



Avis en réponse à la saisine de l'ANSM. Paris le 20 décembre 2019

Claude Bagnis, Pascal Boireau, Elie Dassa, Hubert De Verneuil, Claudine Franche, Philippe Guerche, Jamal Khalife, Bernard Klonjowski, François Lefevre, Olivier N Lemaire, et al.

► To cite this version:

Claude Bagnis, Pascal Boireau, Elie Dassa, Hubert De Verneuil, Claudine Franche, et al.. Avis en réponse à la saisine de l'ANSM. Paris le 20 décembre 2019. [0] Haut Conseil des Biotechnologies. 2019, 10 p. hal-02917764

HAL Id: hal-02917764

<https://hal.inrae.fr/hal-02917764>

Submitted on 19 Aug 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

COMITE SCIENTIFIQUE

AVIS

En réponse à la saisine de l'ANSM¹

Paris, le 20 décembre 2019

L'ANSM a récemment initié une réflexion en vue de la modification des modalités de qualification et de suivi des organismes et produits entrant dans la catégorie des micro-organismes et toxines, appelés MOT, devant nécessiter une déclaration d'utilisation.

Au-delà de cette déclaration obligatoire, qui astreint à des mesures spécifiques de sécurité de manipulation et de stockage entre autres, l'ANSM déploie des mesures de contrôle des organismes déclarants. Outre les organismes et toxines mentionnés dans les listes officielles, des fragments de génomes de ces MOT peuvent faire l'objet d'études, en particulier par clonage et expression. Ces manipulations seraient alors à l'origine d'une catégorie particulière d'OGM (y compris des MGM) dont certains pourraient avoir des caractéristiques biologiques qui relèveraient d'une classification MOT. Aussi l'ANSM sollicite-t-elle le HCB afin qu'il produise une expertise permettant d'identifier et de caractériser ces OGM-MOT (Le HCB a été saisi¹ le 27 septembre 2019 par l'ANSM).

¹ La saisine est reproduite en annexe 1.

Plus précisément, l'ANSM demande au HCB de :

- 1/ Proposer une définition, exploitable dans un texte réglementaire, avec des critères ou des principes d'exemption ou d'inclusion, des parties de MOT présentant un risque réel ou potentiel pour la santé publique, qui soit applicable aux agents biologiques de la liste en vigueur et de la proposition du CSST ;
- 2/ Proposer également une définition, exploitable dans un texte réglementaire, avec des critères ou des principes, des OGM devant figurer sur la liste des MOT du fait qu'ils représentent un risque réel ou potentiel pour la santé publique ; la réflexion devra prioritairement être menée sur les OGM issus ou intégrant des éléments génétiques des bactéries, virus, ou producteurs de toxines de la liste des MOT en vigueur et de la proposition du CSST², mais le HCB pourra également suggérer l'ouverture d'une réflexion pour la prise en compte ultérieure d'autres facteurs de risque élevé.

Une réflexion a été initiée afin de répondre aux questions de la saisine³. Une proposition de définition avec des critères d'inclusion et d'exclusion des parties de MOT présentant un **risque réel ou potentiel** pour la santé publique, a été développée. Conformément à la saisine, cette définition doit être applicable aux agents biologiques de la liste en vigueur et de la proposition du CSST. Elle doit également être simple et claire afin de permettre aux opérateurs concernés de déterminer sans ambiguïté si les parties de MOT considérées sont soumises ou non aux dispositions réglementaires ; elle doit être applicable de manière pragmatique dans un contexte de contrôle des activités par l'ANSM (sur dossier, *in situ*, sur prélèvements et analyses, sans nécessiter de moyens exceptionnels d'analyse ou d'expertise).

² En amont de cette saisine, une actualisation des bactéries, toxines et virus devant figurer sur la liste des MOT a été confiée par l'ANSM à un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST). Ce comité a rendu une proposition le 3 septembre 2019 (<https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Lancement-des-travaux-pour-faire-evoluer-la-reglementation-sur-les-micro-organismes-et-toxines-Point-d-Information>).

³ Les modalités de l'élaboration de cet avis sont détaillées en annexe 2.

