

Propositions du CSST « Réglementation relative aux micro-organismes et toxines (MOT) : bactéries, toxines et virus inscrits sur la liste prévue à l'article L. 5139-1 du code de la santé publique »

Le Comité constitué de 13 membres avait pour objectif de répondre à quatre questions présentées dans le document de cadrage préalablement établi par l'ANSM.

- Question 1 - Quels critères déterminent le placement sur la liste des MOT :
- a. des bactéries ?
 - b. des toxines ?
 - c. des virus ?
- Question 2 - Selon les critères précisés à la question 1,
- a. chaque bactérie, toxine ou virus de la liste des MOT en vigueur doit-il être maintenu ou retiré de cette liste, en précisant le niveau taxonomique considéré ;
 - b. quels bactéries, toxines et virus doivent être ajoutés à cette liste, en précisant le niveau taxonomique considéré ;
 - c. en dehors des bactéries et des virus, d'autres micro-organismes doivent-ils être pris en considération ?
 - d. le cas échéant, quelles exceptions doivent être introduites ou exclues de la liste des MOT, bien que ne répondant pas aux critères précisés à la question 1, en précisant le niveau taxonomique considéré ?
- Question 3 - Quels critères déterminent le placement des bactéries, toxines et virus au sein de l'annexe I ou de l'annexe II de la liste des MOT ?
- Question 4 - Selon les critères précisés à la question 3, au sein de quelle annexe (I ou II) doit figurer chacun des bactéries, toxines ou virus identifiés à la question 2 ?

Les membres du CSST ont répondu conjointement aux questions n°1 et 3 en établissant des stratégies décisionnelles (chapitre A). Ils ont ensuite appliqué ces stratégies sur une liste d'agents candidats à figurer sur la liste des MOT puis décidé, au moyen d'un vote, le placement de chaque agent dans ou hors de cette liste et, le cas échéant, au sein de quelle annexe (I ou II) de la liste des MOT (chapitre B). Les changements notables proposés par rapport à l'actuelle liste en vigueur sont ensuite rapportés et justifiés (chapitre C).

A. Stratégies décisionnelles

L'objectif de ces stratégies est de fournir une indication *a priori* sur le risque posé par un agent biologique pour la santé publique, et donc sur la nécessité de le placer sur la liste des MOT. Pour cela, les membres du Comité ont identifié quels critères doivent être étudiés. Au-delà de permettre la comparaison d'agents différents sur la base de critères identiques, ces stratégies précisent également l'importance relative perçue par les membres du Comité entre les différents critères, et proposent des cotations permettant d'attribuer une valeur pour chaque critère et pour chaque agent. Du fait de la nature différente des trois groupes d'agents considérés – bactéries, toxines et virus – les membres ont choisi d'établir des stratégies légèrement différentes, afin de refléter les spécificités propres à chaque groupe. Pour finir, les membres du Comité ont, pour chaque groupe, proposé un algorithme permettant, à partir de la somme des valeurs obtenues, d'estimer le risque pour la santé publique que représente un agent, et donc de suggérer de le placer ou non sur la liste des MOT, ainsi que l'annexe dans laquelle cet agent doit figurer, le cas échéant.

Le détail des trois stratégies décisionnelles est donné dans l'annexe A.

A.a Stratégie décisionnelle pour les bactéries

Les membres du Comité ont choisi 10 critères, présentés ci-dessous par ordre d'importance décroissante, pour déterminer le risque que peuvent représenter les bactéries pour la santé publique :

1. Quantum infectieux
2. Transmissibilité interhumaine
3. Gravité de la pathologie
4. Existence de contre-mesures médicales spécifiques
5. Mode de contamination
6. Capacité technique de production de l'agent
7. Stabilité
8. Incidence humaine (nombre de cas diagnostiqués/an)
9. Facilité d'accès dans la nature
10. Historique d'utilisation malveillante ou de tentative d'utilisation malveillante

Une fois les valeurs déterminées, chacune est multipliée avec un facteur de pondération propre à chaque critère. Deux sommes sont ensuite obtenues : celle de l'ensemble des critères et celle des 5 premiers critères, qui sont pour les membres du Comité les critères les plus importants. Ces deux sommes permettent ensuite, en les comparant à des seuils hauts et bas, de déterminer si les bactéries devraient *a priori* figurer dans la liste des MOT (catégorie « *a priori* MOT ») ou pas (catégorie « *a priori* non-MOT »), ou encore doivent faire l'objet d'une étude spécifique de la part des membres (catégorie « à discuter »). Les comparaisons des sommes des 10 et 5 critères permettent également de suggérer dans quelle annexe l'agent doit être placé (I ou II).

Deux critères supplémentaires d'exclusion de la proposition de liste des MOT sont indiqués pour aider les membres si l'agent est dans la catégorie « à discuter » : un seuil de prévalence en France et une valeur seuil du « Disability-Adjusted Life Year » (DALY), si elle est connue, qui est une mesure globale de l'impact d'une pathologie pour un être humain tant sur son espérance de vie que sur sa qualité de vie.

A.b Stratégie décisionnelle pour les toxines

Les membres du Comité ont choisi 8 critères pour déterminer le risque que peuvent représenter les toxines pour la santé publique :

1. Capacité technique de production sous une forme pathogène de l'agent
2. Facilité d'accès dans la nature
3. Dose létale
4. Gravité de la pathologie
5. Existence de contre-mesures médicales spécifiques
6. Mode de contamination
7. Historique d'utilisation
8. Stabilité

Comme pour les bactéries, les valeurs sont déterminées puis pondérées et sommées. La comparaison de la somme de ces 8 critères avec des seuils haut et bas permet également de répartir les toxines considérées dans les catégories « *a priori* MOT », « *a priori* non-MOT » ou « à discuter ».

