

Risques biologiques en animalerie de recherche

AUTEURS :

C. Beyer, Bureau de coordination de la prévention des risques, Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), Paris

B. Lerat-Rault, Pôle infrastructures-organismes-modèles et ressources, INSERM, Paris

S. Munch, Service de santé au travail, Centre national de la recherche scientifique (CNRS), Strasbourg

F. Wanert, Plateforme SILABE ADUEIS, Niederhausbergen

V. Caron, Département Études et assistance médicales, INRS

EN RÉSUMÉ

La standardisation de la qualité sanitaire des animaux, l'évolution des métiers et des compétences des personnels et l'utilisation croissante des OGM ont modifié la caractérisation du risque biologique en animalerie de recherche. Cet article fait le point sur ces notions nouvelles ainsi que sur les éléments utiles à l'évaluation des risques. Il détaille diverses mesures de prévention collective et individuelle à mettre en place et donne des éléments pour un suivi médical adapté. Un encadré est consacré au travail avec les primates.

MOTS CLÉS

Risque biologique / Zoonose / Allergie / Animal de laboratoire / Animalerie / Personnel d'animalerie / Animalier / Surveillance médicale / Suivi médical / Organisme génétiquement modifié (OGM)s



© Serge Morillon/INRS

L'animal est utilisé par l'Homme pour comprendre le fonctionnement du vivant depuis l'antiquité. Aujourd'hui la recherche sur l'animal s'est structurée et est encadrée par des textes réglementaires européens et français.

L'évaluation du risque biologique en expérimentation animale, du fait de l'évolution des animaleries d'une part et de l'évolution des techniques génétiques d'autre part, s'est déplacée de préoccupations liées aux zoonoses vers des risques moins connus notamment liés aux organismes génétiquement modi-

fiés (OGM). Sont, entre autres, abordés ici les risques infectieux liés aux zoonoses mais aussi ceux liés aux animaux ayant reçu des cellules humaines, des germes pathogènes ou des OGM, ainsi que les risques d'allergie liés aux animaux de laboratoire.

La réglementation ayant cours en expérimentation animale dépend du Code rural, de celui de l'environnement et de celui du travail en ce qui concerne la protection des travailleurs. Les articles R. 4421-1 à R. 4427-5 du Code du travail relatifs à la prévention des risques biologiques s'appliquent aux salariés des animaleries. D'autres éléments réglementaires sont cités au fil du texte dans les parties concernées.

ORGANISATION DES ANIMALERIES DE RECHERCHE

L'EXPÉRIMENTATION SUR L'ANIMAL : UNE PRATIQUE TRÈS ENCADRÉE

Dès 1959, la question du bien-être animal s'est posée au travers des « 3R », principes proposés par Russell et Burch pour une expérimentation humaine sur l'animal et qui consistent à Remplacer les animaux, Réduire le nombre d'animaux et Raffiner les tech-

↓ Encadré 1

➤ UTILISATION D'ANIMAUX DANS LE CONTEXTE D'EXPÉRIMENTATION ANIMALE

En France, en 2014, un peu plus de 1,76 millions d'animaux ont été utilisés à des fins scientifiques [1]. La souris (*Mus musculus*) reste l'animal le plus utilisé (48,2 %). L'importance de ce modèle animal est historique et s'explique, entre autres, par ses capacités reproductives, l'homologie génétique avec l'Homme et, plus récemment, la possibilité de créer des souris génétiquement modifiées pour reproduire des modèles de pathologie. La souris reste donc encore le modèle de référence même si, ces dernières années, on constate une émergence des modèles aquatiques (30,3 % de poissons toutes espèces confondues). Viennent ensuite le rat (*Rattus norvegicus*, 7,4 %) et le lapin (*Oryctolagus cuniculus*, 5 %). Les primates non humains restent, quant à eux, minoritaires : seuls 1 103 singes sont répertoriés, soit environ 0,01 %.

niques, c'est-à-dire diminuer les contraintes (encadré 1).

Depuis le 1^{er} février 2013, l'expérimentation sur l'animal est encadrée en France par les articles R. 214-87 à R. 215-10 du Code rural. Cette réglementation a pour objectif de protéger les animaux utilisés à des fins scientifiques et éducatives, en imposant des bonnes pratiques. Par ailleurs, la sensibilité des animaux reste un sujet de préoccupation qui a conduit le législateur à modifier récemment le statut juridique de l'animal, désormais considéré comme un « être vivant doué de sensibilité » et non plus un bien meuble (article 515-14 du Code civil). La réglementation sur l'expérimentation animale vise donc avant tout à assurer, autant que faire se peut, le bien-être des animaux utilisés, bien-être qui passe dans un premier temps par leur bien-traitance [2]. C'est pourquoi les locaux dans lesquels les animaux sont hébergés et/ou manipulés doivent répondre à des normes de soins et d'hébergement définies par arrêté [3]. On parle maintenant non plus d'animaleries mais d'établissements utilisateurs et d'établissements éleveurs ou fournisseurs d'animaux. Tous répondent aux mêmes exigences. Les installations doivent assurer un environnement approprié permettant de répondre aux besoins physiologiques et éthologiques des espèces hébergées. Des systèmes de contrôle des paramètres environnementaux (température, taux d'humidité) adaptés aux besoins de chaque espèce sont notamment exigés.

Un agrément, délivré par le préfet, est obligatoire pour tout établissement hébergeant, élevant ou utilisant des animaux. Il valide la conformité des installations en termes d'infrastructure et de fonctionnement afin de protéger l'animal et également les personnes.

MUTUALISATION DES ANIMALERIES

Dans la majorité des cas, les animaleries actuelles ne sont plus éparpillées dans différents laboratoires. Elles ont pris la forme de véritables structures de recherche *in vivo*. La notion d'établissement utilisée par la réglementation désigne maintenant ces centres d'élevages et de création de lignées d'animaux transgéniques associés à des zones d'expérimentation. Les animaleries actuelles sont toujours organisées en plusieurs zones : une zone d'hébergement des animaux, une zone d'expérimentation où sont manipulés les animaux, une laverie, une zone de stockage du matériel propre, une zone de stockage du matériel sale et des déchets.

Les animaleries sont devenues des unités de service (cryoconservation, transgénèse, imagerie...), ouvertes à la communauté scientifique. Cette mutualisation et cette ouverture ont amené à définir des exigences, notamment sur la qualité sanitaire des animaux, ce qui a conduit à la généralisation de la production, de l'entretien et de l'utilisation d'animaux « Exempt d'organismes pathogènes spécifiques » (EOPS) issus d'animaleries protégées. Les animaleries dénommées « conventionnelles » sont maintenant devenues rares et correspondent le plus souvent à de petites animaleries de proximité.

ÉVOLUTION DES MÉTIERS ET COMPÉTENCES DES PERSONNELS

La création de ces plateformes a profondément fait évoluer le métier des zootechniciens. Le travail en animalerie comprend aussi bien le soin classique aux animaux (change des litières, laverie...) que le suivi d'élevage (accouplement, marquage, génotypage...) ou la réalisation de

gestes techniques spécifiques (prélèvements sanguins, administration de substances...) dans un environnement intégrant les nouvelles technologies (robotisation, imagerie...).

Le bon fonctionnement d'une structure implique la mise en place de procédures qui doivent être respectées par les personnels et les utilisateurs. L'application de ces procédures ne peut se faire sans leur compréhension qui impose une formation adaptée de chacun.

L'article L. 4121-2 du Code du travail, traitant des principes de prévention, prévoit notamment que l'employeur donne les instructions appropriées aux travailleurs. Par ailleurs, l'impératif de formation est réglementaire et participe au bon traitement des animaux (art. R. 214-114 du Code rural). Dans ce cadre, la réglementation a défini 4 fonctions :

- la conception des projets expérimentaux utilisant les animaux ;
- l'application des procédures expérimentales sur les animaux ;
- les soins aux animaux ;
- la mise à mort des animaux.

Toute personne exerçant une de ces fonctions se doit d'avoir bénéficié d'une formation spécifique adaptée. Toutes les formations suivies doivent être répertoriées dans un livret individuel de compétences pouvant être consulté par les autorités de contrôle lors d'inspections des établissements. Chaque personnel (zootechnicien ou chercheur) doit être en possession de ce livret personnel. Ces formations permettent à la fois d'assurer la bien-traitance des animaux mais aussi la sécurité du personnel par la formation aux bonnes pratiques et à leur mise en œuvre.

La désignation d'une personne responsable du bien-être animal et la constitution d'une cellule en charge de ce bien-être dans chaque établissement fait également par-

tie des mesures réglementaires imposées depuis 2013 [4].

STANDARDISATION DE LA QUALITÉ SANITAIRE DES ANIMAUX

Les modes d'hébergement des animaux ont évolué afin de répondre aux contraintes de qualité sanitaire des animaux. Une surveillance sanitaire est mise en place afin de détecter la présence d'animaux infectés par des agents biologiques pathogènes pouvant impacter leur bien-être, les résultats expérimentaux ou présenter un danger pour l'expérimentateur. Cette surveillance réduit notablement le risque de zoonose pour l'expérimentateur.

En ce qui concerne la qualité sanitaire des rongeurs, pour des raisons scientifiques de reproductibilité des études et pratiques (échanges d'animaux, accès à des plateformes techniques), le niveau d'exigence a augmenté avec l'utilisation d'animaux EOPS ou SPF (*Specific Pathogen Free*).