Point n°1 de la saisine : Définition et proposition de critères d'inclusion et d'exclusion de systèmes biologiques porteurs de parties de MOT dans la catégorie MOT.

Définition et principe de la confirmation du statut MOT :

On entend par partie de MOT toute séquence nucléotidique, ou selon les cas protéique, issue d'un organisme MOT⁴. Tout système biologique porteur d'une partie de MOT doit être évalué indépendamment de la taille de la séquence, en considérant le risque réel ou potentiel qu'il présente pour la santé publique, selon les critères qui définissent les MOT de la liste en vigueur à l'aide de la méthode décrite ci-après.

Sur un plan pratique, le CS du HCB propose un processus en deux étapes :

- la première consistera en une auto-évaluation des séquences mises en œuvre par l'équipe de recherche sur la base d'un document de référence ;
- la deuxième en une connexion sur une plateforme internet posant une série de questions permettant de définir le statut au regard de la réglementation MOT⁵ en vigueur.

PREAMBULE GENERAL⁶ :

Rentrent dans la catégorie MOT :

- Les organismes recombinants porteurs de vecteurs d'expression hétérologue (en bactéries, levures, cellules eucaryotes) dans lesquels sont clonés un génome entier de MOT.
- Les ensembles de parties d'un MOT de la liste qui, assemblés, sont susceptibles de reconstituer le génome du MOT entier, y compris les bibliothèques sous forme de clones représentant une séquence complète de génome de MOT (*i.e.* constituées à partir de fragments recouvrant l'intégralité d'un génome de MOT) et détenues sur un même site.

N'entrent pas dans la catégorie MOT :

- Les séquences non transcrites ou d'ARN non messagers d'un MOT.

⁴ Pour les séquences nucléotidiques purifiées, la purification doit être associée à l'élimination d'organismes vivants ou de virus adventices par des processus validés. Les formes protéiques concernent les toxines.

⁵ Pour chacune des deux étapes, le site de la plateforme internet fournira une liste de critères d'inclusion ou d'exclusion du statut MOT, qui permet d'établir le besoin de déposer un dossier MOT complet.

⁶ Pour les bactéries, ce préambule peut sembler difficile d'application mais couvre tous les types de MOT.

1) Critères d'inclusion et d'exclusion de virus de la catégorie MOT

Critères d'inclusion

- Tout système biologique (vecteur, virus, bactérie, levure, cellule eucaryote...) porteur d'un génome entier de virus MOT ou d'un ensemble de séquences (continues ou segmentées) qui recouvrent un génome entier de virus MOT, entre dans le cadre de la réglementation MOT.
- Une ou plusieurs séquences codantes dérivées d'un virus MOT clonées dans un **virus répliatif** ne relevant pas de la réglementation MOT, donne le statut MOT à ce receveur jusqu'à ce que son éventuelle innocuité⁷ soit établie dans un modèle pertinent. Les données établissant l'innocuité doivent faire l'objet d'une évaluation par le HCB.

Critères d'exclusion

- Un virus MOT atténué, dépourvu des séquences qui lui confèrent sa virulence de manière non réversible spontanément⁸, n'est pas MOT. Le caractère atténué doit avoir été établi dans un modèle pertinent. Les données établissant le caractère atténué et non réversible doivent faire l'objet d'une évaluation par une instance, le HCB par exemple.
- Un système biologique (vecteur viral défectif, bactérie, levure, cellule eucaryote...) porteur (i) d'une séquence codante dérivée d'un virus MOT n'est pas MOT ; ou (ii) dans le cas de plusieurs séquences codantes dérivées d'un virus MOT s'il ne libère pas de particules virales répliatives (voir le caractère atténué ci-dessus) de ce MOT, ne relève pas de la réglementation MOT.
- Un système biologique porteur de séquences non transcrites ou **d'ARN non messagers d'un MOT** ne relève pas de la réglementation MOT.
- Les bibliothèques⁹ de séquençage à haut débit (NGS), dans leur forme **non clonée** (fragments d'ADN obtenus *in vitro*) d'un génome complet de virus MOT ne nécessitent pas d'être déclarées dans le cadre de la réglementation MOT.
- Les acides nucléiques (ARN/ADN)⁹ issus de MOT, couvrant un fragment ou un pool de fragments **non exprimés**, utilisés à des fins de diagnostic ou de typage moléculaire, ne nécessitent pas d'être déclarées dans le cadre de la réglementation MOT.