Les membres du Comité ont estimé que les toxines, du fait de leur caractère non-transmissible, ne répondaient pas aux critères d'appartenance à l'annexe I de la liste des MOT. Toutes les toxines de la proposition de liste des MOT figureront donc dans l'annexe II.

A.c Stratégie décisionnelle pour les virus

Les membres du Comité ont choisi 9 critères, présentés ci-dessous par ordre d'importance décroissante, pour déterminer le risque que peuvent représenter les virus pour la santé publique :

1. Transmissibilité interhumaine
2. Gravité de la pathologie chez les personnes symptomatiques
3. Existence de contre-mesures médicales spécifiques
4. Mode de contamination
5. Stabilité
6. Capacité technique de production de l'agent
7. Historique d'utilisation malveillante ou de tentative d'utilisation malveillante
8. Facilité d'accès dans la nature
9. Incidence humaine (nombre de cas diagnostiqués/an)

Comme pour les bactéries et les toxines, les valeurs sont déterminées, pondérées puis sommées. La comparaison de la somme de ces 9 critères avec des seuils haut et bas permet également de répartir les virus considérés dans les catégories « *a priori* MOT », « *a priori* non-MOT » ou « à discuter ».

Pour cette dernière catégorie, les membres indiquent que les valeurs des deux premiers critères sont à considérer en priorité pour déterminer du placement de l'agent considéré sur la proposition de liste des MOT.

La répartition des virus entre les deux annexes a été faite sur la base des valeurs des critères n°1 ou 3 (« Transmissibilité interhumaine » ou « Existence de contre-mesures médicales spécifiques »).

B. Proposition de liste des MOT

Le détail des décisions des membres du Comité est donné dans les tableaux de l'annexe B, et les tableaux compilant les valeurs des critères pour chaque agent étudié sont dans l'annexe C.

B.a Annexe I

Les membres du Comité ont regroupé au sein de l'annexe I, les bactéries :

- de la famille des *Bacillaceae*, du genre *Bacillus* :
 - de l'espèce *Bacillus anthracis* ;
- de la famille des *Francisellaceae*, du genre *Francisella* :
 - de l'espèce *Francisella tularensis* et de la sous-espèce *tularensis* (type A) ;
- de la famille *Yersiniaceae* du genre *Yersinia* :
 - de l'espèce *Yersinia pestis* ;

et les virus :

- de la famille des *Arenaviridae*, du genre *Mammarenavirus* :
 - de l'espèce *Argentinian mammarenavirus* [ex-virus Junín] ;
 - de l'espèce *Brazilian mammarenavirus* [ex-virus Sabiá] ;
 - de l'espèce *Chapare mammarenavirus* ;
 - de l'espèce *Guanarito mammarenavirus* ;
 - de l'espèce *Lassa mammarenavirus* ;
 - de l'espèce *Lujo mammarenavirus* ;
 - de l'espèce *Machupo mammarenavirus* ;
 - de l'espèce *Whitewater Arroyo mammarenavirus*
- de la famille des *Coronaviridae*, du genre *Betacoronavirus* :
 - de l'espèce *Middle East respiratory syndrome-related coronavirus* ;
 - de l'espèce *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*, responsables d'infections humaines ;
- de la famille des *Filoviridae* :
 - du genre *Marburgvirus* ;
 - du genre *Ebolavirus* ;
- de la famille des *Hantaviridae*, du genre *Orthohantavirus* :
 - de l'espèce *Andes orthohantavirus* ;
- de la famille des *Nairoviridae*, du genre *Orthonairovirus* :
 - de l'espèce *Crimean-Congo hemorrhagic fever orthonairovirus* ;
- de la famille des *Orthomyxoviridae*, du genre *Alphainfluenzavirus* :
 - de l'espèce *Influenza A virus* et du lignage H1N1-1918 A/Brevig Mission/1/1918-like ;
- de la famille des *Paramyxoviridae*, du genre *Henipavirus* :
 - de l'espèce *Hendra henipavirus* ;
 - de l'espèce *Nipah henipavirus* ;
- de la famille des *Poxviridae*, du genre *Orthopoxvirus* :
 - de l'espèce *Monkeypox virus* ;
 - de l'espèce *Variola virus*.

B.b Annexe II

Au sein de l'annexe II, les membres ont regroupé les bactéries :

- de la famille des *Burkholderiaceae*, du genre *Burkholderia* :
 - de l'espèce *Burkholderia mallei* ;
 - de l'espèce *Burkholderia pseudomallei* ;
- de la famille des *Clostridiaceae*, du genre *Clostridium* :
 - de l'espèce *Clostridium botulinum*, à l'exception de celles du groupe III ;
- de la famille des *Francisellaceae*, du genre *Francisella* :
 - de l'espèce *Francisella tularensis* et de la sous-espèce *holarctica* (type B) ;
- de la famille des *Rickettsiaceae*, du genre *Rickettsia* :
 - de l'espèce *Rickettsia prowazekii* ;

les toxines :

- l'abrine ;
- les entérotoxines du *Staphylococcus aureus* sauf l'*alpha* toxine ;
- la modécine ;
- la ricine ;
- les saxitoxines ;
- les toxines botuliques, à l'exception des toxines botuliques C, D et les chimères C/D ;
- la viscumine ;
- la volkensine ;

et les virus :

