

**AVIS**  
**de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,**  
**de l'environnement et du travail**

**relatif à un projet de décision fixant le contenu du dossier technique**  
**accompagnant la demande d'autorisation prévue à l'article R. 5139-1**  
**du Code de la santé publique**

**RAPPEL DE LA SAISINE**

L'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa) a été saisie le 12 mai 2010 par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) d'une demande d'avis relatif à un projet d'arrêté fixant la liste des micro-organismes et toxines mentionnés à l'article L.5139-1 du Code de la santé publique et à un projet de décision fixant le contenu du dossier technique accompagnant la demande d'autorisation prévue à l'article R.5139-1 du Code de la santé publique.

**CONTEXTE**

« Résultant de l'article 22 de la Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, l'article L.5139-2 du Code de la santé publique prévoit notamment que la « production, la fabrication, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition et l'emploi des micro-organismes et toxines (MOT) inscrits sur la liste prévue à l'article L.5139-1 et les produits en contenant sont soumis à des conditions définies par décrets en Conseil d'Etat ».

A ce titre, les dispositions de l'article L.5139-1 du Code de la santé publique prévoient qu'un arrêté du ministre chargé de la santé, pris sur proposition du directeur général de l'Afssaps, fixe la liste des MOT dont l'emploi serait de nature à présenter un risque pour la santé publique.

Ces mêmes dispositions prévoient en outre que, lorsque ces MOT sont destinés à un usage vétérinaire, le directeur général de l'Afssaps sollicite, préalablement à sa proposition, l'avis du directeur général de l'Afssa.

A cet égard, il convient d'indiquer qu'aux termes du premier alinéa de l'article 15 I. de la Loi n° 2004-811 du 13 août 2004 de modernisation de la sécurité civile, « *les dispositions spécifiques des plans Orsec prévoient les mesures à prendre et les moyens de secours à mettre en œuvre pour faire face à des risques de nature particulière ou liés à l'existence et au fonctionnement d'installations ou d'ouvrages déterminés* ».

Le second alinéa de cet article prévoit l'édition d'un décret en Conseil d'Etat qui :

- fixera les caractéristiques des installations et ouvrages pour lesquels le plan Orsec doit définir, après avis des maires et de l'exploitant intéressés, un plan particulier d'intervention en précisant les mesures qui incombent à l'exploitant sous le contrôle de l'autorité de police ;

- déterminera également les catégories d'installations et d'ouvrages pour lesquelles les plans particuliers d'intervention font l'objet d'une consultation du public, les modalités de cette consultation, ainsi que les conditions dans lesquelles ces plans sont rendus publics.

Les établissements utilisant des MOT hautement pathogènes dans le cadre d'une activité soumise aux conditions définies par le décret prévu à l'article L.5139-2 du Code de la santé publique sont, par application de l'article 1<sup>er</sup> 6° du décret n° 2005-1158 du 13 septembre 2005 précité, assujettis à l'établissement d'un Plan Particulier d'Intervention.

C'est pourquoi le projet d'arrêté fixant la liste des MOT dont l'emploi serait de nature à présenter un risque pour la santé publique, se décline en deux annexes, l'annexe I énumérant les MOT hautement pathogènes représentant les risques les plus élevés pour la santé publique, [l'annexe II énumérant les MOT moins pathogènes].

Par ailleurs, l'article R.5139-3 du [projet de] décret relatif aux MOT, prévoit que le contenu du dossier technique accompagnant la demande d'autorisation est fixé par décision du directeur général de l'Afssaps, après avis du directeur général de l'Anses.

L'avis de l'Afssa est sollicité sur :

- le projet d'arrêté fixant la liste des MOT dont l'emploi serait de nature à présenter un risque pour la santé publique ;
- un projet de décision fixant le contenu du dossier technique accompagnant la demande d'autorisation prévue à l'article R.5139-1 du Code de la santé publique. »

#### **METHODE D'EXPERTISE**

Un groupe d'expertise collective d'urgence (Gecu), dénommé « Micro-organismes et toxines (MOT) » a été créé afin de traiter cette saisine.