⁷ Innocuité : au sens d'absence de risque réel ou potentiel pour la santé publique.

⁸ Par délétion par exemple, les mutations ponctuelles étant par nature susceptibles de réversion.

⁹ Pour les séquences purifiées, la purification doit être associée à l'élimination d'organismes vivants ou de virus adventices par des processus validés.

2) Critères d'inclusion et d'exclusion de bactéries dans la catégorie MOT

Critères d'inclusion

- Les bibliothèques génomiques d'une bactérie MOT qui couvrent l'intégralité de son génome réalisées dans des vecteurs d'expression bactériens et clonées dans une bactérie, doivent être déclarées dans le cadre de la réglementation MOT.
- Les bibliothèques génomiques d'une bactérie MOT toxigène qui couvrent l'intégralité de son génome et susceptibles d'être exprimées *in vitro*, doivent être déclarées dans le cadre de la réglementation MOT.
- Les clones individuels caractérisés qui exprimeraient une toxine MOT active dans un organisme receveur approprié, doivent être déclarés dans le cadre de la réglementation MOT.
- Les séquences codantes de bactéries MOT clonées dans une bactérie non MOT du même genre lui confèrent un statut MOT si elles codent un facteur de virulence ou une toxine. Le statut MOT pourra être réévalué après que l'éventuelle innocuité de la bactérie réceptrice sera établie.

Critères d'exclusion

- Les bibliothèques¹⁰ produites à des fins de séquençage à haut débit (NGS) formées de séquences **non clonées** (*fragments d'ADN* obtenus *in vitro*) d'un génome complet de bactérie MOT, ne confèrent pas un statut MOT dans le cadre de la réglementation.
- Les acides nucléiques (ARN/ADN)¹⁰ issus de MOT, couvrant un fragment ou un pool de fragments **non exprimés**, utilisés à des fins de diagnostic ou de typage moléculaire, ne nécessitent pas d'être déclarées dans le cadre de la réglementation MOT.
- Les séquences de bactéries MOT, à l'exclusion des toxines, clonées dans une bactérie non MOT ne lui confère pas nécessairement un statut MOT. Cette dérogation d'exclusion devra faire suite à une évaluation *via* la plateforme internet dédiée.
- Les séquences non codantes de bactéries MOT, transcrites ou non, ne confèrent pas le statut MOT dans le cadre de la réglementation.
- Les séquences de bactéries MOT qui codent des facteurs de virulence intrinsèques modifiés génétiquement de manière non réversible spontanément¹¹, ne confèrent pas à l'organisme récepteur un statut de MOT. Cette dérogation d'exclusion devra faire suite à une évaluation *via* la plateforme internet dédiée.
- Les séquences de bactéries MOT qui sont des facteurs de virulence accessoires ou dépendants d'autres fonctions absentes de la cellule hôte, ne confèrent pas le statut MOT à l'organisme receveur.

¹⁰ Pour les séquences purifiées, la purification doit être associée à l'élimination d'organismes vivants ou de virus adventices par des processus validés.

¹¹ Par délétion par exemple, les mutations ponctuelles étant par nature susceptibles de réversion.

- Les bactéries MOT en cours d'évaluation clinique (dès la phase 1) utilisées comme vaccin vivant ou dépourvues des gènes codant des toxines fonctionnelles et des facteurs de virulence intrinsèques, par des modifications non réversibles spontanément, ne sont pas à déclarer dans le cadre de la réglementation MOT. Avant cette phase clinique, l'évaluation sera effectuée *via* la plateforme internet dédiée.
- Les séquences d'une bactérie MOT, identifiées dans un échantillon biologique par les plateformes de séquençage, ne nécessitent pas une déclaration MOT dès lors que l'échantillon d'origine n'est pas mis en culture.

3) Critères d'inclusion et d'exclusion de toxines et de parties de toxines MOT (protéines et gènes) dans la catégorie MOT

Critères d'inclusion

- Tout acide nucléique cloné dans un vecteur d'expression (*in vivo* et *in vitro*) qui code une forme active/toxique de toxine MOT doit être déclaré dans le cadre de la réglementation MOT.
- Tout fragment protéique actif/toxique d'une toxine MOT, doit être déclaré dans le cadre de la réglementation MOT.