Des programmes de surveillance reposant sur un panel de tests (sérologies par *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay* (ELISA), *Multiplexed Fluorometric Immuno Assay* (MFIA), *Polymerase Chain Reaction* (PCR)...) réalisés sur un échantillon de la population sont mis en place selon une fréquence variable (trimestrielle, semestrielle ou annuelle) en fonction des espèces, des exigences scientifiques et du risque d'exposition des animaux. Une liste des pathogènes à rechercher en fonction de l'espèce animale considérée, proposée par la *Federation of European Laboratory Animal Science Associations* (FELASA ou Fédération des associations européennes des sciences de l'animal de laboratoire) [5, 6], sert de référence dans les établissements européens. Chaque établissement

peut définir sa propre liste d'exclusion de pathogènes.

Le maintien de ces statuts sanitaires impose également d'identifier et de contrôler tout risque d'introduction d'agents biologiques pathogènes par la mise en place de barrières sanitaires [7]. On parlera alors d'animales « protégées ». Le contrôle du statut sanitaire des animaux introduits dans l'animalerie est un des éléments essentiels de ces barrières. C'est pourquoi seuls sont introduits les animaux fournissant des garanties sanitaires suffisantes, c'est-à-dire provenant d'établissements éleveurs ou fournisseurs agréés, ou d'établissements utilisateurs pouvant justifier d'un historique de contrôles sanitaires satisfaisant.

Pour les espèces non murines, comme les primates ou les chiens, la mise en quarantaine dans des locaux dédiés pendant une période suffisante pour tester les animaux introduits garde toute son efficacité et sa pertinence. De plus, dans chaque établissement utilisateur, éleveur ou fournisseur d'animaux, quelle que soit l'espèce hébergée, un vétérinaire est désigné pour assurer le suivi sanitaire des animaux.

RISQUES BIOLOGIQUES EN EXPÉRIMENTATION ANIMALE

Le risque zoonotique en expérimentation animale est aujourd'hui fortement limité du fait de l'utilisation d'animaux provenant d'établissements pouvant garantir leur statut sanitaire. Le maintien de ce statut exige le bon fonctionnement des installations et des équipements ainsi que le respect des bonnes pratiques par les personnels. Cela implique également un contrôle de toutes les entrées d'animaux

Risques biologiques en animalerie de recherche

nouveaux et le suivi de leur état sanitaire pendant toute la durée de l'hébergement.

Même dans une animalerie conventionnelle hébergeant des animaux de statut sanitaire contrôlé, il s'agit également d'éviter la contamination des animaux par des pathogènes humains, qui pourraient ensuite contaminer les personnels.

CONTEXTE RÉGLEMENTAIRE

RÉGLEMENTATION SUR LES AGENTS BIOLOGIQUES

Le Code du travail édicte les principales règles d'évaluation ainsi que les principes de prévention pour les travailleurs pouvant être exposés à des risques biologiques (Code du travail partie IV, livre IV titre II).

Les agents biologiques définis dans le Code du travail sont des microorganismes, y compris les microorganismes génétiquement modifiés, les cultures cellulaires et les endoparasites humains, qui sont susceptibles de provoquer une infection, une allergie ou une intoxication (art. R. 4421-2 du Code du travail).

Les agents biologiques sont classés en quatre groupes de risque infectieux croissant (art. R. 4421-3 du Code du travail) (tableau I).

Sont considérés comme agents biologiques pathogènes les agents biologiques des groupes 2, 3 et 4 (article R. 4421-4 du Code du travail). La liste

de ces agents est fixée par l'arrêté du 18 juillet 1994 modifié [8]. Il n'existe pas de liste d'agents du groupe 1 qui sont innombrables. Le fait qu'un agent biologique ne soit pas classé dans les groupes 2, 3 ou 4 ne signifie pas qu'il soit classé dans le groupe 1. Si l'innocuité de l'agent n'est pas connue de longue date, seule l'évaluation des risques peut autoriser à dire qu'il relève du groupe 1.

RÉGLEMENTATION SUR LES OGM

Outre les prescriptions du Code du travail, selon les articles L. 532-1 et D. 532-2 du Code de l'environnement, les OGM sont classés en 4 groupes distincts (GI, GII, GIII, GIV), différents des groupes d'agents biologiques pathogènes évoqués plus haut, en fonction des risques qu'ils présentent pour l'Homme ou l'environnement (tableau II).

En fonction de leur groupe de risque et des conditions de manipulation, 4 classes de confinement d'opérations ayant lieu dans des animaleries ont été définies (art D. 532-3 du Code de l'environnement). Par exemple la classe de confinement 1 correspond à des lieux où s'effectuent des opérations mettant en œuvre des OGM du groupe I dont le risque pour la santé humaine et pour l'environnement est nul ou négligeable. Ainsi pour la détermination de la classe de confinement, il convient de connaître le groupe

1. Support servant à introduire un gène dans une cellule

2. Gène d'intérêt introduit dans la cellule hôte pour s'exprimer. Les inserts sont dits de type A lorsqu'ils ne sont pas un facteur de danger, de type B dans le cas contraire (codant pour une protéine oncogène ou une toxine par exemple). Les critères de détermination de la classe de l'insert sont définis dans l'annexe II,5 du manuel du Haut Conseil des biotechnologies [9].

3. Cellule ou organisme recevant un gène étranger ou dont l'expression d'un gène a été modifiée.

de risque de l'OGM manipulé en fonction du danger des éléments le constituant (vecteur¹, insert², hôte³) et des modalités de leur mise en œuvre (exposition potentielle lors de la manipulation) [9].

Toute mise en œuvre d'OGM nécessite une démarche préalable auprès du Haut Conseil des biotechnologies (HCB) : une déclaration pour les OGM de classe de confinement 1 et une demande d'agrément pour les OGM de classe de confinement 2, 3 ou 4 (art. R. 532-4 du Code de l'environnement).

Le manuel du HCB donne également des informations sur les classes de confinement des animaux OGM.

DIFFÉRENTS TYPES DE RISQUE BIOLOGIQUE

Le simple fait de travailler au contact d'un animal présente un risque potentiel de transmission d'agents biologiques pathogènes de l'animal à l'Homme. Outre les risques infectieux (risques zoonotiques, risques liés aux animaux ayant reçu des cellules humaines et à ceux abritant des gènes étrangers), sera abordé ici le risque allergique.

L'évaluation du risque tiendra compte du statut sanitaire de l'animal, du danger de l'agent biologique, des gènes ou des cellules manipulés, du type de manipulations pouvant exposer l'opérateur et des voies de transmission à l'Homme à

> TABLEAU I : CLASSEMENT DES AGENTS BIOLOGIQUES (ART. R. 4421-3 DU CODE DU TRAVAIL)

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
Susceptible de provoquer une maladie chez l'Homme	non	oui	oui maladie grave	oui maladie grave
Constitue un danger pour le travailleur	sans objet	oui	danger sérieux	danger sérieux
Risque de propagation dans la collectivité	sans objet	peu probable	possible	élevé
Existence d'une prophylaxie ou d'un traitement	sans objet	oui généralement	oui généralement	non

➤ **TABLEAU II : CLASSEMENT DES ORGANISMES GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS (OGM) (ART. D. 532-2 DU CODE DE L'ENVIRONNEMENT)**

	Groupe I	Groupe II	Groupe III	Groupe IV
Organisme récepteur ou parental, vecteur, insert, OGM susceptibles de provoquer une maladie chez l'Homme, l'animal, les végétaux ou de causer un effet négatif sur l'environnement	non	-	-	-
Agent biologique pouvant provoquer une maladie chez l'Homme	-	oui	maladie grave	maladie grave
Agent biologique constituant un danger pour le travailleur	-	oui	danger sérieux	danger sérieux
Agent biologique ayant un effet négatif sur l'environnement	-	oui	oui	oui
Propagation de l'agent biologique dans la collectivité	-	peu probable	possible	élevé
Existence d'une prophylaxie ou d'un traitement efficaces	-	oui généralement	oui généralement	non

partir de l'animal ou de son environnement : voie respiratoire, contact avec la peau ou les muqueuses (par les mains contaminées portées vers les yeux), contact avec une peau lésée, par effraction cutanée (piqûre, morsure...), voie digestive (mains contaminées portées à la bouche).

RISQUE INFECTIEUX

Il est essentiel d'identifier tous les gestes à risque qui peuvent entraîner une exposition accidentelle ou non et qui vont nécessiter des mesures de prévention. Parmi ces gestes, on peut citer par exemple ceux qui nécessitent l'utilisation d'un scalpel ou d'une aiguille lors d'une inoculation aux animaux. Des griffures ou morsures peuvent également survenir dans des expérimentations mettant en œuvre des animaux. Ces accidents peuvent faire pénétrer des agents présents chez l'animal ou entraîner des surinfections. Le change des cages, qui met des poussières en suspension, peut être également une étape à risque, notamment lorsque des

agents pathogènes génétiquement modifiés ou non sont excrétés et contaminent la litière.

Risque zoonotique

Dans le cadre des animaleries de recherche, le risque zoonotique est minimisé par l'obligation réglementaire d'assurer un suivi sanitaire des animaux afin de garantir leur état de santé et par l'impact sur les résultats scientifiques que peut engendrer une étude sur des animaux contaminés [10]. Ces contraintes réglementaires et scientifiques imposent donc, de fait, l'utilisation d'animaux sains [11] dont il est important de maintenir le statut sanitaire. Ce risque pourrait exister seulement en cas de contamination croisée accidentelle avec les animaux sauvages. Des tests de portage peuvent, selon les cas, être alors effectués chez ces animaux pour rechercher un microorganisme particulier. Ainsi, dans les animaleries conventionnelles, les contrôles sanitaires périodiques incluent la recherche d'agents zoono-

tiques (virus de la chorioméningite lymphocytaire – LCMV, hantavirus, parasites intestinaux).

