

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 »

EMONET Sébastien

Inspecteur/Evaluateur MOT

Direction de l'Inspection – pôle INSBIO2

19/02/2019

Saint-Denis

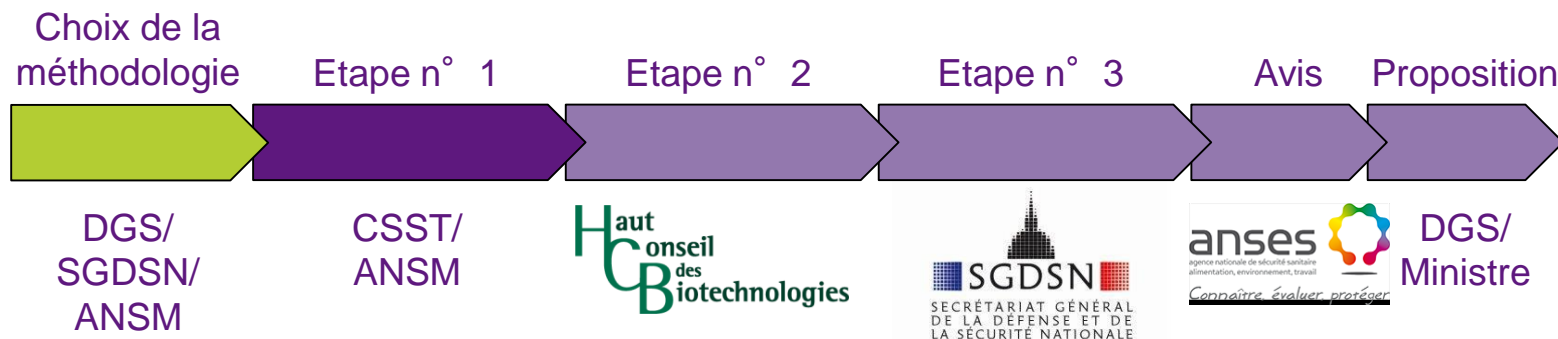
1- Présentation du CSST

2- Sujet du CSST

3- Documents de travail

Evolution de la liste des MOT

- ◆ Article L. 5139-1 du code de la santé publique
 - « Un arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l'ANSM fixe la liste de ces micro-organismes et toxines. Lorsque ces micro-organismes et toxines sont destinés à un usage vétérinaire, le directeur général de l'ANSM sollicite, préalablement à sa proposition, l'avis du directeur général de l'ANSES. »
 - Planning prévisionnel (à titre indicatif) :



Choix du recours à un CSST

- ◆ Donner la parole à la communauté médicale, scientifique et vétérinaire
 - Obtenir l'avis des experts du sujet
 - Participation des experts à l'évolution de la réglementation
- ◆ Formuler un avis au DG de l'ANSM sur les bactéries, toxines et virus, devant figurer sur la liste des MOT au regard des critères de sécurité biologique et de sûreté biologique.

Le CSST et son organisation

- ◆ Mission : apporter une expertise externe pour répondre aux questions formulées par l'ANSM
- ◆ Dans le cadre des dossiers qui leur sont soumis, les experts peuvent soulever toute question qui leur paraîtrait pertinente du point de vue scientifique ou technique afin de s'assurer que ce point a bien été pris en compte
- ◆ Secrétaire :
 - établit l'ordre du jour
 - convoque le CSST
 - assure le respect des règles relatives au risque de conflits d'intérêts, dirige le débat et veille au temps de parole
 - rédige un compte-rendu pour chaque séance, approuvé par le CSST

Le CSST et son organisation

- ◆ 4 séances :
 - 19 février – 14h à 18h
 - 18 mars – 9h à 18h
 - 9 avril – 9h à 18h
 - 9 mai – 9h à 18h
 - selon le besoin, séances supplémentaires
- ◆ Ordre du jour publié sur le site de l'ANSM
- ◆ Présence minimale de 5 membres par séance
- ◆ Enregistrement sonore
- ◆ Gestion des liens d'intérêts

Auditions

- ◆ Le Comité pourra auditionner des experts externes préalablement nommés auprès de l'ANSM
- ◆ Ces experts ne participent à la séance que pour l'étude du dossier les concernant
- ◆ Ils n'assistent ni à la délibération, ni au vote du CSST
 - Complément aux critères de leur domaine (bactéries/toxines/virus)
 - Questions relatives au domaine de compétence de l'expert (analyse des critères déterminés)

