



COLLOQUE LES RISQUES BIOLOGIQUES (18-19/11/1991)

Les 18 et 19 novembre derniers s'est tenu à l'Institut Pasteur le colloque «Les risques biologiques en laboratoire de recherche». Organisé conjointement par l'INSERM, l'INRA, le CNRS et l'Institut Pasteur, il était placé sous le haut patronnage du

ministère de la recherche et de la technologie, et du ministère de la santé.

Après les allocutions introductives de Mr Bruno Durieux, ministre délégué à la santé, et de Mr Philippe Lazar, directeur général de l'INSERM qui s'adressait aux participants au nom des quatre organismes de recherche, le Professeur André Capron, président du comité scientifique du colloque a prononcé l'allocution qui suit et que nous avons plaisir à reproduire dans INSERM-Actualités.



Pr. André Capron

■ Les nouvelles dimensions de la recherche biologique

Il est évident pour tous que la fin du XX^e siècle restera marquée dans l'histoire des sciences par un extraordinaire développement de la recherche biologique.

L'avènement des technologies de biologie et de génétique moléculaire, la banalisation de leur emploi dans de nombreux laboratoires, l'utilisation de virus et de vecteurs viraux, la diffusion de multiples lignées cellulaires transformées, l'introduction de la transgénèse animale ou de modèles tel celui des souris SCID permettant l'humanisation cellulaire de modèles murins ont conféré à la recherche biologique de nouvelles dimensions. Les risques biologiques, conséquences naturelles de ces activités, ont connu une extension parallèle. Longtemps limités aux milieux spécialisés de la microbiologie dont ils étaient partie intégrante de la culture, ils concernent désormais l'ensemble des acteurs de la recherche biologique dont la plupart, en raison même de la jeunesse des disciplines concernées, sont mal préparés à l'attitude de «maîtrise des risques» qui doit désormais s'intégrer à toute démarche expérimentale. L'un des obstacles majeurs étant qu'à la différence des risques chimiques ou physiques, les risques biologiques sont le plus souvent d'évaluation difficile. Il n'entre pas dans mon propos d'analyser ici les facteurs de risque spécifiques liés à telle ou telle pratique de laboratoires. D'autres infiniment plus qualifiés que moi en détailleront les composan-

tes au cours de ces journées. J'aimerais plus simplement, et à la lumière d'une expérience déjà longue de direction de laboratoire, partager avec vous quelques réflexions plus générales de ce partenariat du risque où s'associent les trois composantes de l'expérimentation : le matériel biologique, les technologies et l'expérimentateur, avant de dégager quelques principes généraux pouvant guider la prévention.

Les composants du risque biologique

S'agissant du matériel biologique, un très grand nombre de microorganismes ont été depuis longtemps reconnus comme impliqués dans des contaminations accidentelles conduisant à des infections contractées au laboratoire, les hépatites virales B, la tuberculose et les shigelloses constituant de loin les affections les plus fréquemment observées. A ces risques classiques mais toujours d'actualité se sont ajoutés plus récemment ceux qui procèdent de l'application de technologies liées au développement scientifique tant dans le domaine de la manipulation animale que dans celui de l'utilisation accrue de cultures cellulaires par exemple. Ainsi que le souligne G.Periès, toute manipulation expérimentale comportant l'utilisation de matériaux biologiques présente un risque d'infection du manipulateur ou de son environnement par des agents viraux. L'utilisation croissante de vecteurs viraux ou rétroviraux créés par recombinaison constitue des facteurs supplémentaires de risques.

Comment ne pas évoquer aussi les risques nouveaux créés par pandémie de l'infection par le VIH qui avec les virus de l'hépatite imposent désormais des règles particulièrement strictes de manipulation des échantillons biologiques humains. Comment ne pas également rappeler, car souvent sous estimés, les risques réels liés à l'utilisation croissante des cultures cellulaires, qu'il s'agisse de cultures primaires ou plus encore de lignées cellulaires immortalisées.

Deux réflexions générales s'imposent à ce niveau. Il est à l'heure actuelle très difficile d'estimer l'incidence réelle des contaminations de laboratoire. D'une part, les infections à longue incubation ne sont pas toujours rattachées à l'activité du laboratoire, il en est de même pour les infections infracliniques et les séroconversions asymptomatiques; d'autre part, on remarque partout dans le monde une certaine réticence quant à la publication d'incidents survenus dans les laboratoires. En France en particulier, il n'existe que des statistiques très parcellaires et il n'existe à notre connaissance aucun système de collecte des cas.

S'agissant des facteurs de risque liés aux outils de la recherche, l'analyse des incidents de laboratoire montre que dans 20 % des cas seulement la circonstance de contamination peut être identifiée (accident avec aiguilles et seringues, blessures avec verre cassé, pipetage oral, morsure animale, centrifugation). Il est estimé que dans les



80 % des cas restants, l'exposition méconnue à des aérosols infectieux produits lors des opérations de routine (en particulier centrifugation) peut être considérée comme l'origine la plus probable dans la majorité de ces cas.