L'état sanitaire d'un animal, même EOPS, n'est jamais une certitude car il repose sur des contrôles réalisés par échantillonnage qui ne sont pas infaillibles. De plus une contamination peut survenir après le dernier contrôle négatif.

Une recherche sur PubMed a permis de retrouver quelques rares cas de zoonoses acquises auprès d'animaux de laboratoire : à partir d'une morsure de rat (*Streptobacillus moniliformis*), par contact cutané avec un rongeur (*Trichophyton*) et après blessure par un scalpel auprès d'un cochon (hépatite E) [12 à 14]. Cependant, dans ces articles, l'origine des animaux n'est pas précisée. Le cas d'une chercheuse contaminée par une projection oculaire d'origine indéterminée dans la cage d'un singe *macaca mulata* porteur d'herpès B a donné lieu à la mise en place de mesures de protection [15, 16], reprises dans l'encadré 2 pages suivantes.

↓ Encadré 2

➤ CAS PARTICULIER DES RISQUES BIOLOGIQUES LIÉS AUX PRIMATES EN LABORATOIRE DE RECHERCHE

Le recours aux primates non humains (PNH) en recherche reste essentiel dans la lutte contre certaines maladies qui touchent l'humain, en particulier les maladies infectieuses (Ebola, SIDA, tuberculose, hépatites, prion...) et les affections neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer...). Les modèles primates sont également indispensables dans la validation de l'efficacité et de l'innocuité de nouveaux médicaments [17]. Les PNH ne sont utilisés en laboratoire que si l'enjeu scientifique est pleinement justifié en regard du bénéfice pour la santé humaine et si aucune autre espèce animale ne peut apporter l'information scientifique recherchée.

La réglementation définit les conditions d'approvisionnement en animaux, les modalités d'hébergement et de bien-être animal, la formation des personnels et l'évaluation éthique des projets (Code rural art. R. 214-87 à 126). Le bon fonctionnement de la filière et l'atteinte d'objectifs (validation de questions scientifiques sur modèle animal) impliquent la maîtrise du statut sanitaire des animaux.

Les principales espèces de PNH qui intéressent la recherche biomédicale sont au nombre de sept : macaques cynomolgus, macaques rhésus, babouins, singes verts, ouistitis, saïmiris, microcèbes ; les macaques représentant plus de 80 % des PNH utilisés.

Les PNH utilisés en France proviennent d'élevages agréés situés soit en Europe soit dans des pays sources comme l'Île Maurice ou l'Asie pour les macaques. Ces élevages ne prélèvent plus d'animaux dans la nature et assurent un suivi vétérinaire des animaux depuis leur naissance. Les flux sont réalisés sous le contrôle des autorités compétentes au plan international et national et s'opèrent dans le respect des normes de transport en vigueur. L'introduction en France de PNH en provenance de pays tiers est conditionnée par des garanties sanitaires détaillées dans l'arrêté du 19 juillet 2002 [18] qui exige que chaque PNH soit placé en quarantaine pré-export et soumis à des épreuves de dépistage pour la tuberculose, l'herpès B, la rage et les entérobactéries pathogènes (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*). À leur arrivée, les PNH sont ensuite soumis, dans l'unité de recherche, à une quarantaine de 30 jours minimum durant laquelle ces tests peuvent être reconduits [7]. Les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) [19] ou de la Fédération des associations européennes des sciences de l'animal de laboratoire (FELASA) [5] permettent de guider les responsables sanitaires dans leur gestion des risques inhérents aux PNH. Il faut garder à l'esprit la forte proximité phylogénique que l'Homme partage avec ces espèces et le manque de données ou d'outils diagnostiques pour exclure tout risque zoonotique. De plus les PNH restent des animaux sauvages, dangereux à manipuler, exposant

les expérimentateurs à des morsures, griffures et, du fait de la difficulté de les contenir, au risque de piqûres ou de projections.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) hiérarchise les dangers sanitaires des PNH en laboratoire en distinguant particulièrement l'herpès B du macaque asiatique et la tuberculose [20]. Il faut rappeler que le risque herpès B peut être écarté pour les macaques cynomolgus originaires de l'Île Maurice s'ils n'ont pas été mis en contact avec des macaques asiatiques. Une nuance est aussi apportée sur les rétroviroses (*Simian immunodeficiency viruses* SIV, *Simian T-Cell Leucemia Virus* STLV...) dont le potentiel zoonotique n'est pas avéré. Les experts ont écarté le risque d'hépatite virale B mais souhaitent néanmoins attirer l'attention sur ce danger, compte tenu de données récentes qui pourraient conduire à réévaluer ultérieurement cette exclusion.

Concernant les virus Ebola et Marburg dans la filière laboratoire, les exigences françaises ne permettent pas d'importer d'animaux en provenance de pays où des foyers de fièvre hémorragique sont déclarés. De plus, les procédures de quarantaine renforcées, aujourd'hui imposées aux primates à leur entrée en Europe, permettraient de détecter les animaux infectés (incubation de courte durée : 3-20 jours pour Ebola ; 3-9 jours pour Marburg) et de mettre en œuvre les mesures nécessaires. Enfin, les primates utilisés en laboratoire en France ne peuvent pas être capturés dans la nature et sont soumis à un suivi sanitaire chez l'éleveur.

Des procédures sont ainsi mises en œuvre à toutes les étapes de la filière laboratoire pour assurer une gestion sanitaire optimale des PNH. Les moyens de prévention, de détection et de lutte sont identifiés et permettent aux établissements concernés de réagir rapidement. Une surveillance reste néanmoins de mise du fait du manque de fiabilité de certains tests sérologiques. Il apparaît donc primordial de mettre en place une continuité de surveillance sanitaire en animalerie, à savoir :

- nommer un référent vétérinaire compétent pour les espèces primates ;
- identifier et faire l'inventaire des animaux avec les certificats d'origine ;
- établir le rythme de suivi sanitaire et des analyses à entreprendre ;
- s'assurer de la permanence des soins et des observations, et réaliser des autopsies en cas de décès ;
- mettre en place un plan d'action en cas d'épidémie animale (diarrhées, tuberculose) ;
- identifier les laboratoires d'analyse partenaires ;
- maîtriser l'envoi des échantillons en mode sécurisé ;

- mettre en place les mesures de protection du personnel exposé (port d'équipements de protection individuelle - EPI, sédation des animaux...);

- s'assurer du suivi médical régulier du personnel;

- établir une conduite à tenir en cas d'accident d'exposition (morsure, griffure, projections sur muqueuses...) et s'assurer que les personnels en sont correctement informés.

Le suivi médical des personnels travaillant au contact des PNH devra prendre en compte les spécificités décrites ci-dessus (dangerosité de ces animaux, proximité phylogénétique). Bien que ces animaux arrivent après une quarantaine et malgré la pratique de tests de dépistage dans les élevages d'origine, il peut exister un risque de contamination (durant le trajet par exemple). Par ailleurs, les sérologies peuvent se positiver plusieurs jours après l'arrivée des animaux ou plus tard pour certains agents biologiques à incubation longue.

Trois infections sont à prendre en compte en particulier :

- **la tuberculose** : la pratique d'un test IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*) pourra servir de référence à l'embauche (en particulier au contact de singes rhésus et grands anthropoïdes) et lors du suivi en cas de risque identifié, en raison de la possibilité de transmission réciproque de la tuberculose;

- **l'hépatite virale B** : le vaccin contre le virus de l'hépatite B (VHB) peut être recommandé en cas de contact avec des grands singes. En effet, bien qu'il existe des variations antigéniques entre le virus VHB de l'Homme et celui des grands singes (chimpanzés, bonobos), elles ne sont que partielles et le vaccin contre le VHB génèrera une réponse immunitaire appropriée.

- **l'herpès B simien**, en particulier lors du travail au contact

de macaques asiatiques. Il n'existe pas à l'heure actuelle de vaccin contre l'herpès B. Il conviendra donc de mettre en place des procédures spécifiques en cas de morsure par les singes qui peuvent être porteurs, en tenant compte du fait que les PNH peuvent avoir une sérologie négative vis-à-vis de l'herpès B et être néanmoins excréteurs. Par ailleurs, les expositions peuvent être cutanéomuqueuses à partir de liquides biologiques, de tissus infectés ou de certaines cultures cellulaires d'origine simienne. Dans un article daté de 1998, le *Center for Disease Control* [15] rapporte le cas d'une chercheuse qui, entrant dans la cage d'un PNH, a reçu dans l'œil une projection d'origine indéterminée. La prise en charge initiale de la lésion oculaire en ophtalmologie ayant retardé la mise en route du traitement antiviral, la patiente est décédée quelques jours plus tard. Ce cas, pour lequel l'errance diagnostique a été finalement fatale, met en avant l'importance de la mise en place des protocoles à appliquer immédiatement en cas d'accident, en précisant les médecins référents à contacter en urgence. En 2002, Cohen et al. reprennent les mesures spécifiques à mettre en place lors d'incidents ayant lieu au contact de certains PNH. Ils insistent notamment sur le manque de fiabilité des sérologies effectuées chez le singe, qui rend difficile l'évaluation du risque, et recommandent, en cas d'incident, de considérer tous les singes comme potentiellement porteurs. L'information des salariés est aussi essentielle. Les sources de contamination pouvant passer inaperçues, les personnes travaillant au contact de PNH doivent être attentives à toute lésion vésiculaire et/ou épisodes fébriles. Ils doivent dans ce cas savoir à qui s'adresser [16, 21].