La première partie de la saisine, relative au projet d'arrêté fixant la liste des micro-organismes et toxines mentionnés à l'article L.5139-1 du Code de la santé publique, a fait l'objet de l'avis 2010-SA-0128 en date du 11 juin 2010.

La deuxième partie de la saisine, relative au projet de décision fixant le contenu du dossier technique accompagnant la demande d'autorisation prévue à l'article R.5139-1 du Code de la santé publique, a été discutée par les membres du Gecu réunis les 17 juin et 1<sup>er</sup> juillet 2010. Un projet d'avis a été rédigé puis validé le 9 juillet 2010.

L'expertise s'est appuyée sur les documents suivants :

- la saisine de l'Afssaps ;
- le projet de décision fixant le contenu du dossier technique accompagnant la demande d'autorisation prévue à l'article R.5139-1 du Code de la santé publique ;
- le décret n° 2010-736 du 30 juin 2010 relatif aux micro-organismes et toxines (JORF du 1<sup>er</sup> juillet 2010) ;
- l'arrêté du 30 juin 2010 fixant la liste des microorganismes et toxines prévue à l'article L.5139-1 du Code de la santé publique (JORF du 1<sup>er</sup> juillet 2010) ;
- l'arrêté du 30 juin 2010 fixant les renseignements qui figurent dans le registre ou les enregistrements mentionnés à l'article R.5139-17 du Code de la santé publique, notamment les modalités de leur tenue et les informations qu'ils contiennent (JORF du 1<sup>er</sup> juillet 2010) ;
- l'arrêté du 30 juin 2010 fixant les renseignements qui figurent sur l'autorisation mentionnée à l'article R.5139-1 du Code de la santé publique (JORF du 1<sup>er</sup> juillet 2010) ;

- l'avis de l'Afssa-ANMV 2005-SA-0165 du 10 juin 2008 sur un projet de décret relatif aux micro-organismes et toxines modifiant le Code de la santé publique ;
- l'arrêté du 30 juillet 2004 relatif à la mise en œuvre, l'importation, l'exportation, la détention, la cession à titre gratuit ou onéreux, l'acquisition et le transport de certains agents responsables de maladies infectieuses, micro-organismes pathogènes et toxines ;
- la Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique ;
- l'arrêté du 16 juillet 2007 fixant les mesures techniques de prévention, notamment de confinement, à mettre en œuvre dans les laboratoires de recherche, d'enseignement, d'analyses, d'anatomie et cytologie pathologiques, les salles d'autopsie et les établissements susceptibles d'être exposés à des agents biologiques pathogènes.

Une audition et une consultation informelle du service de Toxicologie de l'Afssaps ont été réalisées respectivement par le Gecu et par la coordination scientifique.

## **ARGUMENTAIRE**

L'argumentaire de l'Agence nationale de la sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) est fondé sur l'avis du Groupe d'expertise collective d'urgence (Gecu) « Micro-organismes et toxines » dont les éléments sont présentés ci-dessous :

*« Selon l'article R.5139-1 du Code de la santé publique, toute opération de production, de fabrication, de transport, d'importation, d'exportation, de détention, d'offre, de cession, d'acquisition et d'emploi portant sur les MOT inscrits sur la liste prévue à l'article L.5139-1 et sur les produits en contenant est soumise à une autorisation délivrée par le Directeur général de l'Afssaps. L'article R.5139-3 indique que la demande d'autorisation doit être accompagnée d'un dossier technique, dont le contenu est précisé par décision du directeur général de l'Afssaps, après avis du directeur général de l'Anses.*

*L'analyse conduite par le Gecu a porté sur deux aspects du projet de décision fixant le contenu de ce dossier technique,*

- ✓ *son adéquation par rapport au décret du 30 juin 2010 ;*
- ✓ *les problèmes soulevés par certains aspects du dispositif réglementaire proposé, en rapport avec la spécificité des établissements de diagnostic et de recherches vétérinaires.*