- de la famille des *Hantaviridae*, du genre *Orthohantavirus* :
 - de l'espèce *Dobrava-Belgrade orthohantavirus** ;
 - de l'espèce *Hantaan orthohantavirus** ;
 - de l'espèce *Laguna Negra orthohantavirus* ;
 - de l'espèce *Sin Nombre orthohantavirus* ;
- de la famille des *Herpesviridae*, du genre *Simplexvirus* :
 - de l'espèce *Macacine alphaherpesvirus 1* ;
- de la famille des *Orthomyxoviridae*, du genre *Alphainfluenzavirus*, de l'espèce *Influenza A virus* :
 - du lignage H7N9 A/Shanghai/02/2013-like ;
 - du lignage H7N9 A/Hong Kong/125/2017-like ;
 - du lignage H5N1 A/Vietnam/1203/2004-like (lignage Gs/GD) ;
 - du lignage H5N6 A/Yunnan/14564/2015-like ;

* Un membre pense que le placement sur la proposition de liste des MOT est injustifié pour ces virus et souhaite que cette réserve soit consignée.

B.c Absence d'avis majoritaire

Les membres du Comité ont voté pour le placement sur leur liste des MOT des bactéries de la famille des *Clostridiaceae*, du genre *Clostridium* :

- de l'espèce *Clostridium baratii*, productrices de neurotoxines ;
- de l'espèce *Clostridium butyricum*, productrices de neurotoxines.

Cependant, aucun avis majoritaire n'est apparu quant au placement de ces bactéries au sein de l'annexe I ou de l'annexe II.

Concernant les toxines :

- mycotoxine HT-2 ;
- mycotoxine T-2 ;

aucun avis majoritaire n'est apparu quant à faire figurer ou non ces toxines sur la proposition de liste des MOT.

C. Changements notables

C.a Propositions de sortie de la liste des MOT en vigueur

Les membres du Comité proposent de retirer les agents suivants actuellement sur la liste des MOT :

- à l'annexe I, les bactéries de l'espèce *Mycobacterium tuberculosis* ultra-résistantes,
- à l'annexe II,
 - o les bactéries
 - du genre *Brucella* ;
 - de l'espèce *Clostridium botulinum*, du groupe III ;
 - de l'espèce *Francisella tularensis*, des sous-espèces *mediasitica* et *novicida* ;
 - de l'espèce *Rickettsia rickettsii* ;
 - o les toxines
 - les toxines botuliques C, D et leurs chimères C/D ;
 - la toxine *epsilon* du *Clostridium perfringens* ;
 - o les virus
 - les poliovirus de l'espèce *Enterovirus C* ;
 - de l'espèce *Kyasanur Forest disease virus* ;
 - de l'espèce *Omsk hemorrhagic fever virus* ;
 - de l'espèce *Rift Valley fever virus* ;
 - de l'espèce *Choclo orthohantavirus* ;
 - de l'espèce *Seoul orthohantavirus* ;
 - de l'espèce *Influenza A virus* et sous-types H7N7 et H7N3, responsables d'infections humaines.

C.a.1 Les bactéries de l'espèce *Mycobacterium tuberculosis* ultra-résistantes, c'est-à-dire polypharmacorésistantes à l'isoniazide, à la rifampicine, à n'importe quelle fluoroquinolone et à la capréomycine ou la kanamycine ou l'amikacine, figurent à l'annexe I de la liste des MOT en vigueur.

Le résultat de l'algorithme décisionnel plaçait les bactéries de cette espèce dans l'annexe I, dès qu'elles étaient résistantes à la rifampicine et à l'isoniazide. Les autres bactéries de l'espèce devaient figurer à l'annexe II, selon le même algorithme, et donc faire leur entrée sur la liste des MOT.

Malgré ces résultats, les membres du Comité ont choisi de retirer ces bactéries de leur proposition de liste. Les raisons présentées sont les suivantes :

- les critères à étudier pour décider du placement d'un agent sur la proposition de liste ont été choisis dans le cadre d'infections aiguës, et non persistantes comme dans le cadre des mycobactéries, ce qui invalide le résultat proposé par l'algorithme ;
- les membres ont retenu que seule une exposition prolongée et répétée avec la source infectieuse permettait de se contaminer ;
- les membres ont pris en compte la très longue durée de la période d'incubation ;
- les membres ont enfin pris en compte le temps également très long nécessaire pour cultiver ces bactéries.

Ces facteurs justifient, aux yeux des membres du Comité, de retirer ces bactéries de la liste des MOT.

C.a.2 Les bactéries du genre *Brucella*, à l'exception de celles de l'espèce *Brucella ovis*, font partie de la liste des MOT, à l'annexe II. Les membres du Comité proposent de faire sortir ces bactéries de la liste des MOT principalement car :

- elles ne présentent pas un risque très grand pour la santé humaine ;
- elles ne sont pas transmissibles entre êtres humains ;
- un traitement antibiotique standard existe en cas d'infection.

Ces bactéries sont néanmoins infectieuses sous la forme d'aérosols, ont été développées, mais non utilisées, comme armes biologiques par certains états et font partie de la catégorie B des « select agents » aux Etats-Unis, même si selon un des membres du Comité, elles devraient en être retirées dans un avenir proche.