Risques liés à l'administration de microorganismes pathogènes pour l'Homme

Des études nécessitent parfois d'inoculer aux animaux des agents infectieux auxquels l'Homme peut être sensible afin de créer un modèle animal pathologique. Au moment de l'administration d'un microorganisme pathogène pour l'Homme à un animal, plusieurs questions doivent être posées afin d'évaluer le risque :

- Y aura-t-il excrétion de ce pathogène ?

- Par quelle voie (salive, urines, fèces...)?

- Pendant combien de temps ?

Les réponses à ces questions guident le choix du confinement de l'animal

et des équipements de protection individuelle (EPI), le traitement et l'élimination de la litière ainsi que la conduite à tenir en cas d'accident. Par ailleurs, l'évaluation du risque tiendra compte des gestes effectués par le salarié (par exemple injection).

Dans le cas particulier des parasites, seuls les stades du développement qui présentent un risque pour le travailleur doivent conduire à mettre en œuvre le niveau de confinement correspondant. Par exemple, seuls certains stades de développement du toxoplasme sont pathogènes pour l'Homme et seules les étapes de la manipulation mettant en jeu les formes potentiellement contaminantes seront prises en compte

pour l'évaluation du risque en milieu de travail.

Risques liés à l'administration de cellules humaines

L'administration de cellules humaines se fait sur des animaux immunodéficients, essentiellement des souris, pour y permettre la greffe de cellules humaines. On parle d'animaux humanisés. La greffe de cellules tumorales peut, par exemple, servir à étudier *in vivo* l'action antitumorale de nouvelles molécules.

Afin d'évaluer les risques liés à ces manipulations, il faut tout d'abord considérer l'origine des cellules (organe, tissu...) qui détermine la présence potentielle de certains microorganismes (par exemple virus

Risques biologiques en animalerie de recherche

de l'hépatite B dans les cellules de foie). Le danger est lié à la présence potentielle de microorganismes pathogènes dans les cellules humaines greffées, surtout lorsqu'il s'agit de cellules issues de patients. Dans de nombreux cas, l'expérimentateur n'aura pas ou très peu d'information sur le statut sanitaire du donneur. Le risque est de voir se multiplier de manière incontrôlée dans l'animal un microorganisme présent dans les cellules humaines.

Il faudra ici répondre à différentes questions :

- L'expérimentateur peut-il être au contact d'un microorganisme pathogène présent dans les cellules humaines ?
- Cet agent biologique peut-il être excrété ?
- Par quel biais peut-il y avoir une transmission à l'expérimentateur (c'est-à-dire quels sont les modes d'exposition possibles lors des manipulations : voie aérienne, contact...)?
- En cas d'accident, que sait-on du statut du donneur ?
- Les cellules, souvent immortalisées, pourront-elles se reproduire *in situ* chez le manipulateur ?

Le potentiel cancérigène de ces cellules en cas d'accident est mal connu. Il a été rapporté un cas de cancer méningé positif au virus SV40 chez une chercheuse ayant été exposée à des cellules immortalisées par ce virus. Même si les souches de virus SV40 étaient identiques, l'auteur précise qu'il existe d'autres sources de contamination mal connues par SV40 et que l'origine professionnelle ne peut être prouvée [22].

RISQUES LIÉS AUX ANIMAUX ABRITANT DES GÈNES ÉTRANGERS

Différentes situations de travail peuvent se rencontrer : la manipulation d'animaux transgéniques, d'animaux recevant des vecteurs viraux, d'animaux recevant un

microorganisme génétiquement modifié (MGM) ou encore d'animaux recevant des cellules génétiquement modifiées.

Animaux transgéniques

Il s'agit d'animaux dont le génome a été modifié de manière stable et qui vont transmettre cette modification à leur descendance. La transgénèse consiste, dans certains cas, à exprimer un gène étranger ou surexprimer un gène, dans d'autres cas, à réprimer l'expression d'un gène. On parlera d'animaux *Knock in* ou *Knock out*. La plupart des animaux transgéniques ne présente pas de risque car le transgène n'est pas « mobilisable », c'est-à-dire qu'il ne peut pas sortir du génome où il a été inséré.

Animaux recevant des vecteurs viraux

L'utilisation de vecteurs viraux a pris un essor considérable. On utilise la propriété naturelle qu'ont les virus de pénétrer dans une cellule vivante pour transférer du matériel génétique dans un animal, en y permettant son expression. Le transfert de gènes à l'animal peut se faire par administration du vecteur recombinant, c'est-à-dire un vecteur auquel un gène d'intérêt a été inséré. Certains vecteurs sont réplicatifs, c'est-à-dire qu'ils peuvent se multiplier dans l'animal. D'autres, défectifs pour la réplication, vont pouvoir infecter une cellule mais sans possibilité de produire de nouvelles particules virales. Les plus utilisés sont des vecteurs défectifs issus soit de rétrovirus murins (*Murine Leukemia Virus*), soit de virus humains, tels que les lentivirus (virus de l'immunodéficience humaine – VIH), adénovirus ou *Adeno-associated Virus* (AAV).

Les vecteurs sont qualifiés d'écotropes lorsqu'ils ne peuvent infecter que les cellules d'une espèce

donnée, amphotropes lorsque leur spectre d'hôte a été élargi à d'autres espèces, notamment humaine. Ainsi, un vecteur murin écotrope, pouvant infecter uniquement des cellules murines, ne comporte pas de danger pour le personnel, à la différence du même vecteur amphotrope [23].

Animaux recevant un MGM

Il s'agit d'animaux non modifiés génétiquement (dits de souche sauvage) qui reçoivent un MGM. L'analyse de risque tiendra compte à la fois du vecteur viral et de l'insert en particulier s'il est de type B.

Dans la littérature, quelques cas d'incidents avec des MGM ont été retrouvés, notamment avec des virus de vaccine atténués [24]. Des accidents se sont produits au moment d'injections de ces virus recombinés et utilisés comme vecteur. Dans deux cas, l'insert s'exprime chez les manipulateurs accidentés : production d'antigènes liés à l'insert chez l'un et probable augmentation de la virulence du vecteur par un insert immuno-régulateur chez l'autre [25 à 27].

Animaux recevant des cellules génétiquement modifiées

Les cellules sont génétiquement modifiées par l'introduction d'un gène au moyen soit d'un vecteur plasmidique, soit d'un vecteur viral. Les risques seront évalués en fonction de l'animal qui a reçu ces cellules, du type de cellules (humaines, simiennes...), du vecteur (plasmidique ou viral) et de l'insert présent dans les cellules génétiquement modifiées.

Comme dans le cas des animaux recevant des vecteurs viraux, si le vecteur est défectif, les cellules ne peuvent pas produire de particules virales.

Dans toutes ces situations liées aux animaux abritant des gènes étran-

gers, pour évaluer le risque, notamment en cas d'accident, il faudra se poser les questions suivantes :

- Le vecteur a-t-il un tropisme humain ?
- Si non, a-t-il été modifié pour infecter l'Homme (amphotrope) ?
- Peut-il y avoir répllication du vecteur chez le manipulateur ?
- Peut-il y avoir propagation de l'infection ?
- Les gestes effectués par le salarié sont-ils de nature à le mettre en contact avec ce vecteur viral ?
- Peut-il y avoir intégration du génome viral dans le génome cellulaire du manipulateur ?
- Peut-il y avoir expression de l'insert dans les cellules infectées du manipulateur ?

RISQUE ALLERGIQUE

La prévalence moyenne des phénomènes allergiques concernant les personnels travaillant dans les animaleries est comprise entre 20 et 30 %. Il concerne surtout les rats et les souris, mais également d'autres espèces comme le lapin, le cobaye, le hamster [28].

Certains élevages d'insectes, comme les drosophiles, peuvent également être à l'origine de manifestations allergiques chez 20 à 59 % du personnel selon le type d'insectes [28]. Selon l'espèce animale considérée, les sources principales d'allergies sont les urines, les phanères, le sérum et/ou la salive. Si la sensibilisation se fait essentiellement par inhalation, la voie oculaire et le contact cutané sont également en cause, et la sensibilisation à une espèce peut être un facteur de risque important de sensibilisation secondaire (par exemple, certains rats et souris présentent une albumine allergénique commune) [28].

Il ne faut pas négliger d'autres facteurs possibles d'allergies ou d'irritations en animaleries qui ne seront pas détaillés ici : les détergents et

désinfectants (ammoniums quaternaires...), les produits de fixation (formaldéhyde...), les gants en latex (qui sont à prohiber), les poussières de bois des litières, les aliments (granules alimentaires...), les objets d'enrichissement du milieu (fibres de coton) [28].

Les endotoxines présentes dans les litières peuvent également, en cas d'empoussièrement important, être à l'origine de manifestations oculonaso-bronchiques. Il ne s'agit pas cependant de processus allergiques [29 à 31].

PRÉVENTION

Le Code du travail édicte les principales règles d'évaluation des risques pour les travailleurs ainsi que les grands principes de prévention et, notamment, la hiérarchisation des mesures de protection collective, prioritaires sur les mesures de prévention individuelle (art. L. 4121-2 du Code du travail).

Certains articles du Code du travail concernent plus spécifiquement les activités mettant au contact des animaux contaminés par des agents biologiques pathogènes (art. R. 4424-7 et R. 4424-8) ou impliquant l'utilisation délibérée d'agents biologiques (art. R. 4424-9).

