

## Guide pour l'obtention d'une autorisation pour des opérations sur des micro-organismes et toxines (MOT)

Ce guide vise à aider toute personne souhaitant déposer une demande d'autorisation pour une opération sur des MOT. Il fournit des réponses aux questions les plus couramment posées et des liens vers les textes réglementaires ou législatifs sur lesquels la réglementation MOT s'appuie.

Ce guide n'a pas de caractère réglementaire. Il sera mis à jour régulièrement en fonction des retours des utilisateurs et de l'évolution de la réglementation.



Pour rappel, toute opération portant sur des MOT ou des produits en contenant est soumise à une autorisation délivrée par le directeur général de l'ANSM ([article R. 5139-1 du code de la santé publique](#) [CSP]). En conséquence, il faut, préalablement à toute opération (production, fabrication, transport, importation, exportation, détention, offre, cession, acquisition, emploi), obtenir une autorisation et donc, anticiper ses besoins.

### L'objet de mon travail est-il soumis à la réglementation MOT ?

Consultez la liste des MOT en vigueur de l'[arrêté du 30 avril 2012 modifié](#) fixant la liste des micro-organismes et toxines prévue à l'[article L. 5139-1 du CSP](#).

Notez que si, dans certains cas, une restriction existe (seules les *Mycobacterium tuberculosis ultra-résistantes* sont soumises à autorisation, par exemple), dans les autres cas, quelle que soit la souche ou l'isolat ou le génotype etc., et même si ce dernier/cette dernière présente une atténuation connue ou publiée (comme les souches vaccinales Sabin du virus de la poliomyélite), les opérations seront soumises à autorisation préalable.

Notez également que pour les toxines, l'[arrêté du 30 avril 2012 modifié](#) et l'[arrêté du 4 novembre 2015](#) fixent les toxines de la liste des MOT et les doses au-delà desquelles ces toxines sont soumises à autorisation. Vous trouverez en annexe 1 de ce guide, l'explication concernant les conditions nécessitant une autorisation de l'ANSM.

Certaines situations, en liaison avec le statut de l'opérateur, le statut du MOT ou des produits concernés, bien qu'impliquant des MOT présents sur la liste de l'[arrêté du 30 avril 2012](#), sont dispensées d'autorisation. Ces situations sont précisées dans l'[article R. 5139-2 du CSP](#).

### Je dois obtenir une autorisation. Comment remplir le dossier technique ?

Déterminez d'abord quelle(s) opération(s) vous réaliserez sur ce(s) MOT, afin d'identifier si une ou plusieurs annexes doivent être complétées, et lesquelles :

- Détention avec mise en œuvre (toute production, fabrication et emploi) de MOT --> Annexe A
- Détention sans mise en œuvre de MOT --> Annexe B
- Offre de MOT --> Annexe C
- Cession, transport, importation ou exportation de MOT --> Annexe D

Pour la détention avec mise en œuvre, remplissez l'annexe A. Pour la détention sans mise en œuvre, remplissez l'annexe B. Dans ces deux cas, déterminez ensuite la nature (micro-organisme, organisme

génétiqnement modifié [OGM], matériel génétique, toxine, partie de toxine...) et pour les micro-organismes et les OGM le groupe de risque des MOT avec lesquels vous allez travailler. Pour l'offre de MOT, il faut remplir l'annexe C et indiquer dans le tableau dédié l'ensemble des MOT concernés par la demande.

Pour chaque demande de cession, transport, importation, exportation entre, d'une part, un expéditeur et, d'autre part, un destinataire, il faut remplir l'annexe D. Cette annexe comprend également la partie relative à l'acquisition de MOT. Pour une même demande, indiquer l'ensemble des MOT concernés.

## **Je projette d'effectuer plusieurs opérations de cession sur une période donnée. Dois-je effectuer plusieurs demandes ?**

Si les cessions se déroulent vers un même titulaire et dans les mêmes conditions, je peux demande une autorisation de cession multiple qui est valable pour plusieurs opérations. Dans certains cas, ces autorisations multiples peuvent également être octroyées pour des importations et exportations.

