



Maisons-Alfort, le 11 juin 2010

## AVIS

### de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments 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

LE DIRECTEUR GÉNÉRAL

#### 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 de Code de la santé publique.

La première partie, 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, fait l'objet du présent avis.

La seconde partie, 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, fera l'objet d'un second avis.

#### 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'édiction 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, et l'annexe 2 énumérant des agents 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'Afssa.

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.

Compte tenu des délais très courts imposés par l'administration, ce projet d'arrêté a principalement été discuté au regard des modifications apportées à la liste figurant dans le projet d'arrêté du 19 mai 2005, sur laquelle l'Afssa s'était prononcée dans l'avis 2005-SA-0065.

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 été examinée lors d'une réunion le 9 juin 2010. La coordination scientifique du Gecu « Micro-organismes et toxines » a élaboré un projet d'avis qui a été validé par voie télématique le 11 juin 2010.

L'autre 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, sera examinée lors d'une prochaine réunion des membres du Gecu et fera l'objet d'un second avis.

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

- la saisine de l'Afssaps ;
- le projet de décret relatif aux micro-organismes et toxines, version 2010 ;
- le projet d'arrêté fixant la liste des micro-organismes et toxines prévue à l'article L.5139-1 du Code de la santé publique ;
- l'avis de l'Afssa 2005-SA-0065 du 16 novembre 2005 sur 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 ;
- 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.

## **ARGUMENTAIRE**

L'argumentaire de l'Afssa est fondé sur l'avis du Groupe d'expertise collective d'urgence « Micro-organismes et toxines » dont les éléments sont présentés ci-dessous :

« **En préambule**, le Gecu a souligné les contraintes supplémentaires très lourdes que le projet de décret et les textes d'application dont il a connaissance, vont faire peser sur les laboratoires de diagnostic et de recherche en santé animale et en santé publique. Non seulement ces contraintes sont de nature à ralentir l'activité des LNR, mais elles pourraient aussi pénaliser fortement les laboratoires réalisant les analyses de première intention. Le retard à l'établissement de certains diagnostics, notamment en matière de zoonoses, en raison des délais inhérents aux demandes d'autorisation, la non-réalisation de certaines analyses en raison de l'impossibilité d'acheminer les prélèvements initiaux dans les délais garantissant leur viabilité, ou du fait de la difficulté pour les laboratoires de détenir des souches de référence, pourraient avoir de graves conséquences au plan de la santé publique.

**Projet d'arrêté fixant la liste des MOT prévue à l'article L.5139-1 du Code de la santé publique.**

Dans ce projet d'arrêté, la liste des MOT a été scindée en deux :

- une première liste, présentée en annexe 1, regroupant les agents les plus pathogènes ;
- une seconde liste, présentée en annexe 2, regroupant des agents moins pathogènes.

1. Remarques relatives à la liste des MOT présentée en annexe 1

Cette liste des agents les plus pathogènes n'appelle pas de remarque particulière.

2. Remarques relatives à la liste des MOT présentée en annexe 2

Le Gecu émet les remarques suivantes :

**2.1. Phlébovirus de la fièvre de la vallée du Rift (FVR)**

La Direction générale de la santé a précisé qu'il est proposé de retirer le virus de la FVR de la liste car il « appartient à la même famille et présente les mêmes risques sanitaires que le virus chikungunya ou de la dengue qui ne sont pas listés ». En fait, ces virus appartiennent à trois familles différentes, à savoir : Bunyaviridae (genre phlébovirus, pour le virus de la FVR), Togaviridae (pour le virus du chikungunya) et Flaviviridae (pour le virus de la dengue). D'un point de vue épidémiologique, le virus de la FVR se distingue de ces deux autres virus par le fait que sa transmission à l'homme se fait par contact direct avec des liquides biologiques ou des avortons infectés, alors que les deux autres virus sont à transmission vectorielle. Chez l'animal, elle peut être vectorielle (en situation enzootique), mais également par contact direct ou indirect en période d'épizootie. De plus, la FVR est une zoonose actuellement réémergente, notamment en Afrique (Afrique du Sud et Namibie ces dernières semaines).

Le Gecu recommande, par conséquent, de réintégrer le virus de la FVR dans la liste de l'annexe 2.

**2.2. Brucella**

Comme indiqué dans le précédent avis, au lieu d'énumérer un certain nombre de Brucella, dont (Brucella sp.) il paraît plus opportun d'indiquer « toutes les Brucella, à l'exception de B. ovis ». Cette simplification permettrait, en outre, d'inclure de fait d'éventuelles nouvelles souches de Brucella, certaines étant en cours d'identification.

**2.3. Clostridium botulinum**

Il ne faudrait pas se restreindre à C. botulinum, mais indiquer « C. botulinum et autres Clostridium neurotoxigènes ».

## 2.4. *Coxiella burnetii*

*Coxiella burnetii* a été ajoutée à la liste 2 du présent projet d'arrêté. Plusieurs arguments vont à l'encontre de cette introduction :