### **1. Adéquation du projet de décision au décret du 30 juin 2010 relatif aux MOT**

*Le dossier technique prévu à l'article R.5139-3 du Code de la santé publique est destiné à fournir au directeur général de l'Afssaps toutes les informations utiles lui permettant de délivrer ou non l'autorisation pour les opérations envisagées, étant établi que l'établissement dans lequel elles sont effectuées fonctionne dans le respect des règles de bonnes pratiques tendant à garantir la sécurité et la sûreté telles que mentionnées à l'article R.5139-18. Le contenu du dossier doit comporter notamment, comme défini à l'article R.5139-3, les éléments relatifs au demandeur et aux personnes qu'il désire habilitier pour contribuer aux opérations faisant l'objet de l'autorisation, aux règles de bonne pratique applicables à ces opérations, et à l'analyse des risques induits et les éléments nécessaires à cette analyse. Les informations à faire figurer dans le dossier sont décrites dans l'annexe du projet de décision.*

*Cette annexe comporte trois parties. La première décrit les informations à produire lorsque l'autorisation concerne les opérations de production, de fabrication, de détention, d'acquisition et d'emploi de MOT. La deuxième décrit les renseignements additionnels à produire lorsque l'autorisation concerne le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre ou l'acquisition de MOT. La troisième décrit les renseignements à ajouter pour les opérations d'importation et d'exportation.*

### 1.1. Commentaires généraux

- On note que l'opération « cession », mentionnée à l'article R.5139-1 du Code de la santé publique ne figure pas parmi les opérations listées dans les diverses rubriques de l'annexe, seule l'« offre » y étant mentionnée.
- L'intérêt d'inclure les opérations « détention » et « acquisition » à la fois dans la partie I et la partie II n'apparaît pas de façon claire.
- Il conviendrait de différencier dans le dossier, les exigences relatives aux opérations concernant les MOT « hautement pathogènes » cités dans l'annexe I de l'arrêté du 30 juin 2010, de celles concernant les MOT figurant dans l'annexe II de cet arrêté, qui pourraient être moins sévères.
- Le dossier gagnerait en clarté en distinguant une partie « Informations générales » et une partie « Informations spécifiques ».
  - ✓ La partie « Informations générales » commune à toutes les demandes d'autorisation, permettrait de rassembler les informations apparaissant dans le projet sous les rubriques IA (Identification), IB (Responsabilités), IC (Compétences), ID (Honorabilité) et IE (Activité). La rubrique « Activité » pourrait, à ce niveau, se limiter aux informations essentielles permettant d'identifier immédiatement les MOT et les opérations (telles que figurant à l'article R.5139-1 du Code de la santé publique) auxquels se réfère la demande d'autorisation, en y incluant une rubrique permettant de définir le cadre des opérations envisagées. Celles-ci relèvent soit d'une utilisation délibérée, pour des motifs de recherche, développement, enseignement, collections microbiennes, préparation de médicaments ou de réactifs destinés aux analyses..., soit d'une utilisation non délibérée comme c'est le cas pour les laboratoires d'analyses médicales ou vétérinaires.
  - ✓ La partie « Informations spécifiques » pourrait regrouper les autres rubriques du projet, en reprenant les parties I, II et III qui figurent dans le projet, et en replaçant les informations de la rubrique IE (Activité) dans une nouvelle rubrique « Description des opérations » ayant trait au titre du projet, au résumé des objectifs des travaux, à la description des processus utilisés ou envisagés. Cette partie pourrait en outre prendre en compte les différents types d'établissements (voir ci-après).
- Le dossier devrait prendre en compte, tout en assurant le respect des obligations introduites par le décret du 30 juin 2010, les spécificités des différents types d'établissements. Il n'est pas pertinent, en effet, que tous les établissements utilisant des MOT soient soumis aux mêmes exigences pour les demandes d'autorisation. **Ils pourraient, au contraire, être distingués en fonction du type d'activité qu'ils pratiquent**, et selon que la manipulation de MOT est délibérée ou non délibérée. Ce point sera repris dans le prochain paragraphe, ainsi que dans la seconde partie de l'argumentaire où le Gecu développera notamment le cas des laboratoires vétérinaires recevant des échantillons biologiques aux seules fins d'analyse de biologie.