C.a.3 Au sein des bactéries de l'espèce *Clostridium botulinum*, les membres du Comité ont souhaité distinguer deux groupes, selon le type de toxines qu'elles produisent. Ces bactéries présentent en effet un risque pour la santé humaine du fait de la production de toxine botulique. Il existe différentes toxines botuliques, et certaines, celles du groupe III, ne sont responsables à ce jour que du botulisme animal, sans

cas humain décrit. Les membres du Comité proposent donc de ne pas faire figurer sur la liste des MOT les bactéries productrices de ces toxines responsables du botulisme animal, *i. e.* celles du groupe III (toxine botulique C, D et leurs chimères). Un membre précise cependant que, même s'il n'y a à ce jour aucun cas humain décrit, les toxines du groupe III montrent, dans des conditions *in vitro*, un effet bloquant sur des cultures de motoneurones humains.

C.a.4 Concernant les bactéries de l'espèce *Francisella tularensis*, qui figurent à l'annexe II de la liste des MOT en vigueur, les membres du Comité ont souhaité les considérer au niveau des sous-espèces. Deux sous-espèces, *mediasitica* et *novicida*, présentent des valeurs qui, selon l'algorithme décisionnel, ne devraient pas les faire figurer sur la proposition de liste des MOT. Les deux autres sous-espèces, *holarctica* (type B) et *tularensis* (type A), présentent des valeurs qui les placent *a priori* sur la liste des MOT, aux annexes II et I, respectivement. Les membres du Comité ont décidé de suivre ces recommandations et donc proposent de retirer de la liste des MOT les bactéries des sous-espèces *mediasitica* et *novicida*, de maintenir celles de la sous-espèce *holarctica* (type B) à l'annexe II et de placer à l'annexe I celles de la sous-espèce *tularensis* (type A).

C.a.5 Les bactéries de l'espèce *Rickettsia rickettsii* font partie des agents figurant à l'annexe II de la liste des MOT en vigueur. Le tableau des valeurs fourni par un membre, suite à l'audition d'un expert externe, montre que ces bactéries, selon l'algorithme décisionnel, ne devraient pas figurer sur la liste des MOT, ce qu'a respecté le Comité dans son vote.

Il faut noter que les valeurs du tableau ne correspondent pas à la présentation réalisée par l'expert externe. En modifiant certains critères selon les éléments présentés par cet expert (le quantum infectieux, la gravité de la pathologie et le mode de contamination), cette bactérie aurait dû être placée dans la catégorie « à discuter ».

C.a.6 Les toxines botuliques font partie de l'annexe II de la liste des MOT en vigueur. Comme indiqué ci-dessus pour les bactéries de l'espèce *Clostridium botulinum*, les membres du Comité souhaitent distinguer au sein de ces toxines celles qui présentent un risque décrit pour la santé humaine de celles ne présentant à ce jour qu'un risque pour les animaux (toxines C, D et leurs chimères). Les membres du Comité proposent de retirer de la liste des MOT les toxines responsables du botulisme animal, *i.e.* les toxines botuliques C, D et les chimères C/D.

C.a.7 La toxine *epsilon* de *Clostridium perfringens* figure à l'annexe II de la liste des MOT. Placée dans la catégorie « à discuter » par l'algorithme décisionnel après avoir complété les valeurs fournies par l'experte auditionnée, le Comité propose de le retirer de la liste des MOT, au motif qu'aucun cas humain d'intoxication n'a été rapporté pour cette toxine, présentée dans la littérature scientifique comme l'une des plus dangereuses. Un membre du Comité a cependant trouvé la description d'êtres humains intoxiqués avec cette toxine. Un autre membre souhaite que cette toxine soit tracée par les autorités compétentes du fait du risque économique-agricole qu'elle présente.

C.a.8 Les virus responsables de la poliomyélite se trouvent sur la liste des MOT, à l'annexe II. La somme des valeurs des critères de ces virus montre un risque restreint pour la santé publique, et les membres du Comité proposent de retirer ces poliovirus de la liste des MOT. Un membre rappelle cependant que suite à l'actuelle campagne d'éradication de ce virus par l'OMS, il est possible qu'à moyen terme, du fait entre autres d'un arrêt probable de la vaccination obligatoire, il conviendra de nouveau de considérer les poliovirus comme des candidats légitimes à figurer sur la liste des MOT.

C.a.9 Enfin, pour les agents listés ci-dessous, les membres du Comité ont suivi le résultat fourni par l'application de l'algorithme décisionnel, indiquant qu'ils ne présentaient pas un risque majeur pour la santé publique :

- des bactéries des sous-espèces *mediasitica* et *novicida* de l'espèce *Francisella tularensis* ;
- des virus
 - o de l'espèce *Kyasanur Forest disease virus* ;
 - o de l'espèce *Omsk hemorrhagic fever virus* ;
 - o de l'espèce *Rift Valley fever virus* ;
 - o de l'espèce *Choclo orthohantavirus* ;
 - o de l'espèce *Seoul orthohantavirus* ;
 - o de l'espèce *Influenza A virus*, des sous-types H7N7 et H7N3.

