et les effets sur la reproduction n'ont révélé aucune lésion ou irritation aux yeux durant ou après le traitement ni aucun effet nuisible sur le développement résultant de l'exposition des embryons et des fœtus au vaccin actif. Même si ces études portaient sur une souche d'Influenzavirus B différente, celle-ci est considérée comme un substitut acceptable de la souche B/Massachusetts adaptée au froid parce que les gènes responsables de la réplication virale et de l'atténuation sont les mêmes chez les deux souches. L'information fournie par le déclarant et une recherche à jour de la littérature scientifique n'ont révélé aucun potentiel pathogène de la souche B/Massachusetts adaptée au froid ni de la souche d'Influenzavirus B de type sauvage chez les végétaux, les vertébrés et les invertébrés aquatiques et terrestres, ce qui a été jugé adéquat pour ces organismes, étant donné les caractéristiques de la souche B/Massachusetts adaptée au froid. Ainsi, des exemptions ont été acceptées pour les tests de pathogénicité et de toxicité de la souche déclarée à l'égard des végétaux, des invertébrés et des vertébrés aquatiques, de même que pour les invertébrés et les végétaux terrestres.

Compte tenu des résultats des études précliniques décrits ci-dessus, de l'éventail d'hôtes limité et du tropisme tissulaire de la souche déclarée, il est peu probable que cette souche cause des effets nocifs chez les espèces non humaines. Le potentiel que le microorganisme déclaré cause des effets défavorables sur l'environnement, la préservation de celui-ci ou sa diversité biologique a par conséquent été jugé faible.

Danger pour la santé humaine

Le tropisme tissulaire est un facteur important dans la pathogenèse des Influenzavirus. Ce tropisme tissulaire se résume principalement à la capacité des virus à se fixer à des récepteurs spécifiques de la cellule hôte. La spécificité de liaison des protéines HA diffère selon les virus. Les Influenzavirus humains se lient spécifiquement aux cellules de l'épithélium trachéal qui contiennent le motif AS- α 2,6; leur éventail d'hôtes est donc restreint (Suzuki, 2005).

Depuis les années 1970, la plupart des éclosions de grippe de type B ont été associées à des souches de type B/Yamagata ou B/Victoria (Rota et coll., 1990). Les symptômes habituellement associés à l'infection par un Influenzavirus sont les suivants : maux de tête, toux, frissons, fièvre, myalgie, malaise et anorexie. Néanmoins, l'infection se résorbe habituellement d'elle-même et les symptômes disparaissent généralement en moins de six jours (Wright et Webster, 2001).

Étant donné que la souche déclarée contient les mêmes segments viraux que les formulations précédentes du vaccin FluMist[®], on s'attend à ce que le profil d'innocuité de la souche B/Massachusetts adaptée au froid soit équivalent. Différentes formulations quadrivalentes et trivalentes du vaccin FluMist[®] (contenant les mêmes virus maîtres donneurs et des sous-types atténués similaires) ont été administrées à plus de 30 000 sujets dans des études cliniques contrôlées effectuées sur de nombreuses années et dans différents pays. Toutes les formulations testées ont présenté des profils d'innocuité et de tolérabilité acceptables. Les résultats d'une étude clinique menée en 2011, dans laquelle étaient inscrits 1800 adultes de 18 à 49 ans, montrent que le symptôme le plus souvent signalé au cours des 14 jours suivant la vaccination était la congestion ou l'écoulement nasal, rarement accompagné d'effets défavorables inattendus comme des douleurs oropharyngées, une infection des voies respiratoires supérieures et des maux de tête. Néanmoins, le profil d'innocuité de FluMist[®] s'est révélé constant sur de nombreuses années quelle que soit la souche contenue dans le vaccin.

L'innocuité de formulations vaccinales FluMist[®] similaires a aussi été examinée chez des personnes immunodéprimées. Dans une étude aléatoire à double insu contrôlée avec placebo réalisée chez des personnes de 18 à 58 ans infectées par le VIH et des personnes négatives au VIH, aucun effet défavorable grave n'a été attribué au vaccin.

Une exemption pour les tests de sensibilité aux antibiotiques a aussi été accordée, puisque les antibiotiques ne sont pas efficaces contre les virus. De plus, comme la souche déclarée est atténuée, l'exposition accidentelle ne devrait pas causer d'infection grave nécessitant un traitement. Les antiviraux comme Oseltamivir et Zanamivir pourraient être utilisés pour traiter les symptômes d'infection des voies respiratoires supérieures (ASPC, 2013).

Ainsi, on ne s'attend pas à ce que l'utilisation du microorganisme déclaré cause des effets défavorables à la population générale. Le risque pour la santé humaine a été jugé faible.

EXAMEN DES ASPECTS LIÉS À L'EXPOSITION

La souche déclarée, B/Massachusetts adaptée au froid, sera importée des États-Unis comme élément de la préparation vaccinale FluMist[®] par AstraZeneca Canada Inc. Les vaccins seront ensuite expédiés à des cliniques de vaccination contre la grippe et à des pharmacies partout au Canada, où ils seront administrés à des patients humains. Environ 500 000 doses contenant au total près de 5×10^{13} UFF de la souche déclarée seront importées au Canada au cours des saisons 2013-2014 de la grippe.

Les voies d'introduction possibles du virus B/Massachusetts adaptée au froid dans l'environnement qui pourraient donner lieu à une exposition indirecte d'humains sont, d'une

part, l'excrétion par les voies nasales chez les personnes vaccinées et, d'autre part, l'élimination inappropriée des portions inutilisées du vaccin.

