



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Virus de la Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo

se positionner en tant que ESR REB
vis-à-vis de la réglementation
sur les **Micro-Organismes et Toxines (MOT)**

Mission COREB
Webinaire ESR REB

11 avril 2024

ANSM - Cyril Stern – Chef de pôle



Sommaire

- ◆ **Partie I** **Se positionner au niveau réglementaire avec le FHCCv**

- ◆ **Partie II** **« En pratique » pour les ESR REB**

- ◆ **Partie III** **En résumé**
 - ▶ l'essentiel à retenir
 - ▶ ce qu'il ne faut pas faire

Partie I

Se positionner au niveau réglementaire avec le FHCCv

Quelques éléments sur le virus

Enjeux réglementaires

Carte d'identité du FHCCv

- ◆ Taxonomie : Famille des Nairoviridae, du genre Orthonairovirus de l'espèce Crimean-Congo hemorrhagic fever orthonairovirus
- ◆ Virus enveloppé à ARN simple brin segmenté de 19,2 kb. Le séquençage de la souche Kosova Hoti donne 1 segment S de 1672 nt (NP & P non S), un segment M de 5364 nt (GP S et non S) et un segment L de 12150 nt (Polymérase)
- ◆ Recombinaisons fréquentes en particulier sur le segment M
- ◆ Potentiel de présence simultanée de plusieurs souches sur les zones endémiques
- ◆ Arbovirose & Transmission interhumaine avec un risque nosocomial évident (fluides biologiques)

Carte d'identité du FHCCv

- ◆ Le virus de la FHCC est un agent biologique pathogène du groupe 4 en réglementation européenne & française
[agents biologiques qui provoquent des maladies graves chez l'homme et constituent un danger sérieux pour les travailleurs. Le risque de leur propagation dans la collectivité est élevé. Il n'existe généralement ni prophylaxie ni traitement efficace]
- ◆ Inscrit sur la liste des Select Agents US et du Groupe d'Australie
- ◆ Le FHCCv est inscrit sur la liste des MOT depuis le 22 septembre 2001 sous l'appellation « agents des fièvres hémorragiques » et depuis le 15 janvier 2004 comme Nairovirus de la fièvre hémorragique de Crimée/Congo. Il est inscrit sur l'annexe A de la liste des MOT en vigueur.
- ◆ Tout fragment de matériel génétique du FHCCv
 - ▶ qu'il soit d'origine naturelle ou synthétique, dès lors que, de manière cumulative sa séquence dépasse 800 nt et la traduction de cette séquence, directe ou indirecte, dépasse 75 % de la séquence en acides aminés d'une de ses protéines, est inscrit en annexe B de la liste des MOT en vigueur.

Enjeux réglementaires

[non MOT]

Réaliser des analyses

- ◆ Le virus de la FHCC est un agent biologique pathogène du groupe 4
- ◆ Réglementation sur le travail : Les dispositions de l'arrêté du 16 juillet 2007 modifié donnent des règles spécifiques pour la réalisation des analyses sur les agent biologiques pathogènes

[Arrêté du 16 juillet 2007 fixant les mesures techniques de prévention, notamment de confinement, à mettre en oeuvre dans les laboratoires de recherche, d'enseignement, d'analyses, d'anatomie et cytologie pathologiques, les salles d'autopsie et les établissements industriels et agricoles où les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à des agents biologiques pathogènes - Légifrance \(legifrance.gouv.fr\)](#)

- ◆ Un article 5 prévoit spécifiquement le cadre des activités sur les agents biologiques du groupe 4

[Article 5 - Arrêté du 16 juillet 2007 - Légifrance \(legifrance.gouv.fr\)](#)

Focus sur l'article 5

- ◆ Une **compatibilité réciproque et explicite** entre les mesures générales de prévention du risque biologique [réglementation sur le travail] issues de la réglementation européenne et les mesures spécifiques sur les MOT

Règlementation sur le travail

- ◆ L'article 5 de l'A. du 16/07/2007 rappelle qu'il s'applique « sans préjudice de la réglementation sur les micro-organismes et toxines de la liste prévue à l'[article L. 5139-1 du code de la santé publique](#) »
[Article 5 - Arrêté du 16 juillet 2007 - Légifrance \(legifrance.gouv.fr\)](#)

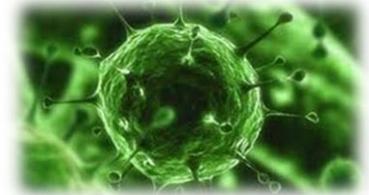
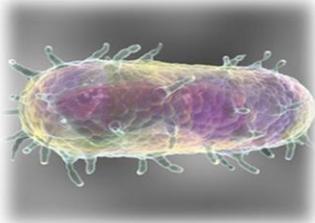
Règlementation sur les MOT