Gardons aussi à l'esprit les risques peu mentionnés malgré leur fréquence de survenue d'accidents allergiques (respiratoires ou cutanées) liées à la pratique répétée de la manipulation animale.

De nombreuses techniques nouvelles utilisées dans les laboratoires de recherche (manipulation de volumes importants ou de concentration de microorganismes), techniques susceptibles de produire des aérosols, expérimentation animale allant désormais des rongeurs aux primates, sont susceptibles d'élever les dangers de contamination des manipulateurs et donc d'élever les niveaux de protection requis.

S'agissant des techniques de recombinaison génétique, aucun accident n'a été à ce jour rapporté à des cellules ou virus modifiés par recombinaison *in vitro* ; ceci ne signifiant pas que le risque est nul. Parmi les développements les plus récents de la recherche, deux peuvent être générateurs de risques particuliers : l'utilisation de vecteurs viraux et plus particulièrement les rétrovirus amphotropes, déjà mentionnée et dans une certaine mesure l'utilisation d'animaux transgéniques qui peuvent parfois imposer des mesures de confinement spécifique.

Une mention particulière doit être faite ici des souris SCID qui représentent actuellement un modèle de choix pour les transplantations xénogéniques et en particulier de tissus et de cellules humaines. Ces souris humanisées sont d'un intérêt considérable pour l'étude de nombreuses maladies infectieuses et parasitaires et posent, dans ces conditions expérimentales, des problèmes de sécurité d'une particulière acuité pour le manipulateur et l'environnement.

Ce bref survol des facteurs techniques du risque biologique montre bien qu'hormis certains risques bien identifiés liés à des microorganismes dont la pathogénie, la stabilité, et le mode de

transmission sont clairement connus, et les conditions traditionnelles d'utilisation précisément établies, le rapide développement de la biologie moderne confronte désormais chercheurs et techniciens à des pratiques de laboratoire dont les risques potentiels restent le plus souvent difficiles à évaluer de manière précise.

C'est dire combien dans ce partenariat du risque que j'évoquais au début de mon exposé, le rôle de l'expérimentateur et des facteurs de risque qu'il engendre lui-même revêt une particulière importance dans l'évaluation et la prévention.

L'expérimentateur

Les facteurs liés à l'expérimentateur sont de multiple nature. Certains tiennent aux modalités de fonctionnement et à la structure du laboratoire, d'autres au comportement individuel de l'expérimentateur, chercheur ou technicien. Au premier rang des facteurs humains des risques biologiques se situe probablement l'absence ou l'insuffisance d'information et de formation. Les laboratoires qui, par vocation microbiologique originelle, isolent des souches de pathogènes, les étudiants ou les expérimentateurs, sont au courant des risques encourus car ceux-ci font partie de leur culture scientifique. La connaissance et la reconnaissance de ces risques permettra non seulement l'utilisation expérimentale des matériels les plus appropriés mais aussi la formation des manipulateurs, et particulièrement des nouveaux venus dans les laboratoires qui représentent, on s'en doute, la population la plus naturellement exposée. Tous les laboratoires de microbiologie utilisent ainsi des protocoles séquentiels de manipulation dont toutes les étapes permettent de définir une véritable chaîne de risques de contamination et donc de les prévenir. Cette pratique, si elle n'élimine pas totalement les risques, en minimise toutefois considérablement l'incidence. Dans ce type de laboratoire où la prévention est intégrée à la démarche expérimentale, le personnel est formé à la gestuelle, le matériel correctement utilisé, le circuit des déchets organisé ; l'un des dangers qui persistent est souvent lié à la banalisation inconsciente du risque encouru.

Mais ainsi que nous l'avons évoqué, un nombre croissant de laboratoires non spécialisés dans la manipulation d'agents pathogènes est amené à manipuler certains d'entre-eux à des fins de production biotechnologique ou de recherche fondamentale, des cultures cellulaires aux expérimentations animales. Ce sont dans ces laboratoires où l'on peut penser que le personnel n'est pas véritablement au courant des risques encourus, ni nécessairement formé à la gestuelle quasi religieuse de la microbiologie qu'apparaissent les potentialités les plus importantes de risque.

Le second facteur, plus structurel, tient au peuplement non maîtrisé des laboratoires. Chacun conviendra que l'atmosphère de ruche vibrante souvent rassurante sur le niveau d'activité d'un laboratoire de recherche est par définition peu compatible avec la maîtrise des risques de manipulation. Il est clair à cet égard que la politique d'accueil d'étudiants de DEA ou de stagiaires de tous ordres dans les laboratoires doit prendre en compte davantage peut-être qu'actuellement les capacités du laboratoire à maintenir au niveau souhaitable les normes de sécurité nécessaires et l'existence de pièces de confinement pour les manipulations à risque.

En fait chacun percevra que dans les facteurs humains du risque expérimental, les composantes psychologiques et comportementales revêtent une singulière importance.