Critères d'exclusion

- Toute séquence codante, dérivée de celle d'une toxine MOT dépourvue d'activité/toxicité réversible spontanément¹², n'est pas à déclarer dans le cadre de la réglementation MOT.
- Tout fragment protéique de toxine MOT non porteur de l'activité toxique, n'est pas à déclarer dans le cadre de la réglementation MOT.

¹² Par délétion par exemple, les mutations ponctuelles étant par nature susceptibles de réversion.

Point n°2 de la saisine : inclusion d'un OGM dans la catégorie des MOT et usages duaux.

Pour les parties de MOT retrouvées au sein d'un OGM, le CS du HCB indique qu'elles sont couvertes par les définitions et modalités de classification proposées dans le point précédent. Pour le point d'extension de l'inclusion aux OGM, le CS considère que le champ des possibles est trop important pour établir une liste ou même une définition propre qui conférerait simplement le statut de MOT à un OGM. Il est donc proposé d'appliquer le raisonnement développé par le CSST pour les constructions à risque et de pouvoir pathogène non-connu, complété des questions développées plus haut, et repris ci-après par le HCB.

En matière d'usage dual, le CS rappelle qu'il ne considère pas possible, ni pertinent, de proposer de définition pour ce qui serait fait illégalement, ce qui relève des organismes de sécurité nationale. Toutefois, pour les laboratoires déclarants, le principe d'une réflexion structurée préalable à la réalisation d'une expérimentation doit être maintenu.

Le CS convient qu'il faut cibler la question de la catégorisation MOT d'un OGM selon le principe proposé ci-après : Tout laboratoire qui travaille sur des agents infectieux pour en modifier les caractéristiques biologiques doit tester le résultat attendu des modifications et utiliser les critères de la proposition ANSM-CSST pour savoir s'il doit proposer d'inclure l'OGM parmi les MOT.

Le CS propose que le déposant utilise cette série de critères princeps avant d'entrer dans le processus de vérification pour une déclaration de MOT, si l'un de ces critères est positif, le déposant devra se connecter à une interface internet qui lui permettra de confirmer ou d'infirmer la nécessité de déclarer comme MOT son OGM¹³, cette interface interrogera entre autre pour éclairer les points suivants :

- Il s'agit d'un agent infectieux à tropisme humain ou zoonotique.
- L'OGM a une transmission interhumaine possible ou prévisible.
- L'agent, ou un membre de sa famille proche est connu pour être associé une pathologie grave : maladie à déclaration obligatoire, taux de létalité élevée, absence de traitement spécifique, de vaccination...
- L'agent est issu d'un MOT dans une forme atténuée, et reçoit des gènes de virulence connus.

Le déposant soumettra son OGM aux critères ANSM-CSST sous une forme dématérialisée à définir (atteinte d'un score pour déclarer ou non le MOT dont on fixera le seuil).

En fin d'auto-évaluation, selon les scores obtenus, le HCB, comme il le fait déjà pour le dual use, devra avoir les moyens d'expertiser l'OGM (pour vérification) et pourra proposer de faire entrer l'OGM dans les MOT ou pas.

¹³ La plateforme internet comportera les critères d'inclusion et d'exclusion définis ci-dessus.

Annexe 1 : Saisine



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Direction de l'inspection
Pôle inspection des produits biologiques 2

Dossier suivi par : Cyril Stern
Tél. : +33 (0)1 55 87 40 91
E-mail : cyril.stern@ansm.sante.fr
N/Réf. 19MOT447

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Saint-Denis, le

27 SEP. 2019

Le directeur général

à

Monsieur le Président du Conseil scientifique
Haut conseil des biotechnologies
244, boulevard Saint-Germain
75007 Paris

Monsieur le Président du Conseil scientifique du Haut conseil des biotechnologies,

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est en charge de l'application des lois et règlements relatifs aux micro-organismes et toxines (MOT) dont l'emploi serait de nature à présenter un risque pour la santé publique. Parmi ses attributions, l'agence est chargée de proposer au ministre de la santé la liste des MOT qui est fixée par arrêté, après avis du directeur général de l'Anses pour les activités vétérinaires.