L'arrêté du 16 juillet 2007 [32] fixe 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 industriels et agricoles où les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à des agents biologiques pathogènes. Il s'applique également aux locaux d'expérimentation animale (animaleries) dans la mesure où y sont effectués des

gestes chirurgicaux ou d'autopsie ou lorsque les animaux sont délibérément infectés avec des agents biologiques des groupes 2, 3 ou 4. L'arrêté comporte des prescriptions pour la conception, l'aménagement des locaux mais aussi les pratiques opératoires. Le respect de l'ensemble de ces prescriptions doit assurer la protection des personnels mais aussi de l'environnement extérieur. L'accent est mis sur la nécessité d'évaluer les risques afin de déterminer les mesures techniques de prévention et de confinement à mettre en œuvre. L'évaluation doit tenir compte, notamment, du classement des agents biologiques pathogènes (*tableau 1*), des manipulations réalisées mais aussi des conditions d'exposition des travailleurs [32].

À noter que l'arrêté du 4 novembre 2002 [33], concernant la protection des travailleurs susceptibles d'être en contact avec des agents biologiques pouvant être présents chez des animaux vivants ou morts, ne s'applique pas aux « laboratoires de recherche et d'enseignement destinés aux animaux de laboratoire délibérément contaminés ou susceptibles de l'être par un ou plusieurs agents biologiques pathogènes ».

MOYENS TECHNIQUES

La configuration des locaux (zones d'élevage vs zones d'expérimentation, circuit propre/circuit sale), la qualité des matériaux utilisés, la présence de sas, entre autres, jouent un rôle important dans la protection des personnels.

CONFINEMENT

Les installations sont classées en différentes catégories :

- **animalerie conventionnelle** hébergeant des animaux dont la flore microbienne est susceptible de renfermer des organismes pathogènes pour l'espèce ;

Risques biologiques en animalerie de recherche

- **animalerie protégée** hébergeant par exemple des animaux EOPS [7] ;
- **animalerie confinée** dont les niveaux sont définis pour les OGM dans le Code de l'environnement (art. D. 532-2 et D. 532-3). En l'absence de réglementation spécifique aux animaleries hébergeant des animaux non OGM, le confinement des animaux infectés par des agents biologiques pathogènes doit se rapprocher des niveaux de confinements requis pour ces agents biologiques. De plus, certaines activités (gestes chirurgicaux ou d'autopsie d'animaux, laboratoires de recherche où sont utilisés délibérément des agents des groupes 2, 3 ou 4) imposent des mesures de confinement [32].

ÉVOLUTION DES LOCAUX

L'amélioration de la qualité sanitaire des animaux a entraîné une évolution dans la conception des animaleries actuelles. L'agrandissement des structures en surface et en effectifs d'animaux s'est accompagné d'une robotisation de certaines tâches diminuant de ce fait l'exposition des personnels. Ainsi,

certaines grandes structures se sont équipées de robots pour vider la litière des cages sales et remplir les cages propres avec le grammage programmé, les machines à laver les cages des animaux ont pris une dimension supérieure avec les tunnels de lavage. Le système d'abreuvement automatique des cages proposé maintenant avec les portoirs ventilés réduit également le travail du change puisqu'il supprime les biberons. Le fonctionnement et la maintenance de ces matériels réclament cependant une bonne technicité des zootechniciens qui doivent assurer l'entretien des animaux et des machines (photo 1).

GESTION DES FLUIDES

La gestion des fluides, réfléchi lors de la conception même des locaux, joue un rôle important dans la maîtrise des contaminations aéroportées.

Les locaux d'hébergement doivent disposer d'un système de ventilation approprié aux exigences des espèces hébergées, l'objectif étant d'assurer un air de bonne qualité. Le renouvellement d'air permet de

réduire les mauvaises odeurs, de diminuer la concentration de gaz toxiques (ammoniac), de poussières (copeaux de sciure et endotoxines provenant des litières) et d'agents pathogènes, limitant ainsi l'exposition des techniciens. Cette ventilation contribue aussi à l'élimination de la chaleur et de l'humidité excessives tout en évitant les courants d'air, améliorant ainsi le confort des salariés.

La filtration de l'air vient compléter ce dispositif. Celle de l'air entrant limite l'introduction de pathogènes issus de l'environnement et protège ainsi les animaux. La filtration de l'air extrait au moyen de filtres à haute efficacité particulaire (HEPA) évite une potentielle contamination de l'environnement.

Les pressions différentielles entre les locaux permettent de protéger soit les animaux, soit l'environnement mais pas systématiquement les travailleurs manipulant les animaux. Ainsi, la mise en surpression des locaux protège les animaux fragiles (EOPS ou immunodéficients par exemple) des contaminants de l'environnement extérieur. À l'inverse, la mise en dépression protège l'environnement d'une contamination éventuelle à partir des animaux.

MODES D'HÉBERGEMENT

Les modes d'hébergement des animaux ont évolué afin de répondre aux contraintes de qualité sanitaire des animaux mais aussi de rationalisation de l'espace.

Il existe plusieurs modes d'hébergement assurant des niveaux différents de protection des animaux mais également des personnels.

Lorsqu'il existe un risque biologique avéré, il est nécessaire d'établir un confinement primaire des animaux, qui peut être obtenu par l'utilisation de différents équipements en fonction du but recher-

↓ Photo 1

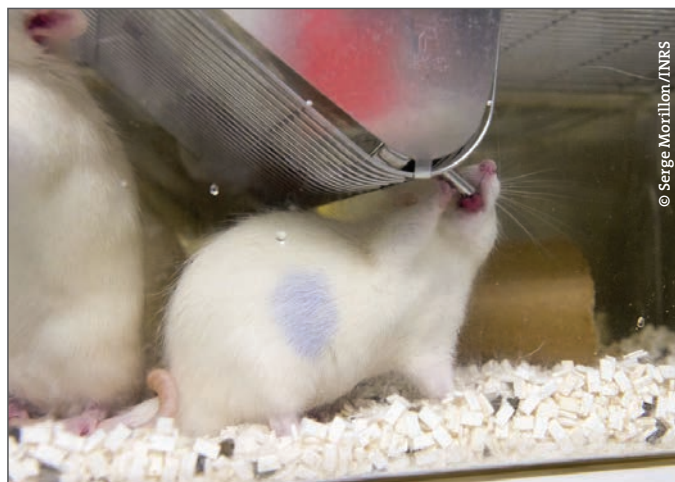
Système de lavage des cages



© Serge Morillon/INRS

↓ **Photo 2**

Cage classique avec mangeoire et biberon



ché (par exemple une cage ou un isolateur spécifique).

Les rongeurs peuvent être hébergés dans des cages classiques constituées d'un bac plastique recouvert d'une grille en acier inoxydable comprenant une mangeoire et un emplacement pour le biberon (photo 2). Ces cages dites « ouvertes » autorisent des échanges entre l'air de la pièce et celui de la cage. Elles peuvent être complétées par un couvercle muni d'un filtre qui assure alors une barrière supplémentaire entre la cage et l'extérieur, réduisant ainsi les risques de contamination des animaux, de l'environnement et donc des salariés. Ce type de cage permet de réduire également la diffusion d'allergènes à l'extérieur des cages. Si la cage n'est pas « ventilée », le renouvellement d'air au sein de la cage reste minime. La fréquence des changes de litière sera de ce fait augmentée pour le confort des rongeurs. À l'inverse, les portoirs ventilés permettent de limiter cette fréquence de change en assurant un renouvellement d'air indépendant pour chaque cage.

Pour assurer un renouvellement plus important de l'air à l'intérieur de la cage tout en limitant les échanges avec l'air ambiant, le système de cages ou portoirs ven-

tilés IVC (*Individually Ventilated Cage*) s'est largement développé (photo 3) : chaque cage à couvercle filtrant est raccordée à un système de ventilation générale qui fournit et extrait en permanence de l'air filtré (filtre HEPA). Chaque cage est ainsi ventilée individuellement. Les portoirs ventilés sont devenus un mode d'hébergement classique des animaleries protégées ou confinées puisqu'ils permettent de

travailler avec des animaux expérimentalement infectés.

Dans tous ces cas, le risque reste néanmoins présent lors de la manipulation de l'animal, qui nécessite l'ouverture de la cage, exposant ainsi l'expérimentateur.

Le mode d'hébergement assurant le meilleur confinement de l'animal reste l'isolateur : les animaux sont hébergés dans des cages entreposées dans une enceinte isolée et ventilée. La manipulation des animaux se fait au moyen de gants intégrés à l'enceinte. Les isolateurs peuvent être mis en dépression, afin d'éviter tout risque de fuite accidentelle de fluides vers l'extérieur de l'enceinte, ou en surpression pour protéger au contraire l'intérieur de l'enceinte. Un autre système de protection de l'expérimentateur consiste non plus à confiner l'animal mais l'expérimentateur qui revêt alors une combinaison ventilée en surpression (scaphandre). Ce système est utilisé dans les animaleries de confinement niveau 4 et reste donc exceptionnel.

↓ **Photo 3**

Portoir ventilé



Risques biologiques en animalerie de recherche

La décontamination du matériel après utilisation ou avant son introduction dans l'animalerie est également un point clé pour maîtriser le statut sanitaire des animaux et protéger l'expérimentateur.