Adoption des avis

- ◆ Après clôture des débats, le secrétaire formule les propositions sur lesquelles il s'agit de délibérer
- ◆ L'avis est adopté à l'issue d'un vote à main levée, sauf si l'un des membres demande qu'il ait lieu à bulletin secret
- ◆ Le résultat est acquis à la majorité des membres présents
- ◆ En cas d'égalité → consigné dans compte-rendu que le CSST n'a pas rendu d'avis majoritaire
- ◆ Résultat des votes est consigné ainsi que les détails et explications des votes, y compris les opinions minoritaires
- ◆ Sur demande expresse d'un membre, sa position individuelle et nominative peut être consignée

Opinions émises à titre personnel et communications publiques

- ◆ La communication sur les dossiers traités est mise en œuvre par l'ANSM
- ◆ Toute communication, au nom du CSST, est soumise à l'accord préalable de l'ANSM
- ◆ Pas de revendication du titre de membre (ou d'expert) à des fins commerciales
- ◆ En cas d'expression publique :
 - position personnelle
 - faire connaître vos éventuels liens d'intérêts

Caractère confidentiel des informations et transparence

- ◆ Les séances du CSST ne sont pas publiques
- ◆ Les débats sont confidentiels
- ◆ Certaines informations, dans un souci de transparence, sont rendus publiques (ordre du jour, compte-rendu...)
- ◆ Toutes les personnes qui participent ou assistent au CSST sont tenus au secret professionnel et à la discrétion professionnelle
- ◆ Les dossiers, données et documents soumis à l'examen des membres peuvent être rendus publics dès lors que la décision de l'Agence sur le sujet aura été prise, sous réserve de l'occultation des éventuels secrets protégés par la loi

1- Présentation du CSST

2- Sujet du CSST

3- Documents de travail

La liste des MOT

- ◆ Fixée par arrêtés : 30 avril 2012, modifié par les arrêtés du 6 novembre 2014 et du 2 octobre 2015
- ◆ La liste des MOT est répartie en 2 annexes selon le niveau du risque que les MOT posent pour la santé publique
- ◆ Contient des bactéries, des toxines et des virus
- ◆ Contient des micro-organismes du groupe 2, 3 et 4
- ◆ S'applique à des niveaux de classification différents (groupe de toxines ou toxine unique, espèces, genres, sous-espèces) et des critères phénotypiques (résistances, responsable d'infections humaines)

Objectifs du Comité

- ◆ Proposer une liste des micro-organismes et toxines, en appliquant une méthodologie préalablement définie
- ◆ 4 questions :
 - Quels critères déterminent le placement sur la liste des MOT ?
 - Selon ces critères, quels micro-organismes et toxines doivent figurer sur la liste des MOT ?
 - Quels critères déterminent la répartition des MOT entre les annexes I et II ?
 - Selon ces critères, au sein de quelles annexes doivent figurer individuellement les MOT ?

Critères pour figurer sur la liste des MOT

- ◆ Simples
- ◆ Pragmatiques
- ◆ Logique scientifique, médicale, vétérinaire ou sociétale