- *C. burnetii* est une bactérie ubiquitaire, présente dans l'environnement associé aux élevages de ruminants (air, sol, eau, fumier) comme parmi de nombreuses espèces animales (oiseaux, acariens, mammifères sauvages, mammifères domestiques, dont les bovins, ovins, caprins, chiens, chats et lapins). L'infection est présente sous forme enzootique dans de nombreux élevages de ruminants en France. L'homme est donc fréquemment exposé à ce germe, en particulier en zone rurale ;
- dans le rapport sur les « maladies animales réputées contagieuses, maladies animales à déclaration obligatoire » (2004), l'Afssa a déjà recommandé de ne pas inclure la fièvre Q dans la liste des maladies animales à déclaration obligatoire, du fait de l'impact négatif d'une telle décision, préjudiciable à l'épidémiosurveillance ;
- la culture et l'isolement de cette bactérie sont difficiles. Impossibles en milieu axénique, ils nécessitent des supports cellulaires (cultures cellulaires ou œufs embryonnés) et des durées de culture particulièrement longues ;
- il suffit de quelques passages sur œuf embryonné ou sur culture cellulaire pour faire passer *C. burnetii* de la phase I, virulente, à la phase II, peu virulente. De plus, la conservation d'une souche virulente s'avère difficile. La phase I ne peut être propagée qu'*in vivo* (sur l'animal) ;
- l'exposition éventuelle de l'Homme à des souches de laboratoire ne paraît pas constituer un danger significatif au regard de l'exposition naturelle à cette bactérie ubiquitaire (éleveurs, vétérinaires intervenant lors d'avortements de petits ruminants...);
- dans son avis du 12 mai 2010, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) indique que, dans l'ensemble, l'impact d'une infection par *C. burnetii* sur la santé des ruminants domestiques dans les Etats membres de l'Union européenne (UE) est limitée. Chez l'homme, l'infection à *C. burnetii* est présente dans la plupart, voire dans tous les Etats membres de l'UE. La fièvre Q est une zoonose d'impact limité dans l'UE en santé publique bien que, dans certaines circonstances épidémiologiques, et pour des groupes à risque particulier, l'impact sur la santé publique puisse s'avérer important ;
- il existe un traitement efficace de la fièvre Q.

Au vu de ces différents éléments, le Gecu recommande le retrait de *C. burnetii* de la liste des MOT prévue dans le projet d'arrêté.

## 2.5. *Orthomyxoviridae*

La liste cite, dans cette famille, « les virus de grippe aviaire responsables d'infection humaine de type A et sous-type H5 », et « les virus de grippe aviaire responsables d'infection humaine de type A et sous-type H7 ». Ce libellé manque de clarté quant à la nature des souches visées. Le Gecu recommande de limiter la liste aux « virus H5N1 à pouvoir pathogène élevé (avéré) chez l'homme ». Jusqu'à présent, les virus de sous-type H7 n'ont été à l'origine chez l'homme, dans la grande majorité des cas, que de rares symptômes mineurs, de type conjonctivite, ce qui ne justifie pas leur inclusion dans la liste.

## 2.6. *Virus de la rage*

Le virus de la rage a été inscrit dans la liste. Plusieurs éléments épidémiologiques sont en défaveur de cet ajout :

- il ne présente pas de potentiel épidémique, ni épizootique ;
- il se transmet très difficilement et de manière rarissime par voie aérienne ;
- il est très fragile dans le milieu extérieur ;
- les traitements post-contamination existent et les personnes à risque sont identifiées (en particulier les vétérinaires, personnels de laboratoire, et certains chiroptérologues) et sont vaccinées préventivement contre la rage.

Les conditions de diffusion et de transmission ne sont, par conséquent, pas propices à une utilisation malveillante du virus.

Le Gecu recommande donc de retirer le virus de la rage de la liste des MOT retenus dans le projet d'arrêté. A minima, le Gecu souhaite une dérogation pour les souches atténuées utilisées

par les laboratoires de diagnostic agréés pour la réalisation des tests sérologiques par séroneutralisation.

### **2.7. Entérotoxine B du Staphylococcus aureus, pour toute détention d'une quantité supérieure à 1 mg pour un même établissement**

Il conviendrait de ne pas se restreindre à l'entérotoxine B. En effet, parmi les 21 entérotoxines actuellement décrites, 11 d'entre elles (SEA à SEE, SEG, SEH, SEI, SER, SES, SET) ont une activité émétique démontrée chez l'animal (l'activité émétique des autres entérotoxines n'ayant pas été testée à ce jour). Ceci suggère une possible implication de ces toxines lors de toxico-infections alimentaires (TIAC).

Par ailleurs, sur l'ensemble des TIAC, la SEA est retrouvée le plus fréquemment (dans plus de 50% des foyers), alors que les toxines de type SEB, SEC et SEE le sont beaucoup plus rarement.

Le Gecu recommande donc de regrouper toutes les entérotoxines staphylococciques, avec le seuil de déclaration de 1 mg/ toxine

### **2.8. Toxines botuliniques**

Il conviendrait d'employer la terminologie usuelle, à savoir toxines « botuliques ».

**En conclusion**, le Gecu considère que la liste et le classement des MOT proposés dans le projet d'arrêté seraient pertinents après prise en compte des remarques ci-dessus.

Il réitère la nécessité de prévoir des procédures allégées pour certains laboratoires, notamment ceux qui sont impliqués dans le diagnostic et l'épidémiologie des maladies animales et zoonotiques, dont l'activité est essentielle en matière de santé publique et de santé publique vétérinaire. »

## **CONCLUSION**

Tels sont les éléments d'analyse que l'Afssa est en mesure de fournir en réponse à la saisine de l'Afssaps concernant une demande d'avis relatif à un projet de d'arrêté fixant la liste des micro-organismes et toxines mentionnés à l'article L.5139-1 du Code de la santé publique.

**Le directeur général**

**Marc MORTUREUX**

## **MOTS-CLES**

Micro-organismes, toxines, MOT, projet d'arrêté, liste, Code de la santé publique

## **BIBLIOGRAPHIE**

Afssa (2004) Maladies animales réputées contagieuses, maladies animales à déclaration obligatoire

Afssa (2008) Risque de propagation de la fièvre de la vallée du Rift dans l'Océan indien (la Réunion et Mayotte)

EFSA (2010) Scientific opinion on Q fever EFSA Journal ; 8(5) :1595, 114p