HOTTES DE CHANGE, POSTES DE SÉCURITÉ MICROBIOLOGIQUE

La manipulation des animaux à l'occasion du change ou de l'expérimentation représente un risque biologique pour l'expérimentateur et l'animal. Afin d'assurer la protection du manipulateur, de l'environnement et de l'animal contre les risques biologiques, ces gestes sont effectués sous une hotte de change (voir photo page 43). Un poste de sécurité microbiologique de type II est utilisé lors de l'inoculation et lors de prélèvements ou d'autopsies d'animaux infectés lorsqu'un manipulateur peut être exposé à des projections ou aérosols [34].

Il existe des équipements utilisés à la fois pour le change et la manipulation d'animaux infectés, permettant de faire varier la hauteur du plan de travail selon la fonction choisie.

Ces équipements de protection collective nécessitent des contrôles réguliers pour s'assurer du maintien dans le temps de leurs performances.

PRÉVENTION DES MORSURES ET GRIFFURES

Les risques de morsure ou de griffure restent présents et inhérents à la manipulation d'un animal. Quel que soit le statut sanitaire de l'animal (sain ou infecté) ce risque doit être évalué. Si les dommages sont moindres dans le cas des rongeurs, ils peuvent être conséquents en termes de dégâts tissulaires et risque infectieux avec des espèces de taille plus importante comme les primates ou les chiens.

D'une manière générale, il est nécessaire de ne pas « surprendre » un animal, de s'assurer qu'il a pris conscience de la présence de l'expérimentateur avant d'établir un contact physique avec lui. La peur ou la douleur peuvent être à l'origine du comportement agressif d'un animal. C'est pourquoi il est important de connaître le comportement normal d'un animal afin d'identifier ces états inconfortables susceptibles de déclencher une agression lors de la manipulation et de mettre ainsi l'expérimentateur en danger. En ce qui concerne les rongeurs, de par leur petite taille, l'expérimentateur est généralement amené à saisir l'animal directement à la main et sa sécurité (ainsi que celle de l'animal) est assurée par une maîtrise de la technique de préhension/contention acquise auprès d'un tuteur.

La prévention de ce risque passe avant tout par la formation des personnels sur les méthodes de contention adaptées à l'espèce manipulée. Différents matériels permettent de protéger le manipulateur lors de la contention d'un animal :

- cages de contention avec une grille mobile permettant de réduire la surface de la cage en fonction de la taille de l'animal et ainsi d'immobiliser l'animal en vue d'un prélèvement ou d'une injection ;

- lasso de contention ;

- gants renforcés avec manchettes...

Des conduites à tenir doivent être présentes, affichées et connues par les personnels pour les mettre en œuvre en cas d'accident.

Toute griffure ou morsure par des animaux de laboratoire doit être prise au sérieux et faire l'objet d'un avis médicale pour une évaluation.

ÉLIMINATION DES DÉCHETS À RISQUE BIOLOGIQUE

Comme pour les niveaux de confinement, l'élimination des déchets

est soumise à différents textes réglementaires.

En fonction des catégories de déchets, différentes filières (DASRI – Déchets d'activité de soins à risque infectieux –, équarrissage...) doivent être respectées (tableaux III et IV) [35]. En pratique et pour des raisons de simplification des procédures, dans la plupart des laboratoires et animaleries, la majorité des déchets, y compris les pièces anatomiques et les cadavres de petits animaux, sont éliminés par la filière DASRI.

NETTOYAGE ET DÉSINFECTION

Les locaux subissent un nettoyage humide de manière à éviter la mise en suspension de particules.

L'entretien et le nettoyage du matériel a évolué avec l'apparition de cages jetables pouvant être intégrées à des portoirs ventilés et supprimant ainsi la zone laverie dans l'animalerie. Cette option reste néanmoins encore limitée à des situations particulières et restreintes en effectifs d'animaux (zone confinée, quarantaine, animalerie de proximité). Cela nécessite une augmentation de la zone de stockage pour entreposer les cages.

Qu'elle soit chimique ou thermique, la désinfection nécessite toujours des méthodes validées, appropriées aux microorganismes que l'on cherche à inactiver et sera à prendre en compte dans l'évaluation des risques au titre des risques chimiques et physiques.

LA DÉSINFECTION CHIMIQUE

La désinfection du matériel est intégrée dans les procédures d'entrée du matériel et après son utilisation.

L'utilisation de produits désinfectants peut se faire par application manuelle sur les surfaces avec des gants adaptés ou en immergeant le matériel dans un bain (décontamination de petit matériel type instruments de chirurgie). L'effica-

➤ **TABLEAU III : ÉLIMINATION DES DÉCHETS DANS DES ANIMALERIES D'ANIMAUX HÉBERGEANT DES AGENTS BIOLOGIQUES NON GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS SELON LA RÉGLEMENTATION**

	Agents biologiques de groupe 1	Agents biologiques de groupe 2	Agents biologiques de groupe 3
Cadavres Animaux	Équarrissage ¹	Équarrissage ¹	Équarrissage ¹
Pièces anatomiques animales	Équarrissage ¹	Équarrissage ¹	Équarrissage ¹
Litières	DIB	Inactivation* optionnelle avant élimination en DASRI ²	Inactivation obligatoire avant élimination en DASRI ²
Déchets solides	DIB	Inactivation optionnelle avant élimination en DASRI ²	Inactivation obligatoire avant élimination en DASRI ²
Déchets liquides	Pas de contrainte	Inactivation optionnelle avant élimination en DASRI ²	Inactivation obligatoire avant élimination en DASRI ²
Effluents	Pas de contrainte	Inactivation optionnelle ²	Inactivation obligatoire ²

DIB : Déchets industriels banals ; DASRI : Déchets d'activité de soins à risque infectieux ; * thermique ou chimique

1. Articles L. 226-1 à 9 du Code rural et de la pêche maritime.

2. 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 industriels et agricoles où les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à des agents biologiques pathogènes...

➤ **TABLEAU IV : ÉLIMINATION DES DÉCHETS DANS DES ANIMALERIES D'ANIMAUX HÉBERGEANT DES MICRO-ORGANISMES GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS (MGM) SELON LA RÉGLEMENTATION**

	MGM de groupe I	MGM de groupe II	MGM de groupe III
Cadavres Animaux	Équarrissage ¹	Équarrissage ¹	Équarrissage ¹
Pièces anatomiques animales	Équarrissage ¹	Équarrissage ¹	Équarrissage ¹
Litières	DIB ²	Inactivation* obligatoire avant élimination en DASRI ²	Inactivation obligatoire avant élimination en DASRI ²
Déchets solides	Inactivation optionnelle avant élimination en DIB ²	Inactivation optionnelle avant élimination en DASRI	Inactivation obligatoire avant élimination en DASRI
Déchets liquides	Inactivation optionnelle avant élimination en DIB ²	Inactivation optionnelle avant élimination en DASRI ²	Inactivation optionnelle avant élimination en DASRI ²
Effluents	Inactivation non obligatoire ²	Inactivation non obligatoire ²	Inactivation optionnelle ²

MGM : microorganismes génétiquement modifiés ; DIB : Déchets industriels banals ; DASRI : Déchets d'activité de soins à risque infectieux ; * thermique ou chimique

1. Articles L. 226-1 à 9 du Code rural et de la pêche maritime.

2. Article D 532-3 du Code de l'environnement renvoyant vers l'annexe IV de la Directive 2009/41/CE.

cité de cette technique repose sur le respect des concentrations et du temps de contact avec le matériel [36].

La désinfection des locaux et des gros équipements se fait par DSVA (désinfection de surface par voie aérienne) en utilisant des nébulisateurs générant de fines gouttelettes de produits désinfectants. La DSVA se fait toujours hors présence humaine.

Les sas diffusant du peroxyde d'hydrogène ont maintenant pris le relais des sas vaporisant du for-

maldehyde. Ils permettent de désinfecter en surface le gros matériel tel que les portoirs, l'ensemble des matériels en entrée dans le cas des animaleries protégées et les matériels thermosensibles tels que les appareils électroniques.

LA DÉSINFECTION THERMIQUE

L'autoclavage du matériel et des déchets permet d'inactiver les microorganismes par la chaleur humide. Un autoclave double entrée peut jouer un rôle de barrière en assurant une désinfection en entrée et en sortie.

BONNES PRATIQUES D'HYGIÈNE ET EPI

Les bonnes pratiques d'hygiène sont la base de la prévention. Les EPI viennent compléter les mesures de prévention collective.

CONSEILS DE BONNES PRATIQUES D'HYGIÈNE

Une hygiène rigoureuse permet à la fois de diminuer le risque infectieux et le risque allergique :

- ne pas manger, fumer, boire ni entreposer d'aliments dans l'animalerie ;

Risques biologiques en animalerie de recherche

- se laver régulièrement les mains après chaque tâche spécifique, avant de manger, boire, se frotter les yeux... ;
- porter une tenue de travail dédiée, disponible à l'entrée de l'animalerie et séparée des tenues de ville ;
- prendre une douche en fin de poste pour certains niveaux de confinement [32].

PORT DES EPI

La blouse ou la combinaison constituent la tenue minimale, complétée généralement par d'autres EPI (gants, masques, lunettes de protection, charlottes et sur-chaussures ou chaussures spécifiques) dont la catégorie sera déterminée en fonction du résultat de l'évaluation des risques [32]. Par exemple, le port d'un masque de protection respiratoire peut être recommandé notamment lors de certaines manipulations ou si une transmission aérienne d'agents pathogènes est possible. Pour garantir leur efficacité, les EPI doivent être changés ou lavés régulièrement selon une fréquence adaptée.