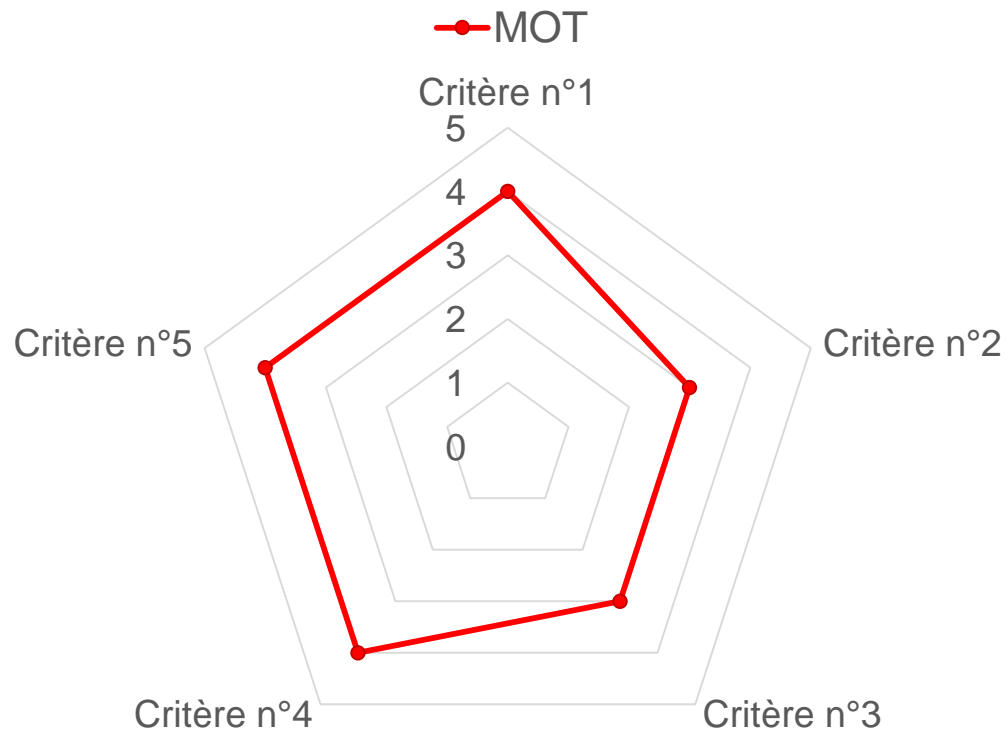
Rendu attendu

Type de MOT	Critère	Qualitatif/ Quantitatif	Gamme	Détails
Bactérie	Dose infectieuse	Quantitatif	1 cfu < de 10 cfu < de 100 cfu < de 1000 cfu = ou > 1000 cfu	Définition de l'infectiosité
	Transmissibilité	Qualitatif	Très facile Facile Moyenne Difficile Très difficile	Si aérienne → XXX Si interhumaine → XXX

Toxine	Dose létale	Quantitatif	< à 1 pg/kg m.c. Entre 1 pg et 10 pg m.c. ...	
...

Résultat attendu

◆ Méthodologie décisionnelle



Micro-organismes et toxines

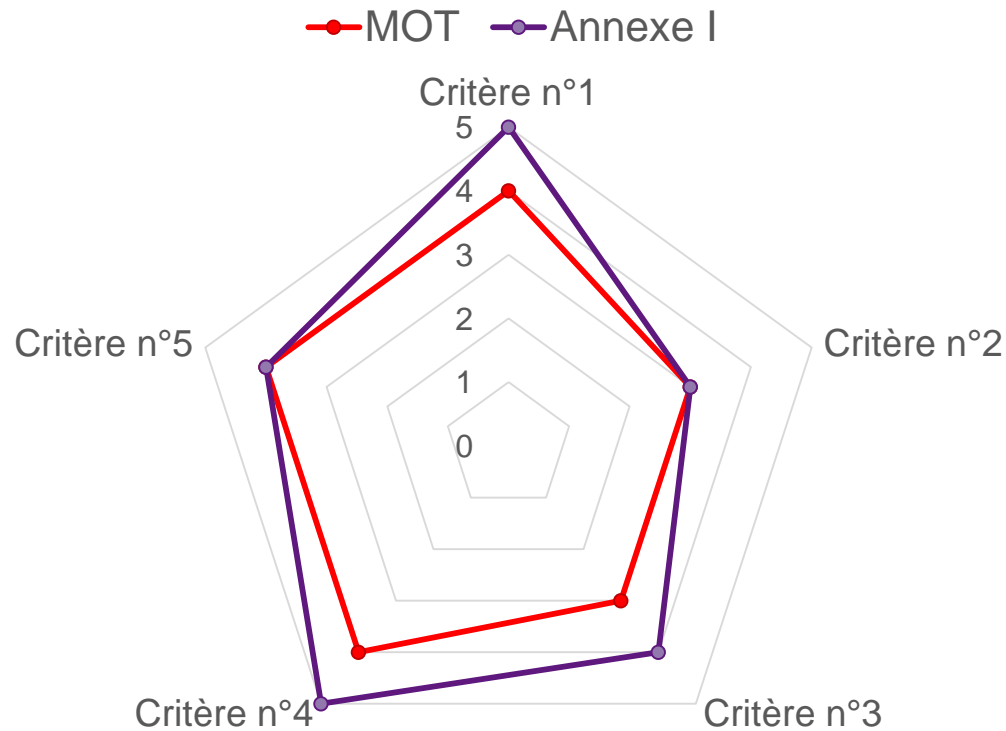
- ◆ Pour chaque micro-organisme et toxine considéré :
 - déterminer les valeurs des critères précédemment choisis
 - appliquer la méthodologie décisionnelle
- ◆ En premier lieu, pour les micro-organismes et toxines de la liste actuelle
- ◆ En second lieu, pour d'autres candidats (agents biologiques du groupe 3 etc.)
- ◆ En troisième lieu, pour des micro-organismes d'autres catégories (champignons, protozoaires etc.)
- ◆ Proposition et justification d'exceptions