### 1.2. Commentaires spécifiques

- A propos du point IB relatif aux « Responsabilités », il conviendra de veiller à ce que les fonctions et responsabilités correspondent à celles définies dans les règles de bonne pratique.
- A propos du 11<sup>ème</sup> alinéa du point IE relatif aux « Activités », concernant la description des processus utilisés ou envisagés pour les opérations mettant en œuvre des MOT, il conviendrait de nuancer les exigences de détail qui sont formulées, en distinguant, comme le Gecu l'a précédemment suggéré, l'activité des établissements. Les laboratoires de diagnostic, effectuant des analyses de première intention, doivent ajuster au cas par cas leur procédure et les faire évoluer en fonction des exigences. En

outre, ils ne manipulent que de faibles quantités de MOT. Il en est de même dans les laboratoires de recherche, où l'évolution des programmes de recherche ainsi que des techniques mises en œuvre implique également des ajustements réguliers des protocoles expérimentaux. Certains détails du dossier technique (dose infectieuse maximale inoculée par animal, durée et périodicité de l'expérimentation animale, surface maximale de culture, durée et périodicité des cultures,...) apparaissent inutiles, sachant d'ailleurs que les procédures sont généralement évolutives, et les protocoles détaillés, susceptibles de déboucher sur des brevets confidentiels.

- A propos de l'avant-dernier alinéa du point IE relatif aux « Activités », il est mentionné que « Si les activités pratiquées impliquent des sous-traitants (séquençage, production d'anticorps, inactivation), identité, coordonnées et nature de leurs mission ». On peut s'étonner de cette formulation, puisque les sous-traitants devraient, réglementairement, avoir également un numéro d'autorisation de détention s'ils travaillent sur tout ou partie de MOT.
- Le point IF concerne la description du site, sachant que l'on entend par établissement tout lieu ou site dans lequel sont réalisées une ou plusieurs opérations portant sur des MOT ou des produits en contenant (art. R.5139-15 du Code de la santé publique). Le Gecu suggère, comme précédemment, d'adapter le dossier technique selon la catégorie d'établissement. Par ailleurs, il est prévu, au dernier alinéa, de fournir « la liste des équipements et matériels essentiels ainsi que leur emplacement » : pour ce dernier point, il serait utile de préciser la notion d'équipements et matériels « essentiels ».
- A propos du point IG (Management du risque en sécurité et sûreté biologiques), le Gecu regrette de ne pas avoir connaissance du projet d'arrêté relatif aux règles de bonnes pratiques tendant à garantir la sécurité et la sûreté biologiques mentionnées à l'article R.5139-18, lequel devra être publié avant (ou en même temps que) la présente décision. Il conviendrait, dans le détail des descriptions des mesures de maîtrise du risque énumérées au deuxième alinéa, de remplacer les références aux normes NF actuelles (donc susceptibles d'évoluer) par la mention « norme en cours ». Le troisième alinéa concerne la description des mesures de maîtrise du risque en sûreté à préciser en fonction des résultats d'analyse des risques. Ceci pose le problème de la confidentialité des données, notamment des données « confidentielles défense », si l'on doit faire référence aux Plans particuliers de protection (PPP) des Points d'importance vitale (PIV) lorsque l'organisme est un Opérateur d'importance vitale (OIV) et lorsque les opérations sur les MOT sont effectuées dans un PIV. En effet, « le PPP et tous les documents qui s'y rattachent sont protégés dans les conditions prévues par les articles R.2311-1 et suivants du Code de la défense relatifs à la protection du secret de la défense nationale ». L'approbation du PPP par le préfet du département (R.1332-25 du Code de la défense) est également protégée dans les mêmes conditions. Ainsi, toute information sur le management du risque en matière de sûreté (analyse, évaluation, maîtrise du risque) dans un PIV ne peut être communiquée. Ces dernières remarques valent également pour le point IH (Plan d'action).
- Le chapitre II de l'annexe du projet de décision concerne les opérations de transport, d'offre, de cession et d'acquisition de MOT. Sur le plan de la forme, il conviendrait de bien distinguer, dans le texte, ce qui doit être produit simultanément par l'expéditeur et le destinataire, et ce qui relève de l'expéditeur uniquement. Sur le fond, il conviendrait de définir le degré de précision exigé dans la demande, car les plans de sûreté sont déjà obligatoires dans la réglementation ADR. En effet, les exigences relevant de l'application de la réglementation nationale résultant de l'accord international ADR, relative au transport par voie terrestre des matières dangereuses de classe 6-1 et 6-2 sont en elles mêmes très contraignantes et permettent de satisfaire aux objectifs du projet de décision objet de la saisine (arrêté TMD du 29 mai 2009). S'agissant de microorganismes de classe 3 ou 4 classés catégorie A UN 2814, il est établi que les transports ne peuvent être effectués que par des transporteurs disposant d'un conseiller à la sécurité, d'un plan de sûreté, et employant des conducteurs