## **Qu'est-ce qu'une autorisation d'« offre » de MOT ?**

Pour rappel, une « offre » de MOT est une opération où le demandeur de l'autorisation (l'offrant) propose de servir d'intermédiaire entre un destinataire et un expéditeur. L'offrant effectue les démarches administratives et ne détient pas ce MOT, qui transite directement de l'expéditeur au destinataire. Cette offre de MOT peut être un service payant ou gratuit. L'obtention d'une autorisation d'offre de MOT dispense, suivant le cas, d'une demande de transport, d'importation ou d'exportation. Il convient de la part de l'offrant de s'assurer que le destinataire et l'expéditeur respectent la réglementation MOT française sur le territoire national ou de la réglementation du pays où ils sont localisés.

## **Je travaille avec des MOT dans un établissement du ministère en charge de la défense. Pour quelles opérations dois-je obtenir au préalable une autorisation de l'ANSM ?**

La détention avec mise en œuvre (annexe A) ainsi que la détention sans mise en œuvre (annexe B) ne nécessitent pas d'autorisation préalable de l'ANSM si ces opérations sont réalisées au sein d'un établissement du ministère en charge de la défense ([article R. 5139-2 du CSP](#)). Cette dispense dépend uniquement de l'appartenance de l'établissement où seront réalisées les opérations, et non du statut de l'opérateur (civil ou militaire) ou de son employeur (ministère en charge de la défense ou autre).

Du fait que les opérations d'exportation, d'importation, d'offre et de cession empruntent le domaine public, elles nécessitent une autorisation préalable de l'ANSM, quel que soit le cas de figure. Le transport sur le territoire national entre établissements du ministère en charge de la défense ne nécessite pas d'autorisation si l'opération est effectuée par un véhicule militaire. Si l'opération est effectuée par un opérateur non militaire, une autorisation de l'ANSM est nécessaire.

## **Où puis-je trouver le groupe de risque du MOT avec lequel je souhaite travailler ?**

Si le MOT est un micro-organisme sauvage, il vous faudra connaître le groupe de risque de ce MOT qui dépend de l'importance du risque d'infection qu'il présente. La définition des groupes de risque est donnée

par l'[article R. 4421-3 du code du travail](#), et l'[arrêté du 18 juillet 1994](#) modifié par les arrêtés [du 17 avril 1997](#) et [du 30 juin 1998](#) établissant des listes d'application du cadre général.

Si le MOT est un OGM, le Haut Conseil des Biotechnologies définira un classement en fonction du danger potentiel ([article R. 531-15 du code de l'environnement](#)) dans l'agrément délivré par le ministère concerné (ministère en charge de la recherche en règle générale).

Si l'agent est émergent et/ou n'apparaît pas dans l'[arrêté du 18 juillet 1994](#), n'hésitez pas à vous baser sur la définition des groupes de risques ([article R. 4421-3 du code du travail](#)), à contacter le CNR concerné ([disponible sur le site de Santé publique France](#)) ou la direction générale du travail (dgt.dir@travail.gouv.fr par courrier électronique ou +33 1 44 38 38 38 par téléphone).

Dans le cas des parties de toxines listées dans l'[arrêté du 30 avril 2012](#), leur caractère « non toxique » doit être justifié, par exemple par une étude bibliographique qui devra faire partie intégrante du dossier technique accompagnant la demande d'autorisation. Cette justification vous dispensera des mesures de sécurité biologique.

Notez que dans le cas de l'utilisation d'un micro-organisme particulier (souche, génotype, isolat etc.), dont il est prouvé scientifiquement que son groupe de risque diffère de celui assigné à l'espèce à laquelle il appartient, comme dans le cas des souches atténuées vaccinales, il est possible de ne pas suivre le classement prévu par l'[arrêté du 18 juillet 1994](#). Il faut dans ce cas fournir l'ensemble des éléments justifiant de la modification du groupe de risque du micro-organisme.

## Je travaille avec un micro-organisme et avec son matériel génétique. Quelle(s) annexe(s) dois-je remplir ?

La liste prévue par l'[article L. 5139-1 du CSP](#) distingue les MOT selon leur nature : micro-organisme, toxine, partie de toxine, matériel génétique, OGM etc. Selon cette distinction, un micro-organisme et son matériel génétique constituent deux MOT distincts lorsque l'opérateur est susceptible de travailler avec l'un et l'autre, indépendamment, tout comme une toxine et une partie de cette même toxine. En conséquence, lorsque les opérations nécessitent de manipuler indépendamment un micro-organisme et son matériel génétique, par exemple dans des locaux différents, un opérateur doit demander deux autorisations : une pour le micro-organisme, l'autre pour le matériel génétique. **Un seul dossier** est à constituer, mais les annexes suivantes doivent être complétées :

- Annexe A1 ; informations administratives et techniques communes, à ne remplir qu'une fois afin d'éviter la redondance et simplifier le processus ;
- Annexe A2 (ou A3) spécifique du micro-organisme ;
- Annexe A5 spécifique du matériel génétique.