Résultat attendu

Agent	Précision taxonomique	Critères	Valeur	Détails/référence	Décision
Bactérie ...	Famille/genre/ espèce/sous- espèce	Transmissibilité	Facile	John Do <i>et al.</i> , J Inf Dis 2006	MOT
		Facilité de diagnostic	Difficile	Symptômes communs à ...	
		Traitement	4	Lourd et peu efficace	
		Pathogénicité	5	Décès dans 50% des cas	
		Durée de l'incubation	3	10-14 jours p.i.	

Critères de répartition entre annexes

- ◆ En sélectionnant parmi les critères préalablement établis
- ◆ Méthodologie décisionnelle



Répartition entre annexes

Agent	Précision taxonomique	Critères	Valeur	Détails/référence	Décision	Annexe	Justification
Bactérie ...	Famille/genre /espèce/sous- espèce	Transmissibilité	Facile	John Do <i>et al.</i> , J Inf Dis 2006	MOT	II	Résultat de la méthodologie
		Facilité de diagnostic	Difficile	Symptômes communs à ...			
		Traitement	4	Lourd et peu efficace			
		Pathogénicité	5	Décès dans 50% des cas			
		Durée de l'incubation	3	10-14 jours p.i.			

Proposition pour auditions

- ◆ Nombre de séances limité
- ◆ Trois niveaux d'intégration à la révision :
 - membres du Comité (audition/délibération/vote)
 - experts externes auditionnés (CNR)
 - consultation publique (formulaire papier)
- ◆ Vote du Comité



Des questions ?

1- Présentation du CSST

2- Sujet du CSST

3- Documents de travail

Liste de bactéries (1)

Désignation	MOT ?	Groupe de risque	Agent de la menace* ?
Bacillus anthracis	oui	3	oui
Brucella abortus	oui	3	oui
Brucella melitensis	oui	3	oui
Brucella suis	oui	3	oui
Brucella ovis	non	/	non
autres Brucella	oui	/	non
Burkholderia mallei	oui	3	oui
Burkholderia pseudomallei	oui	3	oui
Chlamydia psittaci	non	3	oui
Clostridium argentinense, souches productrices de neurotoxines botuliques	non	2	oui
Clostridium baratii, souches productrices de neurotoxines botuliques	non	2	oui
Clostridium botulinum	oui	2	oui
Clostridium butyricum, souches productrices de neurotoxines botuliques	non	2	oui
Clostridium perfringens, types producteurs de toxine epsilon**	non	2	oui
Coxiella burnetii	non	3	oui
Francisella tularensis	oui	3 (A)/2 (B)	oui
Mycoplasma capricolum sous-espèce capripneumoniae (« souche F38 »)	non	/	oui
Mycoplasma mycoides sous-espèce mycoides SC (variante petite colonie)	non	/	oui

* tel que défini par le groupe Australie

** Il est entendu qu'en limitant cette mesure de contrôle aux souches de Clostridium perfringens productrices de la toxine epsilon, le transfert d'autres souches de Clostridium perfringens qui seront utilisées comme cultures témoins positives aux fins d'analyse des aliments et de contrôle de la qualité n'est donc pas visé par la mesure de contrôle.