SUIVI INDIVIDUEL DE L'ÉTAT DE SANTÉ

Le travail au contact d'animaux dans les laboratoires de recherche entraîne une exposition notamment aux risques allergique et infectieux. Si l'exposition aux rongeurs est une des causes d'allergie la plus fréquente chez les personnels travaillant en animalerie de recherche, les conditions de surveillance sanitaire des animaux assurent en général une maîtrise satisfaisante du risque infectieux [28].

Le suivi individuel permet également :

- de prendre en compte l'existence éventuelle d'un terrain particu-

lier chez les agents travaillant au contact des animaux tel que des affections cutanées qui favoriseraient la pénétration de microorganismes ou s'opposeraient à une décontamination efficace, une grossesse ou un allaitement, des facteurs extra-professionnels (tabagisme...), des antécédents de terrain atopique, d'allergie pré-existante aux animaux domestiques ;

- de repérer certains facteurs de risque d'allergie aux animaux de laboratoire liés aux conditions de travail tels que le type d'activité, le temps d'activité au contact des animaux, le nombre d'animaux manipulés (plus l'exposition aux allergènes est importante, plus le risque de sensibilisation augmente) ou la répétition de gestes à risque.

Elle permet également d'informer sur les risques infectieux ou allergique et, en particulier, sur l'intérêt de surveiller la survenue de certains signes cliniques tels que des dermatoses (allergies, mycoses...), des symptômes oculaires ou des voies aériennes supérieures (larmolement, éternuements...), des signes digestifs (diarrhées...), et d'en préciser la rythmicité par rapport aux activités de travail.

Elle doit évaluer de plus les autres risques non traités dans ce document (chimique, radioactif) et permettre d'évaluer le rapport des salariés vis-à-vis du domaine particulier de la recherche sur animaux (éthique...) et leur niveau d'anxiété éventuel.

Le suivi individuel sera également l'occasion de prescrire des examens complémentaires à envisager au cas par cas, en fonction de l'évaluation du risque. En France, de manière générale, les sérologies systématiques et la constitution de sérOTHÈQUES ne sont pas recommandées.

Le suivi individuel permettra, enfin, de sensibiliser le salarié sur les bonnes pratiques d'hygiène, les

mesures de prévention collectives et le port des équipements de protection individuelle (blouse, charlotte, gants, masque). La formation et l'information des salariés sur les risques encourus au poste font également partie de la prévention. En France, ces mesures sont intégrées aux principes généraux de prévention.

RISQUE INFECTIEUX

RISQUE ZONOTIQUE

Le suivi individuel dépend des espèces animales manipulées et des gestes effectués.

Comme expliqué plus haut, du fait du contrôle puis du maintien du statut sanitaire des animaux, il n'y a en théorie plus de risque zoonotique dans les animaleries protégées EOPS. Ce risque peut éventuellement persister dans les animaleries dites conventionnelles. Les quelques cas de zoonose retrouvés dans la littérature ne précisent pas les conditions exactes d'introduction des animaux. Ce risque doit particulièrement être pris en compte lors du travail au contact des primates non humains (PNH) malgré toutes les précautions prises (*cf. encadré 2 pp. 48-49*). Ce suivi et, en particulier, les examens complémentaires à mettre en place ainsi que la pratique de vaccinations seront adaptés au cas par cas, comme par exemple l'indication de vaccination contre l'hépatite B lors du travail au contact des grands singes.

Enfin, certains animaux sont réceptifs aux agents biologiques pathogènes infectant l'Homme et pourraient devenir porteurs de certaines maladies contractées au contact des personnels (tuberculose, rougeole chez les jeunes PNH), puis contaminer d'autres personnes. C'est particulièrement le cas des grands singes dont la

proximité phylogénétique avec l'Homme est importante. Le suivi individuel est l'occasion de sensibiliser les personnels sur cette question, voire de prendre certaines mesures de prévention adaptées.

RISQUE LIÉ À L'ADMINISTRATION D'AGENTS BIOLOGIQUES PATHOGÈNES OU DE CELLULES HUMAINES CHEZ DES ANIMAUX SAINS

Le suivi individuel est conditionnée par la nature des agents biologiques pathogènes administrés aux animaux et des gestes effectués par les personnels. Il convient alors d'être attentif au classement des microorganismes pathogènes pour l'Homme (*cf. tableau I p. 46*).

L'administration d'agents pathogènes à des animaux sains doit donner lieu à une évaluation des risques rigoureuse. Le risque dépendra du microorganisme, de sa voie d'excrétion par l'animal, des voies de transmission à l'Homme et des gestes effectués sur l'animal. L'évaluation des risques permettra de définir les examens complémentaires qui paraissent indispensables (par exemple pour la tuberculose) et de discuter de l'indication de certaines vaccinations quand elles existent (par exemple fièvre jaune, rage...) en fonction des manipulations susceptibles d'exposer à ce type d'agent. Par ailleurs, les conduites à tenir en cas d'accident devront être anticipées et rédigées en fonction du risque.

La manipulation de cellules humaines dont le statut est parfois mal connu doit donner lieu à la même évaluation (voies de transmission notamment) et les accidents doivent être traités comme tout accident exposant au sang (AES).

VACCINATIONS

La vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite (dTP), recommandée en population générale,

doit être à jour.

Certaines vaccinations pourront être envisagées en complément des mesures de protection collectives et individuelles mises en place. Des recommandations de vaccination contre certains pathogènes sauvages ou modifiés qui sont administrés aux animaux seront à discuter au cas par cas (rage, fièvre jaune, encéphalite japonaise...).

Le cas particulier des PNH est traité dans l'encadré 2 pp. 48-49.

RISQUES LIÉS À L'ADMINISTRATION D'OGM À DES ANIMAUX SAINS ET AUX ANIMAUX TRANSGÉNIQUES

Comme dit précédemment, il convient de se référer à la classification des animaux pouvant être infectés par des agents pathogènes génétiquement modifiés ou relarguant des particules infectieuses potentiellement dangereuses pour l'Homme. L'administration de cellules transduites avec des vecteurs possiblement répliquatifs est également à prendre en compte.

Une attention particulière doit être portée aux souris humanisées immunodéficientes de type SCID (*Severe combined immunodeficiency*) pouvant être porteuses de microorganismes potentiellement pathogènes pour l'Homme et pouvant excréter des agents biologiques pathogènes de manière chronique. Le suivi de l'état de santé, notamment grâce au suivi par des examens complémentaires et la conduite à tenir en cas d'accident, seront à envisager au cas par cas.

Dans tous les cas, la collaboration avec le responsable de l'animalerie permet de s'assurer de l'état sanitaire des animaux, des contrôles effectués et d'éventuelles pathologies qui ont pu être dépistées.

En France comme à l'étranger, les recommandations sur les OGM

concernent essentiellement les mesures à prendre pour éviter leur propagation dans l'environnement [9, 37, 38]. Il n'a pas été retrouvé de recommandation française ni étrangère sur la conduite à tenir en cas d'accident avec un animal porteur d'OGM ou un microorganisme génétiquement modifié.

RISQUE ALLERGIQUE

Différents types de manifestations allergiques peuvent se rencontrer. La période de sensibilisation, donc sans symptôme clinique, peut être longue et durer parfois même plusieurs années.

Les manifestations les plus fréquentes sont la rhinite, la conjonctivite, le prurit oculaire. La symptomatologie oculo-nasale débute en général dans les minutes qui suivent le contact avec l'allergène et persiste pendant plusieurs heures. L'évolution vers un asthme allergique, stade le plus grave de l'allergie, survient dans près d'un tiers des cas quelques mois à années après la rhinite.

Les manifestations cutanées peuvent être d'apparition immédiate comme l'urticaire de contact. Les dermatites de contact aux protéines des animaux répondent à un mécanisme de sensibilité immédiate. Les réactions à type d'eczéma de contact sont provoquées le plus souvent par des agents de vulcanisation des gants, des ammoniums quaternaires présents dans des produits détergents et désinfectants, ou le formaldéhyde.

La survenue d'une réaction œdémateuse et prurigineuse autour d'une morsure ou griffure « banale » est couramment observée.

Lors de l'évaluation du risque, il est important pour le médecin de se renseigner sur la proximité phylogénique de certains animaux et de s'interroger sur la possibilité d'allergies croisées entre différentes

sortes de rongeurs par exemple. L'atopie semble constituer un facteur favorisant, en particulier s'il existe une sensibilisation antérieure aux allergènes d'animaux domestiques [28]. Cependant, les facteurs de risque sont essentiellement liés au niveau d'exposition à l'allergène, au nombre d'espèces manipulées et à la durée de l'exposition (en moyenne > 5h/j) [28]. L'atopie n'est pas une contre-indication au poste.

Dans tous les cas, l'interrogatoire a ici une place particulièrement importante dans la recherche d'une étiologie. Au-delà, le diagnostic positif d'une allergie respiratoire repose sur la recherche de signes évocateurs tels que dyspnée, toux pouvant survenir par quintes, sifflements, oppression thoracique, réveils nocturnes, surtout s'ils sont rythmés par le travail. Des examens complémentaires pourront être proposés en fonction de l'importance des signes cliniques et de l'orientation diagnostique, même s'il n'existe pas de test prédictif pour le développement d'une allergie aux animaux de laboratoire qui soit fiable.

