

Evolution de la réglementation sur les micro-organismes et toxines

Actualisation de la liste des MOT

Certaines activités de médecine humaine et vétérinaire et de recherche biologique peuvent conduire à détenir et à travailler sur des MOT. Ces activités sont encadrées par des dispositions législatives et réglementaires en raison du risque qu'elles présentent pour la santé publique. Les agents biologiques les plus dangereux sont notamment soumis à un régime d'autorisation préalable de l'ANSM.

L'amélioration des connaissances sur les agents biologiques, le progrès des techniques biologiques et l'évolution de la nature et de la perception des menaces biologiques nécessitent une adaptation régulière des dispositions réglementaires applicables. Ainsi, la liste des MOT présentant des risques pour la santé publique doit évoluer régulièrement.

L'ANSM, en lien avec la DGS et le SGDSN, conduit des travaux afin de faire évoluer la réglementation sur les MOT.

I : Contexte

La liste des micro-organismes et toxines (MOT) vise à regrouper l'ensemble des MOT dont l'emploi serait de nature à présenter un risque pour la santé publique. La liste actuellement en vigueur a été définie par arrêté en 2012⁽¹⁾, et a été modifiée à deux reprises en 2014⁽²⁾ et 2015⁽³⁾. Cependant, cette liste nécessite aujourd'hui d'être révisée afin de suivre l'évolution des connaissances scientifiques et médicales. Entre autre facteur d'évolution, la taxonomie virale a beaucoup évolué, le virus Ebola a créé une épidémie humaine d'ampleur inédite, des outils tant diagnostiques que thérapeutiques ou prophylactiques ont été développés. Ces évolutions imposent de réévaluer quels micro-organismes et toxines doivent être soumis à une réglementation particulière. Pour rappel, cette réglementation vise à permettre aux laboratoires de réaliser des opérations sur les MOT dans des conditions optimales de sécurité biologique et de sûreté biologique tant pour leur personnel que pour le reste de la population et l'environnement.

II : La liste des MOT en vigueur

A ce jour, la liste des MOT regroupe, en deux annexes, des agents microbiologiques et des toxines pathogènes, des organismes génétiquement modifiés (OGM) ainsi que les parties de MOT.

1) Les MOT actuellement sur la liste

La liste des MOT en vigueur comprend :

- 30 virus ;
- 10 bactéries ;
- 5 toxines.

Cette liste regroupe l'ensemble des agents microbiologiques du groupe 4, selon la définition de l'article R. 4421-3 du code du travail, c'est-à-dire 14 virus. Elle contient également une partie des bactéries et virus du groupe 3 (9 bactéries et 13 virus). Quatre agents microbiologiques (deux virus et deux bactéries) listés sont du groupe 2 : *Clostridium botulinum*, *Francisella tularensis* (type B), le virus poliomyélitique et certains virus grippaux. Aucun champignon ni parasite n'est présent sur la liste des MOT.

Les toxines listées sont toutes des toxines produites par des bactéries, des plantes ou des dinoflagellés.

2) Répartition des MOT en deux annexes

Les MOT sont répartis en deux annexes selon la criticité du risque qu'ils posent pour la santé publique. Les MOT de l'annexe I présentent « les risques les plus élevés pour la santé publique », sans qu'une définition n'établisse clairement le seuil déterminant le placement d'un MOT dans l'une ou l'autre des annexes. L'appartenance d'un MOT à l'annexe I impose aux établissements souhaitant le détenir ou le mettre en œuvre de disposer d'un plan particulier d'intervention (article R. 5139-25 du code de la santé publique) en application de l'article R. 741-18 du code de la sécurité intérieure. De plus, le niveau d'information demandé dans les dossiers techniques accompagnant les demandes d'autorisation auprès de l'ANSM est plus élevé, et l'évaluation réalisée par l'ANSM de ces dossiers adaptée.

Des virus et des bactéries du groupe 4 et du groupe 3 sont répartis dans l'annexe I. Cette annexe contient également des OGM issus de micro-organismes de la liste des MOT. L'annexe II contient des virus et des bactéries des groupes 4, 3 et 2, ainsi que les toxines, les parties de MOT, et des OGM.