spécialement formés porteurs d'une attestation de formation. Les véhicules doivent être équipés et porteurs d'une signalétique spécifique. Le respect des dispositions s'impose totalement à l'expéditeur. La communication du nom des conducteurs ne semble en conséquence pas nécessaire. De plus, en cas de transport mixte par voie terrestre et aérienne (cas le plus fréquent pour une opération d'exportation), il est naturellement impossible de disposer d'informations comparables concernant le pilote de l'avion en charge du transport.

**En résumé**, indépendamment des points discutés dans l'argumentaire, l'examen du dossier inclus dans le projet de décision montre qu'il répond aux exigences de l'article R.5139-3 du Code de la santé publique, notamment quant à l'analyse des risques induits par les opérations pour lesquelles l'autorisation est demandée et les éléments nécessaires à cette analyse. Il s'avère cependant que, pour certains établissements susceptibles de réaliser des opérations portant sur les MOT et les produits en contenant, les exigences liées aux demandes d'autorisations se rajoutent aux obligations déjà existantes, dont certaines sont déjà difficiles à appliquer au quotidien. Il serait indiqué de pouvoir en tenir compte en allégeant le contenu des dossiers de demandes d'autorisation et en ne les rendant pas systématiques. Ce point est développé dans la seconde partie de l'argumentaire se référant au secteur des analyses biologiques vétérinaires.

## **2- Problèmes soulevés par certains aspects du dispositif réglementaire en relation avec la spécificité des établissements de diagnostic et de recherches vétérinaires**

Certains MOT, en particulier de la liste de l'annexe II de l'arrêté du 30 juin 2010 fixant la liste des microorganismes et toxines prévue à l'article L.5139-1 du Code de la santé publique, sont communément isolés et/ou identifiés sur le terrain (*Clostridium perfringens* de type B ou D, *Coxiella burnetii*, *Clostridium botulinum*, voire *Bacillus anthracis*) ou sont les agents de maladies animales soumises à épidémiosurveillance en tant que maladies réputées contagieuses (brucellose, fièvre charbonneuse, botulisme aviaire, influenza aviaire à virus H5 et H7) ou à déclaration obligatoire (tularémie, botulisme des bovins). De nombreux laboratoires d'analyses vétérinaires, en particulier les **laboratoires vétérinaires départementaux (LVD) et les Laboratoires Nationaux de Référence (LNR)**, sont donc directement concernés par la réglementation relative aux MOT. On note, à ce propos, **une différence fondamentale avec les laboratoires d'analyses médicales**, peu ou pas concernés (à l'exception des laboratoires des centres hospitaliers universitaires) par l'isolement de MOT.

**2.1.** La surveillance chez l'animal des maladies listées ci-dessus repose notamment sur un **réseau de LVD agréés** spécifiquement par la DGAI et responsables du **diagnostic de première intention**. Ces laboratoires sont destinataires, à ce titre, des prélèvements animaux réalisés par les vétérinaires sanitaires lors de toute suspicion de ces maladies.