Notez que lorsqu'un dossier comporte une demande de détention sans mise en œuvre d'un MOT (annexe B) et une demande de détention avec mise en œuvre d'un autre MOT (annexe A), les informations administratives et techniques identiques dans les différentes annexes (annexe A1 et B1) ne doivent être remplies qu'une seule fois (dans l'annexe A1, par exemple). Il faut alors bien référencer ces éléments dans l'autre annexe (ici, dans l'annexe B1, en y mentionnant au cas par cas dans quelle partie du dossier sont indiqués les éléments déjà fournis).

## Je manipule un micro-organisme du groupe de risque 3 et un micro-organisme du groupe de risque 2. Quel(s) dossier(s) dois-je remplir ? Puis-je faire une seule évaluation des risques ?

Lorsque plusieurs MOT font l'objet d'une demande d'autorisation correspondant à la même opération (détention sans mise en œuvre ou détention avec mise en œuvre), veuillez vous reporter au tableau de la section « Conception du dossier technique » présent au tout début des annexes A et B. Pour ces deux micro-organismes, s'agissant d'une demande de détention avec mise en œuvre, vous devrez remplir une seule fois l'annexe A1 (partie commune), remplir une annexe A2 (micro-organisme du groupe 3) et une annexe A3 (micro-organisme du groupe 2). Notez que si des informations sont communes aux deux annexes, elles peuvent être fournies dans l'une et être référencées dans l'autre.

Concernant l'évaluation des risques, il revient au demandeur d'apprécier la pertinence d'une agrégation des deux micro-organismes dans une seule et même évaluation des risques (par exemple dans le cas de protocoles expérimentaux identiques, au sein d'un même laboratoire, en choisissant le scénario du pire cas), ou de la réalisation de plusieurs évaluations. Cependant, l'annexe A2 demande une évaluation des risques complète, tandis que l'annexe A3 demande le résultat de cette évaluation des risques, incluant l'acceptation du risque résiduel.

L'ANSM attire également l'attention des demandeurs sur le fait que si dans certaines annexes, seul le résultat de l'évaluation des risques est demandé, il reste cependant nécessaire de réaliser une évaluation des risques complète et documentée, répondant aux exigences du chapitre 1 de l'arrêté des bonnes pratiques ([arrêté du 11 juin 2013](#)).

## Mon activité portant sur des MOT est répartie sur plusieurs établissements. Dois-je faire un dossier par établissement ?

L'[article R. 5139-10 du CSP](#) précise que les autorisations sont délivrées à une personne physique pour une ou plusieurs opérations réalisées « au sein d'un établissement déterminé ». Il faut donc faire une demande d'autorisation par établissement.

Un établissement est défini comme tout lieu ou site dans lequel sont réalisées une ou plusieurs opérations portant sur des micro-organismes et toxines ou sur des produits en contenant ([article R. 5139-15 du CSP](#)).

## Qui autorise – qui habilite, à travailler sur les MOT ?

- L'ANSM autorise un demandeur à effectuer une opération (production, fabrication, transport, importation, exportation, détention, offre, cession, acquisition, emploi) sur un MOT ([article R. 5139-1 du CSP](#)). Le demandeur devient alors titulaire.
- Le titulaire ou le demandeur se propose d'habiliter des personnes pour contribuer, sous son autorité, aux opérations faisant l'objet de l'autorisation ([article R. 5139-3 du CSP](#)).
- Suite à cette proposition, l'ANSM vérifie l'honorabilité des personnes que le titulaire ou le demandeur se propose d'habiliter ([article R. 5139-3-1 du CSP](#)).
- Si la personne à habiliter répond favorablement aux exigences de l'[article R. 5139-3-1 du CSP](#), de celles de l'[arrêté du 17 mars 2011](#) et aux conditions listées dans la procédure d'habilitation mise en place par le titulaire (chapitre 3.2 de l'[arrêté du 11 juin 2013](#)), elle peut être habilitée par ce dernier.