3) Notion de partie de MOT et OGM

La notion de partie de MOT est définie différemment selon la nature du MOT :

- pour un micro-organisme, une partie de MOT est un fragment du matériel génétique du micro-organisme dès lors que sa séquence en acide désoxyribonucléique ou acide ribonucléique dépasse 500 bases de longueur ;
- pour une toxine, une partie de MOT est un fragment de toxine protéique dès lors que sa séquence peptidique dépasse 167 acides aminés de longueur.

Les OGM qui figurent sur la liste des MOT doivent :

- soit être issus d'un micro-organisme de la liste des MOT ;
- soit être issus d'un autre organisme ou micro-organisme, et contenir une partie, telle que décrite ci-dessus, de micro-organisme de la liste des MOT ;
- soit être issus d'un autre organisme ou micro-organisme, et contenir du matériel génétique codant pour une partie de toxine, telle que décrite ci-dessus.

ATTENTION ! Ces notions de partie de MOT et d'OGM ne seront pas abordées au cours de ce CSST.

4) Précisions et restrictions particulières

Le niveau taxonomique d'inscription d'un micro-organisme ou d'une toxine sur la liste des MOT n'est pas homogène : si pour la majorité des agents microbiologiques, le niveau considéré est celui de l'espèce, pour certains agents, le niveau est celui du genre (pour le virus Ebola qui a été placé taxonomiquement au niveau du genre [genre *Ebolavirus*], pour les bactéries du genre *Brucella*). A noter que pour le genre *Brucella*, toutes les espèces sont actuellement incluses dans la liste des MOT sauf une, *Brucella ovis*. Pour d'autres agents, le niveau taxonomique est celui de l'espèce, mais avec l'application de critères de restriction : des critères de résistance (bactéries de l'espèce *Mycobacterium tuberculosis*) ou de sous-types particuliers associés à une infectiosité pour les êtres humains (virus grippaux aviaires de type A et de sous-type H5N1, H7N7 et H7N3 responsables d'infections humaines).

Certaines toxines (toxine Epsilon produite par les bactéries de l'espèce *Clostridium perfringens*) ne représentent qu'une des toxines produites par l'organisme producteur, tandis que d'autres (toxine botulique, saxitoxines) contiennent une variété de toxines différentes, pouvant être produites par des organismes d'espèces différentes.

Egalement, un critère de quantité est précisé pour deux toxines (entérotoxine B du *Staphylococcus aureus* et les saxitoxines) : toute quantité totale inférieure ou égale à 1 mg n'est pas considérée comme intégrant la liste des MOT.

Une dernière spécificité est propre à un virus de la liste des MOT (coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient) : selon les opérations réalisées (analyses de biologie médicale ou non), ce dernier est placé dans l'annexe I ou l'annexe II.

III : Réévaluation de la liste actuelle des MOT

Le processus de révision de l'arrêté du 30 juin 2012, fixant la liste des MOT, va être réalisé de façon séquentielle. La première étape, essentielle, vise à déterminer quels micro-organismes et quelles toxines doivent figurer sur la liste, ainsi que leur répartition au sein des deux annexes, et les critères de ces placements. Le rôle du CSST est précisément de produire un avis répondant à ces questions. Dans un second temps, la notion de « partie de MOT » sera revue au moyen d'une saisine du HCB. Dans un troisième temps, les avis du CSST et du HCB seront évalués par le SGDSN afin de vérifier qu'ils ne contreviennent pas avec des aspects de sécurité nationale ou de défense nationale. Le directeur général de l'ANSM sollicitera alors l'ANSES concernant les micro-organismes et toxines destinés à un usage vétérinaire, conformément aux dispositions de l'article L. 5139-1 du code de la santé publique. Après réception de l'avis de l'ANSES, le directeur général de l'ANSM fera une proposition au ministre en charge de la santé en vue de produire un nouvel arrêté fixant la liste des MOT.