Liste de bactéries (2)

Désignation	MOT ?	Groupe de risque	Agent de la menace* ?
<i>Rickettsia prowazekii</i>	oui	3	oui
<i>Rickettsia rickettsii</i>	oui	3	non
<i>Salmonella typhi</i>	non	3	oui
<i>Escherichia coli</i> producteur de toxine Shiga (STEC) appartenant aux sérogroupes O26, O45, O103, O104, O111, O121, O145, O157, et autres sérogroupes producteurs de toxine Shiga**	non	3	oui
<i>Shigella dysenteriae</i>	non	3 (type 1)	oui
<i>Vibrio cholerae</i>	non	2	oui
<i>Yersinia pestis</i>	oui	3	oui
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> ultra-résistante (polypharmacorésistante à l'isoniazide, à la rifampicine, à n'importe quel fluoroquinolone et à la capréomycine ou la kanamycine ou l'amikacine)	oui	3	non
<i>Mycobacterium africanum</i>	non	3	non
<i>Mycobacterium bovis</i>	non	3	non
<i>Mycobacterium leprae</i>	non	3	non
<i>Mycobacterium microti</i>	non	3	non
<i>Mycobacterium ulcerans</i>	non	3	non
<i>Rickettsia canada</i>	non	3	non
<i>Rickettsia conorii</i>	non	3	non
<i>Rickettsia abmontana</i>	non	3	non
<i>Rickettsia typhi</i>	non	3	non
<i>Rickettsia tsutsugamushi</i>	non	3	non

* tel que défini par le groupe Australie

** Les *Escherichia coli* producteurs de toxines Shiga (STEC) sont également appelés *E. coli* entérohémorragiques (EHEC), ou *E. coli* producteurs de vérocytotoxines (VTEC).

Liste des toxines

Désignation	MOT ?	Agent de la menace* ?
Abrine	non	oui
Aflatoxines	non	oui
Toxines botuliniques**	oui	oui
Toxine cholérique	non	oui
Toxine epsilon de Clostridium perfringens	oui	oui
Toxines alpha, bêta 1, bêta 2, epsilon et iota de Clostridium perfringens	non	oui
Conotoxine**	non	oui
Diacétoxyscirpénol	non	oui
Toxine HT-2	non	oui
Microcystine (cyanginosine)	non	oui
Toxine de modécine	non	oui
Ricine	oui	oui
Saxitoxine	oui	oui
Toxine Shiga	non	oui
Entérotoxine B du Staphylococcus aureus	oui	oui
Entérotoxines de Staphylococcus aureus, toxine alpha d'hémolysine, et toxine du syndrome de choc toxique	non	oui
Toxine T-2	non	oui
Térodotoxine	non	oui
Vérottoxine et protéines de type Shiga inactivant les ribosomes	non	oui
Lectine 1 de Viscum album (viscumine)	non	oui
Toxine de volkensine	non	oui

* tel que défini par le groupe Australie

** Sauf les conotoxines et toxines botuliniques sous forme de produits remplissant tous les critères suivants :

- préparations pharmaceutiques destinées à des analyses ou à être administrées aux êtres humains pour le traitement d'états pathologiques ;
- produits préemballés pour être distribués comme produits médicaux ou cliniques ;
- vente permise par une autorité gouvernementale comme produit médical ou clinique.

Liste des virus (1)

Désignation	MOT ?	Groupe de risque	Agent de la menace* ?
Virus Chapare	oui	4	oui
Virus de Junin	oui	4	oui
Virus de la chorioméningite lymphocytaire	non	3/2	oui
Virus de la fièvre de Lassa	oui	4	oui
Virus Guanarito	oui	4	oui
Virus Lujo	oui	4	oui
Virus Machupo	oui	4	oui
Virus Sabia	oui	4	oui
Virus Whitewater Arroyo	oui	4	non
Virus Andes	oui	3	oui
Virus Choclo	oui	3	oui
Virus de Séoul	oui	3	oui
Virus d'Hantaan	oui	3	oui
Virus Dobrava-Belgrade	oui	3	oui
Virus Laguna negra	oui	3	oui
Virus Oropouche	non	3	oui
Virus Sin Nombre	oui	3	oui
Virus de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo	oui	4	oui
Virus Ebola	oui	4	oui
Virus de Marbourg	oui	4	oui
Virus Hendra	oui	4	oui
Virus Nipah	oui	4	oui
Virus poliomyélitique	oui	3/2	non

* tel que défini par le groupe Australie

Liste des virus (2)