Ces démarches auprès de l'ANSM ne peuvent être effectuées que par le titulaire d'une autorisation ou le demandeur.

## Quelles sont les personnes que le titulaire se propose d'habiliter ?

L'[article R. 5139-3 du CSP](#) définit, dans son premier paragraphe, que les personnes à habiliter sont celles qui contribueront « aux opérations faisant l'objet de l'autorisation ». Les compétences et qualifications minimales des personnes à habiliter sont définies par l'[arrêté du 17 mars 2011](#). Différents niveaux d'habilitation peuvent être définis en fonction notamment des activités, des situations ou de l'expérience professionnelle (chapitre 3.2.3 de l'[arrêté du 11 juin 2013](#)). De la même manière, l'[arrêté du 11 juin 2013](#) (point 5.3.3.3) stipule que « l'accès total ou partiel aux données est limité au personnel habilité » et que les personnes qui administrent ou utilisent le système d'enregistrement des données doivent recevoir « une formation appropriée à leur domaine de responsabilité portant notamment sur les enjeux de sûreté biologique » (point 5.3.2.3).

Notez que l'habilitation des personnes de nationalité étrangère ou nées à l'étranger peut entraîner un allongement du temps d'instruction par l'ANSM.

## Comment proposer l'habilitation d'une personne ?

Deux cas peuvent se présenter :

- l'habilitation de personnes au moment de la demande d'autorisation ;
- l'habilitation de personnes une fois l'autorisation délivrée.

Dans tous les cas, le demandeur/le titulaire liste dans le formulaire ANSM N°1 l'ensemble des personnes qu'il se propose d'habiliter, après s'être assuré qu'elles remplissaient bien les conditions prévues à l'[article R. 5139-20 du CSP](#), décrites dans l'[arrêté du 17 mars 2011](#). Le demandeur/le titulaire doit transmettre les pièces justifiant de l'état civil des personnes à habiliter.

Le demandeur/le titulaire ne doit pas oublier, dans le cadre d'une nouvelle habilitation, de réaliser sa demande avec suffisamment d'avance pour prendre en compte le temps requis pour la vérification réalisée par l'ANSM sur les éléments judiciaires des personnes proposées à l'habilitation.

N'oubliez pas non plus d'informer l'ANSM sans délai en cas de retrait de l'habilitation (départ de la personne, par exemple) ([article R. 5139-12 du CSP](#)).

Veillez noter que la liste des personnes à habiliter doit être exhaustive, car en-dehors du titulaire lui-même, seules les personnes habilitées doivent avoir accès aux micro-organismes et toxines (chapitre 3.1.3 de l'[arrêté du 11 juin 2013](#)).

Veillez également noter que, mis à part le demandeur de l'autorisation, les autres personnes indiquées dans le dossier (directeur de l'établissement, personne en charge du management du risque etc.) ne sont pas automatiquement habilitées. Si elles doivent participer aux opérations concernant les MOT, elles doivent également apparaître sur la liste du personnel à habiliter par le titulaire du formulaire ANSM N°1.

## Quel est le délai d'instruction de ma demande ? Qu'est-ce que la recevabilité d'un dossier ?

Le processus d'obtention d'une autorisation se déroule en trois étapes :

1. A réception du dossier, l'ANSM envoie au demandeur un courrier attestant la réception de la demande et donnant l'immatriculation du dossier, numéro à rappeler dans tout échange avec l'ANSM ;

2. La recevabilité du dossier est examinée : le dossier est parcouru pour vérifier qu'il contient tous les documents *a priori* nécessaires à son instruction. Afin de faciliter la constitution des dossiers techniques, une « Liste des informations à fournir » est présente à la fin des dossiers. Pour rappel, en plus des éléments à fournir décrits dans le dossier technique, l'ANSM peut demander toute information complémentaire, ou procéder à toute consultation, étude ou vérification sur site ([article R. 5139-6 du CSP](#)). Le délai pour indiquer à un demandeur qu'il manque des pièces ou que certaines sont incomplètes est de 30 jours à compter de la réception du dossier ([article R. 5139-5 du CSP](#)) ;
3. Une fois le dossier réputé recevable, l'ANSM a 90 jours pour notifier sa décision au demandeur, après avoir instruit son dossier en termes de sécurité et sûreté biologiques, en vue de minimiser tout risque pour la santé publique. Passé ce délai et en l'absence de requêtes complémentaires, l'absence de décision vaut décision implicite de refus ([article R. 5139-6 du CSP](#)).