C.b Propositions d'entrées dans la liste des MOT en vigueur

Les membres du Comité proposent d'ajouter les agents suivants à la liste des MOT :

- à l'annexe I, les virus de l'espèce *Influenza A virus* du sous-type H1N1 et du lignage A/Brevig Mission/1/1918-like ;
- à l'annexe II,
 - o les toxines
 - l'abrine ;
 - la modécine ;
 - la viscumine ;
 - la volkensine ;
 - les entérotoxines du *Staphylococcus aureus* excepté la toxine *alpha* (à noter que l'entérotoxine B du *Staphylococcus aureus* figure déjà sur la liste des MOT) ;
 - o les virus
 - de l'espèce *Macacine alphaherpesvirus 1* ;
 - de l'espèce *Influenza A virus*
 - du sous-type H7N9 et du lignage A/Shanghai/02/2013-like ;
 - du sous-type H7N9 et du lignage A/Hong Kong/125/2017-like ;
 - du sous-type H5N6 et du lignage A/Yunnan/14564/2015-like ;
- en s'abstenant de statuer sur l'annexe,
 - o les bactéries
 - de l'espèce *Clostridium baratii*, productrices de neurotoxines ;
 - de l'espèce *Clostridium butyricum*, productrices de neurotoxines.

C.b.1 Pour les virus de l'espèce *Influenza A virus* du sous-type H1N1 et du lignage A/Brevig Mission/1/1918-like et les toxines modécine, viscumine et volkensine, les membres du Comité ont suivi le résultat de l'algorithme décisionnel et proposent d'ajouter ces agents à la liste des MOT.

C.b.2 Pour l'abrine, l'algorithme décisionnel montrait un résultat à la limite de la faire figurer sur la liste des MOT. Le fait de pouvoir facilement commander par internet des graines contenant cette toxine a fait peser la balance vers une proposition d'ajout de cette toxine sur la liste des MOT.

C.b.3 Pour les entérotoxines du *Staphylococcus aureus*, excepté la toxine *alpha*, les membres du Comité ont suivi le résultat de l'algorithme décisionnel et proposent d'ajouter ces agents à la liste des MOT, l'entérotoxine B figurant déjà sur cette liste. Cependant, un membre souligne que le résultat obtenu l'a été en utilisant pour un critère important une extrapolation à partir des données de l'entérotoxine B. La cotation résultante fait basculer ces autres entérotoxines au-delà du seuil, et donc *a priori* parmi les agents devant figurer sur la proposition de liste des MOT.

C.b.4 Du fait de l'absence de transmission interhumaine, les virus de l'espèce *Macacine alphaherpesvirus 1* présentaient un résultat indécis en utilisant l'algorithme. Si un membre s'interroge sur la facilité de transmission de ces virus aux êtres humains, car il est responsable d'un nombre très faible de cas humains malgré une prévalence supposée forte chez les singes, ses autres caractéristiques ont convaincu les membres du Comité de proposer de les rajouter à la liste des MOT. D'ailleurs, certains membres s'interrogent sur le fait de faire figurer ces virus à l'annexe II, avec d'autres virus qui présentent un taux de létalité nettement inférieur.

C.b.5 Les virus grippaux des sous-types H7N9 et H5N6 désignés ci-dessus étaient, selon l'algorithme, à la limite de figurer sur la liste des MOT. Les membres du Comité ont choisi de proposer l'ajout de ces virus sur la liste.

C.b.6 Concernant les bactéries productrices de toxines des espèces *Clostridium baratii* et *C. butyricum*, le résultat de l'application de l'algorithme décisionnel plaçait ces bactéries dans l'annexe I de la liste des MOT. Le Comité a choisi de faire figurer ces bactéries sur la proposition de liste des MOT, mais en s'abstenant de déterminer dans quelle annexe ces bactéries doivent être placées. Un membre a en effet indiqué que ces bactéries, principalement *C. butyricum*, étaient excessivement fréquentes, et que leur placement sur la proposition de liste des MOT pourrait apporter de la confusion aux opérateurs. En effet, les membres du Comité se sont interrogés sur la nécessité pour les laboratoires, après avoir identifié ces bactéries, de

déterminer si elles produisent des toxines afin de savoir si elles appartiennent à la liste, ainsi que sur la méthode à employer pour le faire.

C.b.7 Un membre a proposé de rajouter sur la liste des MOT les virus de l'espèce *Rinderpest morbillivirus*, responsables de la peste bovine. Ce virus a également été éradiqué pour des raisons vétérinaires. Cette proposition pourrait être retenue afin que l'Anses se prononce dans le cadre de ses prérogatives de consultation pour les usages vétérinaires en application des dispositions de l'article L. 5139-1 du code de la santé publique.

C.c Propositions de changement d'annexe dans la liste des MOT en vigueur

Les membres du Comité proposent de déplacer de l'annexe II vers l'annexe I les agents suivants de la liste des MOT :

- les bactéries
 - o de l'espèce *Bacillus anthracis* ;
 - o de l'espèce *Francisella tularensis* et de la sous-espèce *tularensis* (type A) ;
- les virus
 - o de l'espèce *Argentinian mammarenavirus* [ex-virus Junín] ;
 - o de l'espèce *Chapare mammarenavirus* ;
 - o de l'espèce *Guanarito mammarenavirus* ;
 - o de l'espèce *Lujo mammarenavirus* ;
 - o de l'espèce *Whitewater Arroyo mammarenavirus*.

C.c.1 Pour les bactéries des deux espèces citées, ce changement d'annexe résulte du résultat de l'algorithme décisionnel, plaçant ces bactéries à l'annexe I. Les membres du Comité ont souhaité respecter ce résultat.

C.c.2 Pour les virus cités ci-dessus, ils sont tous classés dans le groupe 4 de risque biologique, ce qui permettrait d'avoir l'ensemble des micro-organismes du groupe 4 dans l'annexe I de la liste des MOT.