Désignation	MOT ?	Groupe de risque	Agent de la menace* ?
Virus de la variole	oui	4	oui
Virus de la variole du singe	oui	3	oui
Coronavirus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV)	oui	3	oui
Coronavirus responsable du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV)	oui	3	oui
Virus de la vallée du Rift	oui	3	oui
Virus de la dengue	non	3	oui
Virus de la fièvre jaune	non	3	oui
Virus de l'encéphalite japonaise	non	3	oui
Virus de la maladie de la forêt de Kyasanur	oui	3	oui
Virus de la fièvre hémorragique d'Omsk	oui	3	oui
Virus de l'encéphalite Powassan	non	3	oui
Virus Rocio	non	3	oui
Virus de l'encéphalite de Saint-Louis	non	3	oui
Virus de l'encéphalite à tiques (virus de l'encéphalite verno-estivale russe)	non	3	oui
Virus de l'encéphalite de Murray Valley	non	3	oui
Virus de grippe aviaire de type A et sous-type H5N1, responsable d'infection humaine	oui	3	oui
Virus de grippe aviaire de type A et sous-type H7N7 et H7N3, responsable d'infection humaine	oui	3	oui

* tel que défini par le groupe Australie

Liste des virus (3)

Désignation	MOT ?	Groupe de risque	Agent de la menace* ?
Virus de l'encéphalite à tiques d'Europe centrale	non	3	non
Absettarov	non	3	non
Hanzalova	non	3	non
Hypr	non	3	non
Kumlinge	non	3	non
Virus de l'hépatite C	non	3	non
Louping ill	non	3	oui
Wesselsbron	non	3	non
West Nile	non	3	non
Virus de l'hépatite B	non	3	non
Virus de l'hépatite D	non	3	non
Virus du cercopithèque type 1 (virus β du singe)	non	3	non
HIV	non	3	non
Virus des leucémies humaines à cellules T (HTLV), types 1 et 2	non	3	non
Virus Everglades	non	3	non
Virus Mayaro	non	3	non
Virus Mucambo	non	3	non
Virus Ndumu	non	3	non
Virus Tonate	non	3	non
Virus de l'hépatite E	non	3	non
Virus de l'encéphalite équine de l'Ouest	non	3	oui
Virus Chikungunya	non	3	oui
Virus de l'encéphalite équine de l'Est	non	3	oui
Virus de l'encéphalite équine du Venezuela	non	3	oui
Virus de la rage et autres membres du genre Lyssavirus	non	3	oui

* tel que défini par le groupe Australie

Liste des parasites et champignons

Groupe	Désignation	MOT ?	Groupe de risque	Agent de la menace* ?
Parasites	Echinococcus	non	3	non
	Leishmania	non	3	non
	Naegleria	non	3	non
	Plasmodium	non	3	non
	Trypanosome	non	3	non
Champignons	Coccidioides	non	3	oui
	Histoplasma	non	3	non
	Paracoccidioides	non	3	non
	Cladophialophora	non	3	non

* tel que défini par le groupe Australie

Proposition de l'ordre du jour de la séance du 18 mars

Proposition de programme

		Sujets abordés	Action
1.		Introduction	
1.1	15'	Accueil des membres	Pour information
2.		Dossiers thématiques	
2.1	30'	Proposition d'audition de Mme van der Werf (virus respiratoires)	Pour audition
2.2	60'	Proposition d'audition de M. Raoul (virus de fièvres hémorragiques)	Pour audition
2.3	60'	Proposition d'audition de M. de Lamballerie (arbovirus)	Pour audition
2.4	30'	Proposition d'audition de M. Thibault (CS des laboratoires Biotox)	Pour audition
2.5	1h30	Pause repas	/
2.6	30'	Proposition d'audition de M. Ferraris (orthopoxvirus)	Pour audition
2.7	60'	Proposition d'audition de M. Reynes (hantavirus)	Pour audition
2.8	30'	Proposition d'audition de M. Lina (poliovirus)	Pour audition
2.9	30'	Proposition d'audition de M. Bourhy (lyssavirus)	Pour audition
3.	60'	Conclusion sur les dossiers thématiques	Pour discussion/adoption
4.	15'	Echange sur l'ordre du jour de la prochaine réunion	Pour discussion/adoption
5.	5'	Conclusion de la seconde réunion	Pour adoption

Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.