Les demandes d'autorisations d'importation, exportation, cession, transport sont généralement traitées dans des délais plus courts que ceux indiqués précédemment, sauf cas exceptionnel.

### Quelle est la durée de validité de mon autorisation ?

La durée maximale de validité d'une autorisation est fixée à cinq ans ([article R. 5139-10 du CSP](#)). Veillez à bien noter la date de validité indiquée sur les autorisations délivrées par l'ANSM afin de ne pas réaliser d'opération avec une autorisation périmée. De plus, toute demande de renouvellement de l'autorisation doit être adressée au plus tard quatre mois avant sa date d'expiration.

- Si une demande de renouvellement arrive à l'ANSM au plus tard quatre mois avant la date d'expiration de l'autorisation, la durée de validité de cette autorisation initiale est alors prorogée jusqu'à la nouvelle décision de l'ANSM. Le titulaire peut donc continuer les opérations autorisées sur les MOT ;
- Si la demande de renouvellement arrive à l'ANSM moins de quatre mois avant la date d'expiration, l'autorisation sera périmée après dépassement de sa date de validité. Le titulaire devra arrêter ses opérations sur les MOT concernés et attendre la délivrance d'une nouvelle autorisation de l'ANSM pour reprendre ses activités.

### Quels formulaires types dois-je remplir et joindre à mon dossier technique ?

Les formulaires types (que vous pouvez trouver [ici](#)) ont été élaborés afin de faciliter la constitution des dossiers. Les formulaires N°1, 2, 3 et 12 doivent ainsi OBLIGATOIREMENT être joints à tout dossier accompagnant une demande de détention avec mise en œuvre (annexe A) ou de détention sans mise en œuvre (annexe B). Ces formulaires sont appelés dans la partie commune, et ne doivent donc être remplis qu'une fois.

Veillez noter que certains formulaires ne doivent être fournis que si le demandeur réalise l'opération en question : un demandeur manipulant dans un laboratoire de niveau de confinement 3 sans effluent n'a pas à remplir et transmettre le formulaire N°10, par exemple.

## Annexe 1. Explication concernant les conditions nécessitant une autorisation du directeur général de l'ANSM pour les toxines

### 1. Définitions

Contenant : on entend par contenant tout objet ou organisme qui contient la toxine ou la partie de toxine et avec lequel elle se trouve en contact direct.

Partie de toxine : on entend par partie de toxine un fragment des toxines protéiques dès lors que sa séquence peptidique dépasse 167 acides aminés de longueur.

### 2. Rappel de la réglementation appliquée aux toxines

#### 2.a. Ricine, toxine botulique et toxine epsilon du *Clostridium perfringens*<sup>1</sup>

Pour ces trois toxines, voici les doses au-delà desquelles les produits en contenant sont soumis à la réglementation MOT<sup>2</sup> :

Tout ou partie de Ricine	10 µg	Tout contenant présentant une dose <u>strictement supérieure</u> à celle indiquée ci-contre est donc soumis à la réglementation MOT.
Tout ou partie de toxine botulique	20 ng	
Tout ou partie de toxine epsilon de <i>Clostridium perfringens</i>	600 ng	

#### 2.b. Saxitoxine et entérotoxine B du *Staphylococcus aureus*<sup>1</sup>

Pour ces deux toxines, deux critères successifs sont à utiliser. En premier lieu, voici les doses au-delà desquelles les produits en contenant sont à prendre en considération pour appliquer le second critère<sup>2</sup> :

Tout ou partie de saxitoxine	30 µg
Tout ou partie d'entérotoxine B du <i>Staphylococcus aureus</i>	20 ng

Dans un second temps, il faut additionner les quantités comprises dans les produits contenant des doses strictement supérieures à celles indiquées ci-dessus. Tout demandeur prévoyant la détention d'une dose strictement supérieure à 1 mg de l'une ou l'autre des deux toxines doit ou devra disposer d'une autorisation de l'ANSM<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> cf. l'[arrêté du 30 avril 2012](#) modifié par l'[arrêté du 6 novembre 2014](#)

<sup>2</sup> cf. l'[arrêté du 4 novembre 2015](#)