La première liste des MOT fixée en 2001 a évolué dès 2004 pour notamment prendre en compte les organismes génétiquement modifiés (OGM) issus ou intégrant des éléments génétiques des MOT. Cette évolution a de fait, conduit à considérer la notion de *partie de MOT* et en l'absence de définition plus précise, a imposé que tout fragment du génome des micro-organismes de la liste des MOT soit dans le champ de la réglementation.

Ainsi, pour des raisons évidentes qui tiennent au recentrage du champ réglementaire, l'ANSM a sollicité deux évolutions notables. La première a consisté à séparer la liste des MOT des autres dispositions réglementaires pour en faciliter l'évolution, la seconde à fixer un seuil d'exemption en deçà duquel les séquences nucléotidiques ne relèvent plus de la réglementation. Ces deux évolutions ont été entérinées respectivement par décret en Conseil d'Etat (décret n°2010-736 du 30 juin 2010) et par arrêté ministériel (arrêté du 30 avril 2012 modifié).

Une démarche de révision en profondeur de la réglementation relative aux MOT, entérinée en 2017, a conduit l'ANSM à solliciter notamment que la liste des MOT soit établie à partir de critères précis pour sélectionner les bactéries, toxines et virus devant y être inscrits et faciliter ainsi son actualisation.

Un processus de révision de la liste des MOT a donc été élaboré en 2018 entre l'ANSM, la Direction générale de la santé et le Secrétariat général de la défense et de la sécurité nationale, pour prendre en compte l'ensemble des aspects de sécurité et de sûreté à considérer et confier chaque étape à un collectif à la compétence adaptée et s'exprimant avec transparence et dans le respect de règles de déontologie.

Ce processus de révision de la liste des MOT a été organisé en trois étapes successives :

1. une actualisation des bactéries, toxines et virus qui doivent figurer sur la liste des MOT confiée par l'ANSM à un Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST). Ce comité a rendu son avis et il en résulte :
 - a. une méthodologie décisionnelle pour classer/exclure sur la liste des MOT toute bactérie, toxine et tout virus ; et les placer en annexe I ou en annexe II de cette liste ;
 - b. une proposition du CSST modifiant en profondeur la liste des bactéries, toxines et virus de la liste des MOT, et qui est jointe à ce courrier ;
2. la révision de la notion de *partie de MOT* une fois la proposition du CSST rendue, afin de définir ces parties pour les bactéries, toxines et virus de la liste actuelle et de la proposition du CSST. L'objectif est de déterminer si le seuil d'exemption en vigueur doit être adapté à la maîtrise actuelle des techniques biologiques et à leur potentiel malveillant, en considérant notamment les progrès de la biologie de synthèse, les techniques d'optimisation du génome et l'essor de la génétique inverse ;
3. apporter un éclairage sur les propositions d'évolution de la liste des MOT et sur la notion de *partie de MOT* au regard des enjeux de sûreté nationale.

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél. : +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

Compte tenu de ses compétences sur l'évaluation du risque posé par les biotechnologies, je souhaiterais que le Comité Scientifique du Haut conseil des biotechnologies apporte son expertise sur l'étape 2 du processus ci-dessus pour :

- proposer une définition, exploitable dans un texte réglementaire, avec des critères ou des principes d'exemption ou d'inclusion, des *parties de MOT* présentant un risque réel ou potentiel pour la santé publique, qui soit applicable aux agents biologiques de la liste en vigueur et de la proposition du CSST ;
- proposer également une définition, exploitable dans un texte réglementaire, avec des critères ou des principes, des OGM devant figurer sur la liste des MOT du fait qu'ils représentent un risque réel ou potentiel pour la santé publique ; la réflexion devra prioritairement être menée sur les OGM issus ou intégrant des éléments génétiques des bactéries, virus, ou producteurs de toxines de la liste des MOT en vigueur et de la proposition du CSST, mais le HCB pourra également suggérer l'ouverture d'une réflexion pour la prise en compte ultérieure d'autres facteurs de risque élevé.