La liste actuelle des MOT appelle quelques améliorations. Ainsi, d'un point de vue taxonomique, elle n'est plus à jour pour la plupart des virus. Des décisions taxonomiques ont modifié le nom de certains taxons, ou rassemblé ou divisé d'autres. En conséquence, il convient de redéfinir précisément la liste des MOT en utilisant les noms utilisés par la communauté scientifique. De plus, il est nécessaire de revoir si les avancées médicales ou scientifiques ont modifié le risque posé par certains des micro-organismes ou toxines actuellement sur la liste. A l'inverse, de nouveaux agents pathogènes ont pu émerger ou bien les connaissances sur le caractère pathogène ou transmissible d'agents pathogènes ou de toxines connus a pu évoluer, nécessitant de réévaluer le risque qu'ils présentent.

IV : Sujet d'étude pour le CSST, relatif à l'évolution de la liste des MOT

Pour évaluer la pertinence du maintien au sein de la liste des MOT des micro-organismes et toxines qui y figurent actuellement, et de l'ajout en son sein de nouveaux micro-organismes ou toxines, l'ANSM sollicite des réponses aux 4 questions suivantes :

Question 1 - Quels critères déterminent le placement sur la liste des MOT :

- a. des bactéries ?**
- b. des toxines ?**
- c. des virus ?**

A/ Pourquoi ?

La présence d'un micro-organisme ou d'une toxine sur la liste des MOT repose sur un critère défini dans l'article L. 5139-1 du code de la santé publique : « les micro-organismes et les toxines dont l'emploi serait de nature à présenter un risque pour la santé publique ». Ce critère ne permet pas de statuer sans équivoque sur la pertinence du choix de tel micro-organisme ou de telle toxine de figurer sur la liste des MOT. Il semble donc nécessaire que le Comité établisse les critères simples qui lui semblent pertinents et qui lui permettront de justifier ce choix.

De plus, les critères indiquant qu'un MOT représente un risque pour la santé publique peuvent être différents selon la catégorie considérée. Ainsi, s'il est évident que la transmissibilité d'un MOT devrait être un critère nécessaire pour des micro-organismes infectieux, ce critère n'est pas applicable pour une toxine. Il revient donc au comité de définir si des distinctions sont nécessaires entre les différentes catégories de MOT concernant les critères, et quels critères sont propres à chaque catégorie de MOT.

B/ Exemples de documents supports, nécessaires à l'analyse (bibliographie)

Une bibliographie des éléments justifiant du placement comme agents du bioterrorisme de certains micro-organismes ou toxines pourrait être réalisée.

Les publications du CDC aux Etats-Unis et de l'Agence de la santé publique du Canada sur les agents du bioterrorisme et sur l'évaluation des risques associés aux agents pathogènes pourront servir de base à la réflexion.

C/ Exemples de livrables attendus

Une synthèse pourrait :

- établir la liste des critères par catégorie de MOT (bactéries, virus, toxines), en définissant chacun de ces critères de façon explicite ;
- indiquer si l’évaluation des critères sera réalisée quantitativement ou qualitativement, ainsi que la gamme attendue des valeurs pour chaque critère (de 1 à 5 ou de improbable à extrêmement fréquent, par exemple) ;
- expliciter la correspondance de chacune des valeurs avec des paramètres mesurés ou perçus (par exemple, pour quantifier la toxicité d’une toxine, une valeur basse [1 ou faible] pourrait être de l’ordre du mg/kg m.c. et une valeur haute [5 ou extrême] de l’ordre du pg/kg m.c.) ;
- pour chaque catégorie, indiquer comment, à partir des critères et des valeurs obtenues, décider si un micro-organisme ou une toxine doit figurer sur la liste des MOT.

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 ?**

A/ Pourquoi ?

L’objectif même de ce Comité est de proposer un avis sur la liste des micro-organismes et toxines devant figurer sur la liste des MOT. Il convient donc dans un premier temps d’évaluer la pertinence, au vu des critères établis précédemment par le Comité, du maintien ou du retrait de la liste des MOT des micro-organismes et toxines qui y sont actuellement listés. Cette première analyse sera complétée par l’étude d’autres micro-organismes ou toxines, ne figurant pas sur la liste actuelle des MOT, et qui du fait du risque qu’ils présentent, constituent des candidats potentiels pour appartenir à la liste des MOT. Ces ajouts ou retraits seront basés uniquement sur la méthodologie établie à la question 1. Cependant, le Comité peut également décider de proposer d’ajouter ou de soustraire à la liste ainsi constituée certains micro-organismes ou toxines. Les raisons justifiant cet ajout ou ce retrait, par ailleurs devant rester exceptionnel au risque d’invalider la méthodologie établie par le Comité à la question 1, devront être explicitées et dûment justifiées.