Leur agrément est associé à une maladie et à une technique de diagnostic (isolement des *Brucella* par exemple). L'utilisation de souches témoins est un pré-requis à l'agrément des laboratoires par le ministre en charge de l'agriculture pour la mise en œuvre d'analyses officielles (décret n°2006-7 du 4 janvier 2006 relatif aux laboratoires nationaux de référence, ainsi qu'à l'agrément et à la reconnaissance des laboratoires d'analyses dans le domaine de la santé publique vétérinaire et de la protection des végétaux, et modifiant le Code rural). Ils sont en outre soumis à des essais inter-laboratoires réguliers organisés par les LNR. Afin de tester les capacités d'analyses requises dans le cadre des agréments, ces laboratoires reçoivent des LNR des souches microbiennes à identifier. Ils peuvent également recevoir des réactifs non commerciaux (amorces nucléotidiques par exemple) destinés à permettre un diagnostic de première intention. Dans ces exemples, les réactifs et souches échangés peuvent relever de la réglementation des MOT pour l'acquisition, la détention et l'emploi de réactifs non commerciaux de diagnostic in vitro autres que ceux prévus au 2° alinéa de l'article R.5139-2 a/ et b/. Qu'ils soient agréés ou non, ces laboratoires ont des activités (autopsie, bactériologie, virologie, et biologie moléculaire) qui peuvent les conduire à isoler ponctuellement ou régulièrement des MOT. Certes, les opérations autres que la cession, l'importation et l'exportation, réalisées par ces établissements lorsqu'ils traitent des échantillons biologiques aux seules fins d'analyse sont

dispensées de l'autorisation mentionnée à l'article R.5139-1 sous réserve qu'ils ne les conservent pas plus de 30 jours (sauf décision du ministre de la santé, du juge administratif ou du juge judiciaire). Ces établissements sont néanmoins concernés par la réglementation MOT pour l'envoi vers les LNR d'échantillons biologiques contenant des microorganismes et toxines, des isolats correspondants ou des acides nucléiques issus de ces microorganismes.

**2.2.** La confirmation de cas ou de foyers animaux requiert souvent l'isolement et l'identification de l'agent pathogène en cause par **le LNR**. Ceci implique l'envoi régulier de matériel biologique ou de souches isolées (bactériennes ou plus rarement, virales) depuis les LVD et des laboratoires non agréés, vers les LNR.

En tant que laboratoires d'études et de recherches, les LNR effectuant une ou plusieurs opérations portant sur des MOT, sont d'emblée concernés par l'autorisation prévue à l'article R.5139-1 du Code de la santé publique.

Les LNR sont désignés comme les LVD par la direction générale de l'alimentation (DGAI), pour conduire, notamment, les analyses nécessaires à la confirmation officielle de ces cas ou foyers de maladies animales, tant au niveau national qu'international (notification obligatoire le plus souvent à la Commission européenne et à l'Organisation mondiale de la santé animale [OIE]).

Très souvent, lorsque les laboratoires de référence de l'Union européenne (UE) ou de l'OIE, chargés eux-mêmes, pour le compte de ces organisations internationales et de leurs pays membres, d'identifier et d'étudier les agents pathogènes en cause, ne se situent pas sur le territoire national, une exportation au niveau européen, voire international, de souches bactériennes ou virales est nécessaire.

Lorsque ces laboratoires communautaires de référence sont situés sur le territoire national, ils sont amenés à recevoir très régulièrement des souches des Etats membres de l'UE, voire de tout endroit du globe. Même lorsque l'identification de la souche peut être réalisée par des laboratoires de première intention, l'envoi vers une structure de référence reste souvent nécessaire, ne serait-ce que pour l'étude de caractères permettant d'en identifier l'origine (sauvage ou vaccinale, endémique ou exotique) ou pour en caractériser la virulence ou l'antibiorésistance.