- ◆ L'A. du 23 janvier 2013 modifié de bonnes pratiques sur les MOT s'applique sans préjudice de la réglementation sur la prévention du risque biologique [sur le travail].
« Ces règles de bonnes pratiques doivent garantir la sécurité et la sûreté biologiques, sans préjudice de l'application de l'ensemble des dispositions législatives et réglementaires du code du travail et notamment des prescriptions de confinement applicables aux activités portant sur ces micro-organismes lorsqu'ils présentent un risque biologique pour les travailleurs, définies par l'arrêté mentionné à l'article R. 4424-9 du code du travail. »

Principes de la réglementation MOT

1 liste de micro-organismes & toxines

6 principes de régulation



- ▶ **1-** Autoriser des **opérations**
[dont la détention, la mise en œuvre et les transferts]
- ▶ **2-** Identifier des **personnes physiques**
- ▶ **3-** Contrôler les **établissements in situ**
- ▶ **4-** Limiter l'accès aux MOT **uniquement aux personnes habilitées**
- ▶ **5-** Maîtriser le risque biologique **en sécurité comme en sûreté**
- ▶ **6-** Déclarer tout **incident/accident** à l'ANSM

Enjeux réglementaires [MOT]

Focus sur la réglementation MOT

[Article R5139-18 - Code de la santé publique - Légifrance \(legifrance.gouv.fr\)](#)

- ◆ Sécurité biologique
protéger les personnes et l'environnement des conséquences liées à **l'infection**, à **l'intoxication** ou à la **dissémination** de micro-organismes ou de toxines
- ◆ Sûreté biologique
prévenir les risques de perte, de vol, de détournement ou de mésusage de tout ou partie de micro-organismes ou de toxines **dans le but de provoquer** une maladie ou le décès d'êtres humains
- ◆ L'objet de l'arrêté tendant à garantir la sécurité et la sûreté biologiques est compatible mais différent des mesures de protection des travailleurs. Le code du travail y est rappelé 32 fois.
- ◆ **In fine** un principe de « **prévention** » [travailleurs] de « **responsabilité** » [populations] et de « **transparence** » [autorités] dès lors que des opérations sont engagées sur des MOT en particulier avec un virus du groupe 4

Enjeux réglementaires [non MOT]

Transporter

- ◆ Le virus de la FHCC est un agent biologique pathogène du groupe 4
- ◆ Son transport relève de la réglementation sur le Transport des Marchandises Dangereuses (Accord européen TMD)
- ◆ Un échantillon positif ou issu d'un patient présumé positif au FHCCv doit être transporté en emballage UN 2814 (matière infectieuse de catégorie A) et non en UN 3373

Enjeux réglementaires [non MOT]

Exporter hors Europe communautaire

- ◆ Le virus de la FHCC est un bien à double usage
- ◆ Le génome du virus de la FHCC est un bien à double usage
- ◆ Toute exportation extra-communautaire nécessite une licence d'exportation dans le cadre de la lutte contre la prolifération des armes biologiques

Partie II

« En pratique » pour les ESR REB

Quel statut pour les MOT et les produits en contenant ?

Ce qui ne demande pas d'autorisation de l'ANSM

Les opérations soumises à autorisation de l'ANSM

Quel statut pour les MOT et les produits en contenant ?

Principe directeur de la réglementation

- ◆ Les MOT sont assimilés juridiquement à des « produits de santé »
- ◆ Les principes de régulation s'appliquent de fait aux « produits en contenant »
- ◆ Les animaux de laboratoires utilisés dans les expérimentations sont couverts par les mêmes dispositions

Ce qui ne relève pas de la réglementation

- ◆ Pas de notion « patient »
 - ▶ Mais tous les produits issus (fluides biologiques prélevés, tissus etc. et excréta peuvent relever de la réglementation MOT)
- ◆ Pas de notion « hors établissement » cf. les MOT sont détenus dans des établissements
 - ▶ Mais les MOT sont sous statut de marchandise dangereuse au cours de leur transfert entre établissements (domaine publique)

Cas particulier du diagnostic en biologie médicale

◆ Les termes de la réglementation

- ▶ Sont **dispensées** de l'autorisation (...)
 - les opérations de [détention + mise en œuvre + acquisition]
 - réalisées par les établissements recevant des échantillons biologiques **aux seules fins d'analyse de biologie médicale** (...)
 - Cette dispense **vaut seulement pour les échantillons biologiques** conservés **moins de trente jours** au sein de ces établissements (...)