C.d Autres changements notables

Les membres du Comité ont choisi de simplifier le placement des virus de l'espèce *Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*. Jusqu'alors, selon l'activité réalisée avec ce virus, il était placé soit au sein de l'annexe I, soit au sein de l'annexe II. Les membres du Comité ont retenu que quelle que soit la finalité de l'opération réalisée avec ces virus, ces derniers devraient figurer dans l'annexe I.

Les membres du Comité ont souhaité affiner le niveau taxonomique considéré pour les virus grippaux : ne pas considérer ces virus au niveau du sous-type, mais plus finement, au niveau des lignages définis par l'OMS. Il convient d'ajouter qu'un membre a souligné que pour des virus évoluant aussi rapidement que les virus grippaux, une réévaluation annuelle des virus devant figurer sur la liste des MOT lui semblait une nécessité.

D. Résumé par l'ANSM des impacts de la proposition du Comité

Impacts résultant des propositions de retrait de la liste des MOT

Les propositions de sortie de la liste des MOT précisées au chapitre C.a auraient pour conséquence de supprimer les mesures de sécurité biologique et de sûreté biologique pour l'ensemble des opérations concernées i.e. leur détention, leur mise en œuvre et leurs transferts, sans préjudice des dispositions prévues par les autres réglementations (risque biologique, transport des marchandises dangereuses, biens à double usage, etc.).

Seraient impactés des mêmes effets les parties des bactéries et virus concernés et les organismes génétiquement modifiés issus ou intégrant leurs éléments génétiques, ainsi que les parties des toxines concernées et les organismes génétiquement modifiés codant pour ces toxines et leurs parties.

Impacts résultant des propositions d'inscription sur la liste des MOT

Les propositions d'entrée sur la liste des MOT précisées au chapitre C.b du fait de la dangerosité des bactéries, toxines et virus concernés, auraient pour conséquence de rendre obligatoires les mesures de sécurité biologique et de sûreté biologique pour l'ensemble des opérations concernées i.e. leur détention, leur mise en œuvre et leurs transferts.

Seraient impactés des mêmes effets les parties des bactéries et virus concernés et les organismes génétiquement modifiés issus ou intégrant leurs éléments génétiques, ainsi que les parties des toxines concernées et les organismes génétiquement modifiés codant pour ces toxines et leurs parties.

Impact résultant d'un changement d'annexe

Les changements d'annexe proposés (de l'annexe II vers l'annexe I) précisés au chapitre C.c, auraient un impact différent pour les bactéries et les virus.

Pour les virus concernés, ils sont tous du groupe de risque 4 en sécurité biologique, l'impact serait donc minime puisqu'ils ne peuvent être manipulés que dans une seule structure civile en France, qui répond déjà aux exigences réglementaires propres à la détention et la mise en œuvre de MOT de l'annexe I.

Pour les opérateurs qui travaillent sur les bactéries concernées, ils devront se rapprocher des autorités préfectorales compétentes pour mettre en place un plan particulier d'intervention en application des dispositions de l'article R.741-18 du code de la sécurité intérieure.

Conséquence sur le corpus réglementaire

L'ajout de nouvelles toxines et le retrait d'une toxine de la liste des MOT, impacterait l'arrêté du 4 novembre 2015 fixant les doses et concentrations maximales des micro-organismes et des toxines figurant sur la liste des MOT, et nécessiterait de déterminer les seuils pour les toxines qui feront leur entrée sur la liste.

Par ailleurs, la modification de la liste des bactéries, toxines et virus inscrits sur la liste des MOT telle qu'elle est proposée, appelle à réinterroger la définition de la notion de partie de MOT afin qu'elle soit redéfinie sur la base du génome des bactéries et des virus concernés, et sur la base des séquences peptidiques des toxines concernées, qui figureront sur la liste revue.

Saint-Denis, le 03 SEP. 2019

Direction de l'inspection
Pôle inspection des produits biologiques 2
Dossier suivi par Sébastien EMONET
N/Réf. : 19MOT396

Annexe B – Propositions concernant les agents candidats

A. Propositions concernant les bactéries candidates

Désignation	Situation actuelle		Proposition du CSST		
	MOT/non-MOT	Annexe	Changement proposé	MOT/non-MOT	Annexe
De la famille des <i>Brucellaceae</i> :					
<i>Brucella abortus</i>	MOT	II	sortie	non-MOT	NA
<i>Brucella inopinata</i> - Autres <i>Brucella</i> non classées	MOT	II	sortie	non-MOT	NA
<i>Brucella melitensis</i>	MOT	II	sortie	non-MOT	NA
<i>Brucella papionis</i> - <i>Brucella vulpis</i> - <i>Brucella microti</i>	MOT	II	sortie	non-MOT	NA
<i>Brucella suis</i> bv 1 - 3 - 4 - 5	MOT	II	sortie	non-MOT	NA
<i>Brucella suis</i> bv 2 - <i>Brucella neotomae</i> - <i>B. canis</i> - <i>Brucella pinnipedialis</i> - <i>Brucella ceti</i>	MOT	II	sortie	non-MOT	NA
De la famille des <i>Bacillaceae</i> :					
<i>Bacillus anthracis</i>	MOT	II	changement d'annexe	MOT	I
De la famille des <i>Burkholderiaceae</i> :					
<i>Burkholderia mallei</i>	MOT	II	aucun changement	MOT	II
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	MOT	II	aucun changement	MOT	II
De la famille des <i>Clostridiaceae</i> :					
<i>Clostridium argentinense</i> (producteur de neurotoxine)	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Clostridium baratii</i> (producteur de neurotoxine)	non-MOT	NA	entrée	MOT	aucune décision
<i>Clostridium botulinum</i> sauf groupe III	MOT	II	aucun changement	MOT	II
<i>Clostridium botulinum</i> du groupe III	MOT	II	sortie	non-MOT	NA
<i>Clostridium butyricum</i> (producteurs de neurotoxine)	non-MOT	NA	entrée	MOT	aucune décision
<i>Clostridium perfringens</i> (producteur de toxine epsilon)	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
De la famille des <i>Enterobacteriaceae</i> :					
<i>Escherichia coli</i> STEC*	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Salmonella typhi</i> (<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i>)	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Shigella dysenteriae</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA

Désignation	Situation actuelle		Proposition du CSST		
	MOT/non-MOT	Annexe	Changement proposé	MOT/non-MOT	Annexe
De la famille des <i>Francisellaceae</i> :					
<i>Francisella tularensis</i> subsp <i>holarctica</i> (type B)	MOT	II	aucun changement	MOT	II
<i>Francisella tularensis</i> subsp <i>mediasitica</i>	MOT	II	sortie	non-MOT	NA
<i>Francisella tularensis</i> subsp <i>novicida</i>	MOT	II	sortie	non-MOT	NA
<i>Francisella tularensis</i> subsp <i>tularensis</i> (type A)	MOT	II	changement d'annexe	MOT	I
De la famille des <i>Mycobacteriaceae</i> :					
<i>Mycobacterium africanum</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Mycobacterium bovis</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Mycobacterium leprae</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> MDR**	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> XDR [¶]	MOT	I	sortie	non-MOT	NA
De la famille des <i>Rickettsiaceae</i> :					
<i>Orientia tsutsugamushi</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Rickettsia canadensis</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Rickettsia conorii</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Rickettsia montanensis</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Rickettsia prowazekii</i>	MOT	II	aucun changement	MOT	II
<i>Rickettsia rickettsii</i>	MOT	II	sortie	non-MOT	NA
<i>Rickettsia typhi</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
De la famille des <i>Vibrionaceae</i> :					
<i>Vibrio cholerae</i> O:1 et O139	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
De la famille des <i>Yersiniaceae</i> :					
<i>Yersinia pestis</i>	MOT	I	aucun changement	MOT	I

* STEC : bactéries de l'espèce *Escherichia coli* productrices de shigatoxines.

** souches MDR : souches résistantes à la rifampicine et à l'isoniazide

¶ souches XDR : souches ultra-résistantes, c'est-à-dire polypharmacorésistantes à l'isoniazide, à la rifampicine, à n'importe quelle fluoroquinolone et à la capréomycine ou la kanamycine ou l'amikacine.

B. Propositions concernant les toxines candidates

Désignation	Situation actuelle		Proposition du CSST		
	MOT/non-MOT	Annexe	Changement proposé	MOT/non-MOT	Annexe
Abrine	non-MOT	NA	entrée	MOT	II
<i>alpha</i> -conotoxine	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>alpha</i> toxine du <i>Staphylococcus aureus</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
Autres entérotoxines du <i>Staphylococcus aureus</i> dont TSST1	non-MOT	NA	entrée	MOT	II
Ciguatoxine	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
Diacétoxyscirpénol (DAS)	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
Entérotoxine B du <i>Staphylococcus aureus</i>	MOT	II	aucun changement	MOT	II
Leucocidine de Panton-Valentine	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
Modécine	non-MOT	NA	entrée	MOT	II
Mycotoxine HT-2	non-MOT	NA	aucune décision	aucune décision	NA
Mycotoxine T-2	non-MOT	NA	aucune décision	aucune décision	NA
Microcystine	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
Ricine	MOT	II	aucun changement	MOT	II
Saxitoxines	MOT	II	aucun changement	MOT	II
Shigatoxine	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
Tétrodotoxine	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
Toxines botuliques C et D et chimères CD	MOT	II	sortie	non-MOT	NA
Autres toxines botuliques	MOT	II	aucun changement	MOT	II
Toxine cholérique	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
Toxine <i>epsilon</i> du <i>Clostridium perfringens</i>	MOT	II	sortie	non-MOT	NA
Toxines <i>alpha</i> et <i>thêta</i> du <i>C. perfringens</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
Toxine <i>bêta</i> 1 du <i>C. perfringens</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
Toxine <i>bêta</i> 2 du <i>C. perfringens</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
Toxine <i>iota</i> du <i>C. perfringens</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
Viscumine	non-MOT	NA	entrée	MOT	II
Volkensine	non-MOT	NA	entrée	MOT	II