B/ Exemples de documents supports, nécessaires à l’analyse (bibliographie)

Une bibliographie permettant d’évaluer les critères identifiés par le Comité à la question 1 pour chaque micro-organisme et toxine actuellement sur la liste des MOT, pour chaque candidat à ajouter sur cette liste et pour chaque exception.

C/ Exemples de livrables attendus

Un tableau de synthèse pourrait être établi pour chaque micro-organisme et toxine de la liste des MOT, justifiant les valeurs correspondant aux critères définis à la question 1, et le résultat de la décision de maintien ou de retrait de la liste des MOT.

Une liste de micro-organismes et de toxines à considérer comme des candidats potentiels pour intégrer la liste des MOT pourrait être produite, accompagnée d’un bref descriptif des raisons justifiant la proposition. Pour chaque candidat, les valeurs des critères précisés à la question 1 seraient déterminées.

Dans le cas où le Comité identifierait des micro-organismes ou toxines ne répondant pas à la méthodologie de décision élaborée à la question 1, mais qui devraient selon lui figurer sur ou être retirés de la liste des MOT, il devra proposer cette modification de la liste en précisant explicitement les raisons qui supportent cet avis.

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 ?

A/ Pourquoi ?

La répartition d’un micro-organisme ou d’une toxine de la liste des MOT au sein de l’annexe I repose sur un critère défini dans les articles R. 5139-25 du code de la santé publique et R. 741-18 du code de la sécurité intérieure : les micro-organismes et les toxines « identifiés comme présentant les risques les plus élevés pour la santé publique ». Ce critère ne permet pas de statuer sans équivoque sur la pertinence du choix de faire figurer au sein de l’annexe I ou II tel micro-organisme ou telle toxine. Il est donc nécessaire, en se basant sur les critères définis à la question 1 et éventuellement sur des critères complémentaires, d’établir un processus décisionnel permettant de justifier cette répartition.

B/ Exemples de documents supports, nécessaires à l’analyse (bibliographie)

Un comparatif avec les autres domaines d’activités à risque nécessitant un plan particulier d’intervention, pourra servir de base à la réflexion.

C/ Exemples de livrables attendus

Une synthèse pourrait expliciter le processus permettant de répartir les MOT entre les annexes I et II. Si le Comité le juge nécessaire, il pourra décrire des processus différents selon la nature des MOT (bactéries, toxines ou virus).

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 ?

A/ Pourquoi ?

La réglementation impose d’établir la liste des micro-organismes et toxines représentant le risque le plus élevé pour la santé publique, afin d’identifier ceux pour lesquels la réalisation d’une opération de détention ou de mise en œuvre nécessite la mise en place de mesures de sécurité biologique et de sûreté biologiques renforcées, dont l’établissement d’un plan particulier d’intervention.

B/ Exemples de documents supports, nécessaires à l’analyse (bibliographie)

Aucun autre document que ceux précédemment utilisés.

C/ Exemples de livrables attendus

Un tableau de synthèse pourrait être établi pour chaque micro-organisme et toxine de la liste des MOT ainsi que pour ceux nouvellement proposés, justifiant de sa répartition entre l’annexe I et l’annexe II.

Dans le cas où le Comité souhaiterait placer un micro-organisme ou une toxine au sein d’une annexe en désaccord avec la méthodologie de décision élaborée à la question 3, il pourra proposer cette répartition en précisant explicitement les raisons qui supportent cet avis.

Notes

(1) Arrêté du 30 avril 2012 fixant la liste des micro-organismes et toxines prévues à l’article L. 5139-1 du code de la santé publique.

(2) Arrêté du 6 novembre 2014 modifiant l’arrêté du 30 avril 2012 fixant la liste des micro-organismes et toxines prévues à l’article L. 5139-1 du code de la santé publique.

(3) Arrêté du 2 octobre 2015 modifiant l’arrêté du 30 avril 2012 fixant la liste des micro-organismes et toxines prévues à l’article L. 5139-1 du code de la santé publique.