**2.3. Les échanges réguliers de souches et de leurs produits entre LVD et LNR** représentent une spécificité du fonctionnement au quotidien des laboratoires vétérinaires. De ce fait, les dispositions relatives aux cessions et acquisitions peuvent engendrer d'importantes difficultés de gestion susceptibles de les rendre inapplicables. Ce serait plus encore le cas si l'application de ces dispositions devait concerner **chaque souche** (au sens d'un isolat). L'obligation de réaliser les démarches pour chaque souche (et non pour une espèce microbienne) conduirait à une multiplication du nombre des demandes, dont la gestion pourrait s'avérer rapidement difficile et pénalisante pour les laboratoires.

L'application des dispositions à « **tout ou partie** » des MOT pourrait conduire également à de grandes difficultés pour les échanges de matériel génétique entre les laboratoires, qu'il s'agisse de gènes ou de séquences nucléotidiques qui en dérivent et servent d'amorces ou de séquences complémentaires dans des réactions de PCR, ainsi que pour les échanges de protéines purifiées ou de peptides issus de ces MOT.

Pour ce qui est des gènes, il apparaît que seuls les gènes entiers codant pour des facteurs de virulence avérés ou pour des caractères d'antibiorésistance (documentés dans la littérature scientifique), justifieraient qu'ils soient soumis aux dispositions du décret (décret n°2010-736 du 30 juin 2010 relatif aux micro-organismes et toxines). Les amorces PCR, constituées de quelques nucléotides ou des séquences incomplètes de gènes, sont très largement utilisées à des fins diagnostiques ; ces séquences présentent un risque négligeable pour la santé publique, d'autant qu'elles ne ciblent généralement pas des gènes de virulence ; elles pourraient donc être exonérées de toute demande d'autorisation, que ce soit pour le laboratoire qui les produit ou pour celui qui les reçoit. Les protéines purifiées issues de micro-organismes, ou leurs peptides naturels ou de synthèse, hormis les toxines et autres facteurs de virulence en quantités

suffisantes pour provoquer des effets pathogènes pour l'homme, ne présentent pas de risque pour la santé publique et pourraient donc être aussi exonérées de demandes d'autorisations.

Le Gecu considère que ces remarques portant sur les échanges de souches de MOT et leurs produits s'appliquent également aux laboratoires de recherches en infectiologie animale, qui sont amenés à recevoir des souches des laboratoires de diagnostic, notamment des LNR, afin d'en effectuer la caractérisation fine et de conduire des travaux d'épidémiologie moléculaire. Ces laboratoires contribuent par ailleurs au développement d'outils moléculaires de diagnostic, qu'ils peuvent être amenés à envoyer aux LNR pour validation.

#### **2.4. Recommandations du Gecu relatives aux dispositions sur les échanges de souches**

**Les laboratoires d'analyses vétérinaires** constituent une entité particulière, en supportant tout l'édifice de **l'épidémiosurveillance des maladies animales** (incluant les maladies zoonotiques). La lourdeur et la complexité des dispositions réglementaires relatives aux MOT pourraient amener certains laboratoires de terrain, lors de suspicion de MOT, soit à ne pas traiter les prélèvements correspondants pour s'exonérer des demandes d'autorisation, soit à ne pas déclarer des cas d'isolement de souches et à les détruire sans les adresser au laboratoire de référence qui serait susceptible d'en confirmer l'identification et d'en effectuer la caractérisation. Le traitement des prélèvements pourrait aussi être retardé par le temps nécessaire à l'obtention des autorisations de cession (et de transport), délai préjudiciable à l'établissement de diagnostics de certitude et à la mise en œuvre de traitements ad hoc, ou à la prise de mesures de maîtrise de foyers de maladies animales. Ainsi des exigences excessives pourraient engendrer des retards de diagnostic, donc d'intervention, et avoir un effet néfaste dans le domaine vétérinaire comme celui de la santé publique.