◆ En pratique et sans préjudice de la réglementation sur le travail

- ▶ Un laboratoire qui prélève un patient sur lequel il n'y a **pas d'analyse positive antérieure** peut, aux fins d'une analyse de biologie médicale, prélever, détenir, céder/transporter un échantillon vers un autre CH ou à un CNR sans autorisation de l'ANSM.
- ▶ Dans le champ d'une analyse de biologie médicale, un LBM peut détenir et réaliser ses ABM sans autorisation préalable de l'ANSM pour les échantillons, pendant **30 jours**.
- ▶ **Au-delà des 30 jours** la destruction n'est pas obligatoire : le CH doit disposer d'une autorisation pour détenir ses échantillons, les mettre en œuvre ou pour les céder.

Ce qui (ne) demande (pas) une autorisation de l'ANSM

Exemples d'opérations à réaliser **sans autorisation**

- ◆ Admettre un patient en centre hospitalier
- ◆ Prélever un patient pour effectuer un primo diagnostic
- ◆ Acheminer des prélèvements [depuis/vers un CH] pour effectuer un primo diagnostic
- ◆ Réaliser une analyse de biologie médicale
- ◆ Conserver des échantillons positifs jusqu'à 30 jours
- ◆ Détruire des échantillons positifs sous 30 jours

Exemples d'opérations **nécessitant une autorisation** de l'ANSM

- ◆ Transférer des échantillons à un tiers pour confirmer une primo analyse positive
- ◆ Conserver des échantillons positifs plus de 30 jours ou les détruire après 30 jours
- ◆ Effectuer toute opération en dehors de l'analyse de biologie médicale [études]
- ◆ Céder ou Exporter, même sous 30 jours

Partie III

En résumé

L'essentiel à retenir

Ce qu'il ne faut pas faire

En résumé – A retenir

- ◆ Le CCHFv est du groupe 4 ce qui implique des dispositions particulières pour la protection des travailleurs [chef d'établissement] dans les règles établies par l'UE. Il est inscrit en annexe A de la liste des MOT [mesures de sécurité civile]
- ◆ Un primo diagnostic positif appelle des mesures spécifiques de sécurité et de sûreté et une restriction immédiate de circulation des prélèvements. L'ANSM autorise cette circulation permettant de la maîtriser en termes de traçabilité et de suivi des incidents pendant la détention et les transports.
- ◆ La détention et l'emploi des échantillons pour une analyse de biologie médicale est dispensée d'autorisation de l'ANSM pendant 30 jours. Leur détention et emploi [destruction] après 30 jours nécessite une autorisation de l'ANSM. Toute autre opération sur le matériel biologique infectieux ou non infectieux est interdite sans autorisation de l'ANSM même sous 30 jours.
- ◆ Le basculement du périmètre dispensé au périmètre devant être couvert par une autorisation appelle à placer le matériel biologique, depuis la responsabilité de l'établissement [personne morale] vers la responsabilité de personnes physiques [titulaire d'autorisation et personnes habilitées].

En résumé – A ne pas faire

- ◆ Considérer que CCHFv ne fait pas l'objet de mesures particulières
- ◆ Ne pas conduire l'évaluation du risque requise par les dispositions sur la protection des travailleurs et ne pas la documenter
- ◆ Engager des opérations sans mesures de sécurité biologique et/ou de sûreté biologique
- ◆ Détenir des échantillons positifs sans autorisation en dehors du périmètre de dispense d'autorisation par exemple transporter sans autorisation ou les détenir à long terme
- ◆ Ne pas déclarer un incident à l'ANSM
- ◆ Disséminer, perdre la traçabilité ou ne pas protéger du mésusage
- ◆ Considérer un échantillon inactivé comme en dehors de la réglementation
- ◆ Considérer une dispense d'autorisation comme une exemption
- ◆ Prendre conseil sur la réglementation MOT et son application auprès d'un tiers, en particulier non titulaire d'autorisations, sans se rapprocher de l'ANSM

En résumé

- ◆ **Contacter l'ANSM est source de simplification pour :**
 - ▶ Comprendre la réglementation
 - ▶ Ne pas s'imposer des contraintes inutiles
 - ▶ Ne pas se placer en position d'infraction

 - ▶ Etre accompagné pour évaluer sa capacité à mener des opérations à risque biologique avec un niveau de maîtrise adapté
 - ▶ Bénéficier du soutien nécessaire pour gérer les situations particulières comme la mise en place d'autorisations permettant de transférer des échantillons sans contrainte et sans délai dans l'intérêt du patient
 - ▶ Sécuriser la gestion des incidents et accidents en laboratoire ou lors des transports

- ◆ **Pour la réglementation MOT l'ANSM est joignable via la boîte biosecurite@ansm.sante.fr et par le service d'astreinte de l'Agence**

Virus de la Fièvre Hémorragique de Crimée-Congo se positionner en tant que ESR REB vis-à-vis de la réglementation MOT

Mission COREB Webinaire ESR REB

11 avril 2024

ANSM - Cyril Stern – Chef de pôle

Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'État).
- 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.