L'évaluation des risques et leur maîtrise dépendent d'une notion fondamentale de responsabilité et j'ose le dire de morale collective, hélas encore trop souvent absente du comportement gestuel et psychologique de nombreux expérimentateurs. L'application des règles de sécurité dans un laboratoire implique pour l'expérimentateur quel qu'il soit, la prise en compte, non seulement des risques qu'il encourt lui-même, mais de manière plus essentielle de ceux qu'il fait encourir aux autres.

Il faut hélas trop souvent constater combien les notions de civisme et de morale collective apparaissent comme des valeurs désuètes dans un monde scientifique dominé trop souvent à la



fois par la recherche de «la réussite» rapide à quelque prix que ce soit et par l'individualisme des comportements.

A ces composantes qui ne sont pas l'apanage du seul monde scientifique, s'y ajoutent d'autres qui lui sont propres. On constate encore trop souvent dans notre communauté ce que Dejours appelait «l'idéologie défensive du métier» qui se traduit en fait dans l'esprit de certains par «une mythification» pour ne pas dire «mystification» de l'activité de recherche plaçant le monde de la recherche biologique dans un monde d'aventures échappant aux normes et aux lois ; on sait hélas à quoi peuvent conduire de telles attitudes.

Il faut ici répéter avec force que la vraie grandeur de la recherche biologique repose sur le respect de la personne humaine et de son environnement.

On peut mesurer au travers de ces quelques réflexions les principes susceptibles d'animer une politique de prévention des risques biologiques dans les laboratoires de recherche.

■ La prévention des risques

Les hommes n'accomplissent bien que les changements qu'ils s'imposent. L'efficacité d'une discipline librement consentie dans la prévention des risques dépend essentiellement de la qualité de l'information et de la valeur de la formation, j'ajouterais même dans le domaine qui nous concerne d'une véritable politique d'éducation à la recherche. A ces divers titres, la réunion d'aujourd'hui revêt un caractère exemplaire. Mais au-delà des aspects techniques de la prévention qui seront largement analysés, ce sont les principes fondamentaux sur lesquels ils reposent qui me paraissent devoir être évoqués. Ces principes re-

posent à mes yeux sur 3 mots clés : éducation, information, intégration.

Si j'utilise délibérément le terme d'éducation, c'est qu'il recouvre par essence des concepts plus larges que ceux d'une formation limitée aux seuls aspects techniques des facteurs de risque et de leur prévention. Réfléchissons au fait que nous accueillons chaque année dans nos laboratoires des centaines de jeunes étudiants issus d'une maîtrise universitaire auxquels aucune notion de ce qu'est la pratique de la recherche biologique, des contraintes et des devoirs qu'elle impose n'a été à aucun moment communiquée. On retrouve chez eux le plus souvent ce mythe de la recherche que j'évoquais, certes parfois touchant mais combien dangereux. Je plaide vigoureusement pour que, dans le cycle d'enseignement préparatoire à la recherche (le tronc commun ou DEA par exemple) soit systématiquement intégré l'éducation à la bonne pratique du laboratoire et au métier de la recherche.

L'information dont la spécificité est variable en fonction des orientations du laboratoire est de la responsabilité du directeur d'unité et des correspondants d'hygiène et sécurité. J'aimerais dire ici combien l'initiative prise par les grands organismes INSERM-CNRS de mettre en place dans chaque unité un correspondant hygiène et sécurité, d'organiser régulièrement à un niveau régional des journées d'information, m'apparaît comme une démarche particulièrement heureuse dont on mesure déjà l'efficacité. Peut-être conviendrait-il, au niveau de ceux qui en assument la charge, de valoriser davantage leur mission dont j'ai pu mesurer combien elle requiert de temps, d'énergie et de force de conviction.

L'intégration me semble enfin représenter la démarche permanente et optimale de la pratique de la prévention. Rejoignant sur ce point l'esprit de l'excellent rapport de Roland Choquet qui sera présenté au cours de ces journées, je pense que la maîtrise des risques repose davantage sur l'intégration de la prévention dans les structures que sur le développement de structures de prévention. Il faut ici être convaincu et convaincre chacun que tout défaut de sécurité dans une expérimentation conduit au défaut de sa qualité.

A ce titre, la définition précise des modes opératoires préalablement à toute expérimentation, et l'intégration à chacune des étapes de l'évaluation des risques et des mesures de prévention représentent à nos yeux la démarche optimale. Elle implique à l'évidence un encadrement bien formé et convaincu et une démarche participative de tous les acteurs de la recherche.

Nous le savons tous, on ne réforme pas la société par décret. Toute évolution favorable dans nos comportements ne peut être que le fruit d'une longue et patiente éducation et d'une information attentive et soutenue.

Au-delà des dispositions réglementaires et des normes techniques de sécurité, c'est en nous-même chercheurs et techniciens, que nous devons trouver les principes fondamentaux de notre comportement face à l'expérimentation, et nous convaincre sans cesse, plus que jamais en ces temps où naissent tant d'interrogations, que c'est le respect impérieux et absolu de la personne humaine qui confère à la recherche biologique ses contraintes mais aussi toute sa noblesse.

Pr. André Capron