C. Propositions concernant les virus candidats

Désignation	Situation actuelle		Proposition du CSST		
	MOT/non-MOT	Annexe	Nature du changement	MOT/non-MOT	Annexe
De la famille des <i>Arenaviridae</i> :					
<i>Argentinian mammarenavirus</i>	MOT	II	changement d'annexe	MOT	I
<i>Brazilian mammarenavirus</i>	MOT	I	aucun changement	MOT	I
<i>Chapare mammarenavirus</i>	MOT	II	changement d'annexe	MOT	I
<i>Guanarito mammarenavirus</i>	MOT	II	changement d'annexe	MOT	I
<i>Lassa mammarenavirus</i>	MOT	I	aucun changement	MOT	I
<i>Lujo mammarenavirus</i>	MOT	II	changement d'annexe	MOT	I
<i>Machupo mammarenavirus</i>	MOT	I	aucun changement	MOT	I
<i>Whitewater Arroyo mammarenavirus</i>	MOT	II	changement d'annexe	MOT	I
De la famille des <i>Coronaviridae</i> :					
<i>Middle East respiratory syndrome-related coronavirus</i>	MOT	I et II	aucun changement	MOT	I
<i>Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus, responsables d'infections humaines</i>	MOT	I	aucun changement	MOT	I
De la famille des <i>Filoviridae</i> :					
<i>Ebolavirus</i>	MOT	I	aucun changement	MOT	I
<i>Marburgvirus</i>	MOT	I	aucun changement	MOT	I
De la famille des <i>Flaviviridae</i> :					
<i>Dengue virus</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Kyasanur Forest disease virus</i>	MOT	II	sortie	non-MOT	NA
<i>Rocio virus (Kokobera virus)</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Louping ill virus</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Murray Valley encephalitis virus</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Omsk hemorrhagic fever virus</i>	MOT	II	sortie	non-MOT	NA
<i>Powassan virus</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Tick-borne encephalitis virus</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Wesselsbron virus</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>West Nile virus</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
De la famille des <i>Hantaviridae</i> :					
<i>Andes orthohantavirus</i>	MOT	I	aucun changement	MOT	I
<i>Choclo orthohantavirus</i>	MOT	II	sortie	non-MOT	NA
<i>Dobrava-Belgrade orthohantavirus</i>	MOT	II	aucun changement	MOT	II
<i>Hantaan orthohantavirus</i>	MOT	II	aucun changement	MOT	II
<i>Laguna Negra orthohantavirus</i>	MOT	II	aucun changement	MOT	II
<i>Seoul orthohantavirus</i>	MOT	II	sortie	non-MOT	NA
<i>Sin Nombre orthohantavirus</i>	MOT	II	aucun changement	MOT	II
De la famille des <i>Herpesviridae</i> :					
<i>Macacine alphaherpesvirus 1</i>	non-MOT	NA	entrée	MOT	II

Désignation	Situation actuelle		Proposition du CSST		
	MOT/non-MOT	Annexe	Nature du changement	MOT/non-MOT	Annexe
De la famille des <i>Nairoviridae</i> :					
<i>Crimean-Congo hemorrhagic fever orthonairovirus</i>	MOT	I	aucun changement	MOT	I
De la famille des <i>Orthomyxoviridae</i> :					
Virus influenza H1N1-1918 A/Brevig Mission/1/1918-like	non-MOT	NA	entrée	MOT	I
Virus influenza H3N2v A/Indiana/08/2011	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
Virus influenza H5N1 A/Chicken/France/150169a/2015	non-MOT	II	aucun changement	non-MOT	NA
Virus influenza H5N1 A/Vietnam/1203/2004-like (lignage Gs/GD)	MOT	II	aucun changement	MOT	II
Virus influenza H5N6 A/Yunnan/14564/2015-like	non-MOT	NA	entrée	MOT	II
Virus influenza H7N3 A/Canada/404/2004-like	MOT	II	sortie	non-MOT	NA
Virus influenza H7N3 A/Mexico/InDRE7218/2012-like	MOT	II	sortie	non-MOT	NA
Virus influenza H7N7 A/Netherlands/219/2003-like	MOT	II	sortie	non-MOT	NA
Virus influenza H7N9 A/Hong Kong/125/2017-like	non-MOT	NA	entrée	MOT	II
Virus influenza H7N9 A/Shanghai/02/2013-like	non-MOT	NA	entrée	MOT	II
Virus influenza H9N2 A/Bangladesh/0994/2011 (G1 lignage)	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
Virus influenza H9N2 BJ94/Y280 lignages	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
De la famille des <i>Paramyxoviridae</i> :					
<i>Hendra henipavirus</i>	MOT	I	aucun changement	MOT	I
<i>Nipah henipavirus</i>	MOT	I	aucun changement	MOT	I
De la famille des <i>Peribunyaviridae</i> :					
<i>Oropouche orthobunyavirus</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
De la famille des <i>Phenuiviridae</i> :					
<i>Rift Valley fever virus</i>	MOT	II	sortie	non-MOT	NA
De la famille des <i>Picornaviridae</i> :					
Poliovirus (<i>Enterovirus C</i>)	MOT	II	sortie	non-MOT	NA
De la famille des <i>Poxviridae</i> :					
<i>Monkeypox virus</i>	MOT	I	aucun changement	MOT	I
<i>Variola virus</i>	MOT	I	aucun changement	MOT	I
De la famille des <i>Rhabdoviridae</i> :					
<i>Lyssavirus</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA

Désignation	Situation actuelle		Proposition du CSST		
	MOT/non-MOT	Annexe	Nature du changement	MOT/non-MOT	Annexe
De la famille des <i>Togaviridae</i> :					
<i>Chikungunya virus</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Eastern equine encephalitis virus</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Everglades virus</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Mayaro virus</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Mucambo virus</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Ndumu virus</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Tonate virus</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Venezuelan equine encephalitis virus</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA
<i>Western equine encephalitis virus</i>	non-MOT	NA	aucun changement	non-MOT	NA

Pour les virus la famille des *Orthomyxoviridae*, l'expression « A/xxx/nnn/mmmm-like » désigne l'ensemble des virus appartenant au même clade phylogénétique que le virus A/xxx/nnn/mmmm selon l'OMS.