L'excrétion par les voies respiratoires est habituellement considérée comme la voie de transmission la plus importante des Influenzavirus. Comme d'autres virus des voies respiratoires, le virus grippal B/Massachusetts adapté au froid peut être transmis par de grosses gouttelettes (diamètre médian massique $> 100 \mu\text{m}$) ou des gouttelettes inhalables en suspension dans l'air (diamètre médian massique $< 5 \mu\text{m}$). Les grosses gouttelettes se déposent rapidement et risquent davantage de contaminer les surfaces. Les gouttelettes plus fines restent en suspension dans l'air, se déplacent plus loin et risquent davantage de causer une infection des voies respiratoires inférieures. Le virus peut aussi être transmis par les mains par contact avec les surfaces contaminées, mais ce mode de transmission est limité en raison de l'inactivation rapide du virus sur les objets inanimés.

L'eau est une source de transmission peu probable de la souche vaccinale déclarée, puisque les stations de traitement d'eau potable sont censées inactiver les virus grippaux. Comme les concentrations habituelles de chlore libre dans les systèmes d'eau potable au Canada varient de 0,04 à 2,0 mg/L (plus que la concentration nécessaire pour tuer les virus grippaux courants), il est peu probable que la souche déclarée survive au processus de traitement de l'eau (Santé Canada, 2009).

Les portions inutilisées du vaccin doivent être éliminées comme des déchets biologiques dans les cliniques de vaccination ou les pharmacies, ou être stérilisées à la vapeur à 121 °C pendant 30 minutes. D'autres procédures sont en place pour prévenir les rejets accidentels de la souche vaccinale déclarée durant son transport et aux lieux de vaccination.

Si l'on tient compte de tous ces facteurs, l'exposition indirecte des humains à l'organisme déclaré est considérée comme faible.

Même si leurs effets n'ont pas été établis pour les Influenzavirus B, on sait que les facteurs environnementaux comme l'humidité relative, la température et les rayons ultraviolets (UV) affectent la survie des Influenzavirus A à l'extérieur de l'hôte. Selon G.J. Harper (1961), l'humidité relative et la température ont des effets marqués sur le taux d'inactivation des Influenzavirus A dans l'air. Lowen et ses collaborateurs (2007) ont montré que la transmission aérienne du Influenzavirus A était accrue à basse température (5 °C) et que les températures élevées (30 °C) interrompaient la transmission aérienne, quelle que soit l'humidité relative. On sait aussi que les rayons UV inactivent efficacement les virus de la grippe A (Jensen, 1964).

La transmission de l'humain à l'animal est aussi une possibilité, notamment durant les activités d'élevage courantes, lorsqu'il y a contact étroit entre les gens et les animaux. Le mécanisme responsable de la transmission d'une personne à une autre pourrait aussi être impliqué dans la transmission entre une personne et un animal. Ce risque est considéré comme minime puisque la souche est thermosensible et qu'elle ne se réplique pas bien chez les animaux d'élevage. Même s'il existe une possibilité de transmission de la souche B/Massachusetts adaptée au froid des humains aux animaux, on ne s'attend pas à ce que de tels cas contribuent à la charge infectieuse globale du Influenzavirus B, compte tenu du phénotype atténué de la souche déclarée. S'il y

avait un rejet accidentel, la souche B/Massachusetts adaptée au froid ne pourrait pas survivre à l'extérieur d'une cellule hôte.

Si l'on tient compte de tous ces facteurs, l'exposition de l'environnement à la souche déclarée est considérée comme faible.

CONCLUSION DE L'ÉVALUATION DES RISQUES / DÉCISION RÉGLEMENTAIRE

En se basant sur les considérations ci-dessus liées aux risques et à l'exposition, Santé Canada a conclu dans son évaluation des risques que le microorganisme déclaré, le Influenzavirus B/Massachusetts/2/2012 adapté au froid, ne devrait pas causer d'effets nocifs à l'environnement ou à la santé humaine au Canada, conformément à l'article 64 de la LCPE (1999).

Selon cette évaluation des risques, la substance est admissible à l'ajout à la Liste intérieure des substances intérieure.

RÉFÉRENCES

Veillez noter que cette liste de références est partielle pour des raisons de confidentialité.

ASPC (2013). Agence de la santé publique du Canada – Surveillance de l'influenza : du 28 avril au 4 mai 2013. http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/12-13/w18_13/index-fra.php (consulté en juillet 2013).

Harper, G.J. (1961). Airborne micro-organisms: survival tests with four viruses. *J Hyg (Lond)* 59, 479-486.

Jensen, M.M. (1964). Inactivation of airborne viruses by ultraviolet irradiation. *Appl. Microbiol.* 12, 418-420.

Lamb, R.A., and Krug, R.M. (2001). *Orthomyxoviridae: the viruses and their replication*. In *Fields Virology*. 4th ed. Knipe, D. M., and Howley, P. M. eds., (Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins) pp. 1487-1531.

Lowen, A.C., Mubareka, S., Steel, J., and Palese, P. (2007). Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature. *PLoS Pathog.* 3, 1470-1476.

Rota, P.A., Wallis, T.R., Harmon, M.W., Rota, J.S., Kendal, A.P., and Nerome, K. (1990). Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. *Viol.* 175, 59-68.

Santé Canada. (2009). *Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada – Document technique – Le chlore*. ISBN: 978-1-100-92330-7. http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/pubs/water-eau/chlorine-chlore/tech_doc_chlor-fra.pdf (consulté en juin 2013).

Suzuki, Y. (2005). Sialobiology of influenza molecular mechanism of host range variation of influenza viruses. *Biol. Pharm. Bull.* 28, 399-408.

Wright, P.F., and Webster, R.G. (2001). Orthomyxoviruses. In *Fields Virology*. 4th ed. Volume 1, Knipe, D. M., and Howley, P. M. eds., (Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins) pp. 1533-1580.