Une attention particulière devra être portée pour identifier et évaluer les risques potentiels pour la santé publique posés par les *parties de MOT*, les OGM, et leur exploitation. Idéalement, chacune des définitions proposées devra :

- être simple et claire, pour permettre aux opérateurs concernés de déterminer sans ambiguïté s'ils sont soumis ou pas aux dispositions réglementaires ;
- être applicable de manière pragmatique dans un contexte de contrôle des activités par l'ANSM effectué sur dossier, in situ, sur prélèvements et analyses, sans nécessiter de moyens exceptionnels d'analyses ou d'expertise ;
- permettre d'inclure l'ensemble des OGM et des parties de MOT, qui représentent un risque réel comme un risque potentiel pour la santé publique, y compris à des fins malveillantes ;
- être soit unique pour l'ensemble des agents biologiques listés soit déclinée si des spécificités inhérentes à ces agents biologiques doivent être prises en compte. ;

La réponse du Comité Scientifique du Haut conseil des biotechnologies devra suggérer la répartition des parties de MOT et des OGM au sein des annexes I et II de l'arrêté fixant la liste des MOT, sachant que l'annexe I comprend les agents présentant les risques les plus élevés pour la santé publique.

Je vous saurais gré de me faire parvenir votre avis dans un délai de trois mois à réception du présent courrier.

Mes services restent à votre disposition pour vous apporter toutes les informations nécessaires au traitement de cette saisine.

Je vous remercie par avance de la contribution du Haut conseil des biotechnologies à l'évolution de la réglementation MOT et vous prie d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de ma considération distinguée.

Dr Dominique MARTIN

Directeur général

PJ :

- Propositions du CSST « Réglementation relative aux micro-organismes et toxines (MOT) : bactéries, toxines et virus inscrits sur la liste prévue à l'article L. 5139-1 du code de la santé publique ».
- Arrêté du 30 avril 2012 fixant la liste des micro-organismes et toxines prévue à l'article L. 5139-1 du code de la santé publique.

Annexe 2 : Élaboration de l'avis

Cet avis a été élaboré par le sous-comité « confiné » du CS du HCB à partir de la discussion d'un rapport d'un groupe de travail ad-hoc en séance du 20 novembre et 17 décembre 2019 sous la présidence du Pr Jean-Christophe Pagès et la vice-présidence du Dr Pascal Boireau et du Dr Claudine Franche. Le CS du HCB est un comité pluridisciplinaire composé de personnalités scientifiques nommées par décret au titre de leur spécialité en relation avec les missions du HCB.

Par ordre alphabétique des noms de famille, le sous-comité « confiné » du CS du HCB est composé de :

Claude BAGNIS, Pascal BOIREAU, Elie DASSA, Hubert de VERNEUIL, Claudine FRANCHE, Philippe GUERCHE, Jamal KHALIFE, Bernard KLONJKOWSKI, François LEFEVRE, Olivier LEMAIRE, Didier LERECLUS, Eliane MEURS, Nadia NAFFAKH, Didier NEGRE, Jean-Christophe PAGES, Tristan RENAULT, Patrick SAINDRENAN, Pascal SIMONET, Marie-Bérengère TROADEC, Jean-Luc VILOTTE.

Le groupe de travail ad-hoc mis en place pour répondre aux questions de la saisine était constitué des membres du CS suivants : Nadia Naffakh, Bernard Klonjkowski, Elie Dassa, Pascal Boireau et Jean-Christophe Pagès, sollicités pour leurs compétences en biologie moléculaire, virologie, bactériologie et maladies zoonotiques. Le groupe de travail s'est réuni à plusieurs reprises : 8 octobre 2019 (par conférence téléphonique), 17 octobre 2019 (en réunion), 23 octobre 2019 (par conférence téléphonique), 5 novembre 2019 (par conférence téléphonique), 13 novembre 2019 (par conférence téléphonique), 29 novembre 2019 (par conférence téléphonique), 2 décembre 2019 (par conférence téléphonique) afin d'établir un rapport de groupe de travail.

Les membres du CS du HCB remplissent annuellement une déclaration publique d'intérêts. Ils sont également interrogés sur l'existence d'éventuels conflits d'intérêts avant l'examen de chaque dossier.