**Face à ces enjeux, le Gecu recommande donc la mise en œuvre d'une procédure allégée pour les échanges (cession, transport, acquisition) entre les laboratoires de terrain et les LNR, ces opérations étant susceptibles de bénéficier d'une autorisation permanente, associée, pour chaque cession, à un processus de déclaration par voie électronique.**

Pour les LNR, cette procédure éviterait d'avoir à solliciter des autorisations au cas par cas pour chaque opération d'échange (cession ou acquisition) avec les laboratoires de terrain et permettrait l'encadrement correct de leur activité (par exemple dans le contexte d'essais inter-laboratoires). Des dispositions semblables devraient également être envisagées avec les laboratoires de référence de l'Union européenne (Laboratoires communautaires de référence, LCR) ou de l'OIE.

Afin de ne pas freiner l'avancée des recherches dans le domaine des MOT, les laboratoires de recherches déjà titulaires d'une autorisation telle que mentionnée à l'article R.5139-1 du Code de la santé publique, qui seraient amenés à échanger des MOT ou des fragments de MOT avec d'autres laboratoires autorisés, notamment des LNR, devraient également être soumis à une procédure allégée.

### **3. Conclusions**

3.1. L'analyse du projet de décision a montré que le dossier technique proposé est en adéquation avec les exigences de l'article R.5139-3 du Code de la santé publique. Le Gecu a néanmoins relevé qu'il serait pertinent et utile de **différencier les établissements en fonction de leur type d'activité**. Il conviendrait par ailleurs de **distinguer différentes exigences pour les MOT relevant de la liste I de l'arrêté du 30 juin 2010 les MOT relevant de la liste II**. En outre, le fait de retenir dans la liste des MOT, des agents responsables de maladies animales largement présentes sur le territoire et pour lesquelles ils sont régulièrement sollicités, loin de faciliter l'application de cette nouvelle réglementation, risque d'en dévaloriser l'intérêt auprès des laboratoires de terrain et d'en affecter la bonne application.

3.2. Le Gecu a souligné **les spécificités de l'organisation du diagnostic en infectiologie animale**, et l'importance du dispositif de base représenté par les laboratoires d'analyses vétérinaires. Dans ce cadre, les échanges d'échantillons biologiques et de souches entre les différents laboratoires sont essentiels pour une gestion efficace de la santé publique vétérinaire, voire de la santé publique, s'agissant des MOT.



3.3. Le Gecu indique que le décret n°2010-736 du 30 juin 2010 relatif aux micro-organismes et toxines (JORF du 1<sup>er</sup> juillet 2010) et les textes qui lui sont adossés seraient susceptibles d'introduire une lourdeur considérable dans la gestion des échantillons contenant des MOT ou leurs produits par les laboratoires vétérinaires, notamment pour les échanges de souches et de réactifs non commerciaux à l'échelle nationale comme internationale (LVD, LNR, LCR, laboratoires de recherches). Les contraintes générées seraient de nature à réduire fortement l'efficacité du dispositif de diagnostic et d'épidémiologie.

3.4. Le Gecu, sans remettre en cause l'autorisation de détention prévue à l'article R.5139-1 du Code de la santé publique, recommande des mesures d'allègement pour ces laboratoires, notamment :

- que les laboratoires de première intention puissent réaliser les opérations de cession, transport, acquisition, d'importation et d'exportation des MOT, vers les laboratoires de référence (ou autres laboratoires titulaires d'une autorisation de détention) **selon une procédure déclarative** ;
- que pour les laboratoires de référence et de recherches, les **autorisations relatives aux MOT soient de nature « générique »**, concernant des espèces ou des genres microbiens, et non des « souches » au sens d'isolats ;
- que les échanges d'oligonucléotides de synthèse destinés aux analyses PCR et les protéines purifiées ou peptides de synthèse issus des MOT (hors toxines en quantités susceptibles de provoquer des effets néfastes pour l'homme) ne soient pas soumis à autorisation. »

## CONCLUSION

Tels sont les éléments d'analyse que l'Anses est en mesure de fournir en réponse à la saisine de l'Afssaps concernant une demande d'avis relatif à un projet de décision fixant le contenu du dossier technique accompagnant la demande d'autorisation prévue à l'article R.5139-1 de Code de la santé publique.

Le directeur général

Marc MORTUREUX

## MOTS-CLES

Micro-organismes, toxines, décision, dossier technique, décret, Code de la santé publique