

Saint-Denis, le

27 SEP. 2019Direction de l'inspection
Pôle inspection des produits biologiques 2Dossier suivi par : Cyril Stern
Tél. : +33 (0)1 55 87 40 91
E-mail : cyril.stern@ansm.sante.fr
N/Réf. 19MOT447

Le directeur général

à

Monsieur le Président du Conseil scientifique
Haut conseil des biotechnologies
244, boulevard Saint-Germain
75007 Paris

Monsieur le Président du Conseil scientifique du Haut conseil des biotechnologies,

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est en charge de l'application des lois et règlements relatifs aux micro-organismes et toxines (MOT) dont l'emploi serait de nature à présenter un risque pour la santé publique. Parmi ses attributions, l'agence est chargée de proposer au ministre de la santé la liste des MOT qui est fixée par arrêté, après avis du directeur général de l'Anses pour les activités vétérinaires.

La première liste des MOT fixée en 2001 a évolué dès 2004 pour notamment prendre en compte les organismes génétiquement modifiés (OGM) issus ou intégrant des éléments génétiques des MOT. Cette évolution a de fait, conduit à considérer la notion de *partie de MOT* et en l'absence de définition plus précise, a imposé que tout fragment du génome des micro-organismes de la liste des MOT soit dans le champ de la réglementation.

Ainsi, pour des raisons évidentes qui tiennent au recentrage du champ réglementaire, l'ANSM a sollicité deux évolutions notables. La première a consisté à séparer la liste des MOT des autres dispositions réglementaires pour en faciliter l'évolution, la seconde à fixer un seuil d'exemption en deçà duquel les séquences nucléotidiques ne relèvent plus de la réglementation. Ces deux évolutions ont été entérinées respectivement par décret en Conseil d'Etat (décret n°2010-736 du 30 juin 2010) et par arrêté ministériel (arrêté du 30 avril 2012 modifié).

Une démarche de révision en profondeur de la réglementation relative aux MOT, entérinée en 2017, a conduit l'ANSM à solliciter notamment que la liste des MOT soit établie à partir de critères précis pour sélectionner les bactéries, toxines et virus devant y être inscrits et faciliter ainsi son actualisation.

Un processus de révision de la liste des MOT a donc été élaboré en 2018 entre l'ANSM, la Direction générale de la santé et le Secrétariat général de la défense et de la sécurité nationale, pour prendre en compte l'ensemble des aspects de sécurité et de sûreté à considérer et confier chaque étape à un collectif à la compétence adaptée et s'exprimant avec transparence et dans le respect de règles de déontologie.

Ce processus de révision de la liste des MOT a été organisé en trois étapes successives :

1. une actualisation des bactéries, toxines et virus qui doivent figurer sur la liste des MOT confiée par l'ANSM à un Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST). Ce comité a rendu son avis et il en résulte :
 - a. une méthodologie décisionnelle pour classer/exclure sur la liste des MOT toute bactérie, toxine et tout virus ; et les placer en annexe I ou en annexe II de cette liste ;
 - b. une proposition du CSST modifiant en profondeur la liste des bactéries, toxines et virus de la liste des MOT, et qui est jointe à ce courrier ;
2. la révision de la notion de *partie de MOT* une fois la proposition du CSST rendue, afin de définir ces parties pour les bactéries, toxines et virus de la liste actuelle et de la proposition du CSST. L'objectif est de déterminer si le seuil d'exemption en vigueur doit être adapté à la maîtrise actuelle des techniques biologiques et à leur potentiel malveillant, en considérant notamment les progrès de la biologie de synthèse, les techniques d'optimisation du génome et l'essor de la génétique inverse ;
3. apporter un éclairage sur les propositions d'évolution de la liste des MOT et sur la notion de *partie de MOT* au regard des enjeux de sûreté nationale.

Compte tenu de ses compétences sur l'évaluation du risque posé par les biotechnologies, je souhaiterais que le Comité Scientifique du Haut conseil des biotechnologies apporte son expertise sur l'étape 2 du processus ci-dessus pour :

- proposer une définition, exploitable dans un texte réglementaire, avec des critères ou des principes d'exemption ou d'inclusion, des *parties de MOT* présentant un risque réel ou potentiel pour la santé publique, qui soit applicable aux agents biologiques de la liste en vigueur et de la proposition du CSST ;
- proposer également une définition, exploitable dans un texte réglementaire, avec des critères ou des principes, des OGM devant figurer sur la liste des MOT du fait qu'ils représentent un risque réel ou potentiel pour la santé publique ; la réflexion devra prioritairement être menée sur les OGM issus ou intégrant des éléments génétiques des bactéries, virus, ou producteurs de toxines de la liste des MOT en vigueur et de la proposition du CSST, mais le HCB pourra également suggérer l'ouverture d'une réflexion pour la prise en compte ultérieure d'autres facteurs de risque élevé.

Une attention particulière devra être portée pour identifier et évaluer les risques potentiels pour la santé publique posés par les *parties de MOT*, les OGM, et leur exploitation. Idéalement, chacune des définitions proposées devra :

- être simple et claire, pour permettre aux opérateurs concernés de déterminer sans ambiguïté s'ils sont soumis ou pas aux dispositions réglementaires ;
- être applicable de manière pragmatique dans un contexte de contrôle des activités par l'ANSM effectué sur dossier, in situ, sur prélèvements et analyses, sans nécessiter de moyens exceptionnels d'analyses ou d'expertise ;
- permettre d'inclure l'ensemble des OGM et des parties de MOT, qui représentent un risque réel comme un risque potentiel pour la santé publique, y compris à des fins malveillantes ;
- être soit unique pour l'ensemble des agents biologiques listés soit déclinée si des spécificités inhérentes à ces agents biologiques doivent être prises en compte. ;

La réponse du Comité Scientifique du Haut conseil des biotechnologies devra suggérer la répartition des parties de MOT et des OGM au sein des annexes I et II de l'arrêté fixant la liste des MOT, sachant que l'annexe I comprend les agents présentant les risques les plus élevés pour la santé publique.

Je vous saurais gré de me faire parvenir votre avis dans un délai de trois mois à réception du présent courrier.

Mes services restent à votre disposition pour vous apporter toutes les informations nécessaires au traitement de cette saisine.

Je vous remercie par avance de la contribution du Haut conseil des biotechnologies à l'évolution de la réglementation MOT et vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.

Dr Dominique MARTIN

Directeur général

PJ :

- 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 ».
- Arrêté du 30 avril 2012 fixant la liste des micro-organismes et toxines prévue à l'article L. 5139-1 du code de la santé publique.