Certains examens d'orientation diagnostique sont facilement réalisables, comme la numération formule sanguine (NFS) (comptage des éosinophiles peu spécifique) ou la spirométrie. En cas de suspicion d'asthme lié au travail, la mesure régulière du débit expiratoire de pointe (DEP) ou *peak flow* 3 fois par jour, au travail et pendant les périodes de repos sur une durée de 3 à 4 semaines (feuille de suivi) peut être intéressante mais ne permettra pas de statuer sur le mécanisme allergique des manifestations.

D'autres examens plus spécifiques pourront être envisagés en milieu spécialisé : recherche d'immunoglobulines E (IgE) spécifiques, tests

cutanés (indisponibles depuis quelques années pour le rat et la souris mais encore possibles pour le lapin, le cobaye, le hamster...), épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR), tests de provocation bronchique non spécifique, voire des tests de provocation nasale ou bronchique spécifique dont la réalisation n'est possible que dans certains hôpitaux [29].

Une fois le diagnostic établi, les décisions de maintien au poste avec aménagement des conditions de travail seront à discuter au cas par cas. Pour être protégé du risque de sensibilisation aux allergènes des animaux de laboratoire, seuls les masques de protection respiratoire de type FFP 2 ou FFP 3 sont efficaces. Un terrain atopique ou un asthme pré-existant ne permettent pas, à eux seuls, d'écarter le salarié du travail avec les animaux de laboratoire ; cependant cela entraînera une attention particulière lors du suivi. Il conviendra, enfin, d'expliquer au salarié l'intérêt d'informer le médecin du travail en cas d'apparition des premiers symptômes.

À noter, les tableaux de maladies professionnelles n° 66 du régime général et n° 45 du régime agricole reconnaissent l'origine professionnelle de l'asthme au contact des animaux.

CAS PARTICULIER DES FEMMES ENCEINTES

Le médecin du travail est seul juge de la nature et de la fréquence des examens médicaux que comporte la surveillance médicale des femmes enceintes. Il peut proposer des aménagements de poste ou un changement temporaire d'affectation en cas de nécessité.

L'évaluation des risques au poste de travail est ainsi fondamentale. En cas de grossesse, il est nécessaire de chercher s'il existe un risque d'expo-

sition à des microorganismes ayant un impact sur l'enfant à naître. L'article D. 4152-3 du Code du travail interdit d'exposer au risque de rubéole ou de toxoplasmose les femmes enceintes qui ne sont pas immunisées. Seule une étude de poste peut permettre de répondre à la question du maintien au poste de travail. Si les risques pour la grossesse ne peuvent être contrôlés par une prévention collective renforcée et/ou par une prévention individuelle, un changement de poste temporaire doit être envisagé (art. L. 1225-7 du Code du travail).

La maîtrise du risque infectieux dans les animaleries de recherche par les moyens de prévention mis en place devrait généralement permettre à une femme enceinte de conserver son poste de travail eu égard cependant à d'autres contraintes. En effet, il est également nécessaire de rechercher les risques d'exposition à des substances cancérigènes, mutagènes ou surtout toxiques pour la reproduction, à des radioéléments, ou encore le port de charges lourdes. L'idéal est d'intégrer les projets de grossesse à l'évaluation des risques en informant les salariées de l'intérêt de signaler précocement au médecin du travail tout projet de grossesse.

CONDUITE À TENIR EN CAS D'ACCIDENT : MORSURE, GRIFFURE PAR UN ANIMAL...

L'affichage de conduites à tenir en cas d'exposition accidentelle au risque infectieux est impératif, de même qu'il est particulièrement important de s'assurer que chaque salarié a bien compris les consignes qu'il doit être en mesure d'appliquer efficacement. En effet, la rapidité et la pertinence des premiers soins constituent dans ce cas des moyens de limiter le risque infectieux.

En plus des mesures générales préconisées, des conduites à tenir spécifiques seront mises en place en fonction de la nature des agents biologiques pathogènes concernés. Un examen sérologique, en fonction des microorganismes inoculés à l'animal (arbovirus par exemple), peut ainsi s'avérer nécessaire (sérologies ou PCR).

Il convient, dans un premier temps, de vérifier la validité des vaccinations préconisées suite à l'évaluation des risques.

Vérifier le statut sanitaire de l'animal permet de mettre en place des mesures adaptées. Une orientation vers un service spécialisé peut s'avérer nécessaire (exploration chirurgicale, mise en place d'un traitement antibiotique, avis ophtalmologique ou d'un infectiologue...).

Par ailleurs, lorsque des cellules humaines sont en jeu, l'accident pourra être pris en charge au même titre qu'un accident exposant au sang (AES) (annexe 1).

Dans le cas de l'utilisation de vecteurs viraux répliatifs, il est essentiel d'avoir au préalable intégré dans la démarche le médecin référent de l'hôpital le plus proche.

des animaux, à l'inverse des risques liés à l'administration à l'animal de microorganismes pathogènes pour l'Homme, qu'ils soient génétiquement modifiés ou non. Par ailleurs, les phénomènes allergiques liés aux animaux et à leur environnement sont également très présents.

Le suivi médical est établi au cas par cas en fonction de l'évaluation des risques. Une attention particulière doit être portée aux protocoles à mettre en place lors de tout incident ou accident susceptible de survenir lors de la manipulation d'OGM ou d'agents biologiques, ainsi qu'en cas de morsure ou de contact direct avec des liquides biologiques.

Remerciements

Les auteurs remercient I. Balty et C. David du département Expertise et conseil technique de l'INRS, ainsi que M.C. Bayeux-Dunglas du département Études et assistance médicales de l'INRS, pour leur relecture attentive.

CONCLUSION

L'expérimentation animale a récemment évolué à la fois du fait de nouvelles techniques liées à la recherche et de la réglementation sur le bien-être animal. La mutualisation des animaleries, l'évolution des métiers et des compétences des personnels, la standardisation de la qualité sanitaire des animaux ont accompagné cette évolution. Parallèlement, la caractérisation du risque biologique a également changé. Le risque zoonotique est moins présent du fait de la maîtrise du statut sanitaire

POINTS À RETENIR

- Le risque biologique en expérimentation animale a évolué avec l'organisation des animaleries et l'évolution des techniques.
- Le risque zoonotique est moins présent du fait de la maîtrise du statut sanitaire des animaux.
- Les risques liés à l'administration d'organismes génétiquement modifiés doivent être pris en compte.
- Le travail auprès des primates est devenu rare mais reste une préoccupation pour les préventeurs et les services de santé au travail.
- Le suivi médical est à adapter au cas par cas en fonction d'une évaluation des risques rigoureuse.
- Il est essentiel de prévoir à l'avance des protocoles de conduites à tenir précises en cas d'accident.



BIBLIOGRAPHIE

- 1 | Utilisation des animaux à des fins scientifiques dans les établissements utilisateurs français - Enquête statistique. Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, 2014 (http://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/utilisation_des_animaux_fins_scientifiques/84/2/Enquete_2014_-_utilisation_des_animaux_a_des_fins_scientifiques_591842.pdf).
- 2 | Décret n° 2013-118 du 1^{er} février 2013 relatif à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques. Légifrance, 2013 (www.legifrance.gouv.fr/eli/decree/2013/2/1/AGRG1231951D/jo/texte).
- 3 | Arrêté du 1^{er} février 2013 fixant les conditions d'agrément, d'aménagement et de fonctionnement des établissements utilisateurs, éleveurs ou fournisseurs d'animaux utilisés à des fins scientifiques et leurs contrôles. Légifrance, 2013 (www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027037983&categorieLien=id).
- 4 | Arrêté du 1^{er} février 2013 relatif à l'acquisition et à la validation des compétences des personnels des établissements utilisateurs, éleveurs et fournisseurs d'animaux utilisés à des fins scientifiques. Légifrance, 2013 (www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027037960&categorieLien=id).
- 5 | WEBER H, BERGE E, FINCH J, HEIDT P ET AL. - Health monitoring of non-human primate colonies. Recommendations of the Federation of European Laboratory Animal Science Associations (FELASA) Working Group on non-human primate health accepted by the FELASA Board of Management, 21 November 1998. *Lab Anim.* 1999 ; 33 (Suppl. 1) : 1-18.
- 6 | MAHLER CONVENOR M., BERARD M, FEINSTEIN R, GALLAGHER A ET AL. - FELASA recommendations for the health monitoring of mouse, rat, hamster, guinea pig and rabbit colonies in breeding and experimental units. *Lab Anim.* 2014 ; 48 (3) : 178-92.
- 7 | Recommandations pour la mise en place et le fonctionnement d'un établissement d'expérimentation animale utilisant des rongeurs et des lagomorphes. Inserm, 2009 (<http://extranet.inserm.fr/recherche-pre-clinique/l-etablissement-d-experimentation-animale>).
- 8 | Arrêté du 18 juillet 1994 modifié, fixant la liste des agents biologiques pathogènes. Légifrance, 1994 (www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT00000548724).
- 9 | Manuel du HCB pour l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés. Haut Conseil des biotechnologies, 2014 (www.hautconseildesbiotechnologies.fr/fr/system/files/file_fields/2015/06/30/manuelduconfine.pdf).
- 10 | NATIONAL RESEARCH COUNCIL - Occupational health and safety in the care and use of research animals. Washington, DC : The National Academies Press ; 1997 : 168 p.
- 11 | Arrêté du 1^{er} février 2013 fixant les conditions de fourniture de certaines espèces animales utilisées à des fins scientifiques aux établissements utilisateurs agréés. Légifrance, 2013 (www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000027037949&categorieLien=id).
- 12 | ANDERSON LC, LEARY SL, MANNING PJ - Rat-bite fever in animal research laboratory personnel. *Lab Anim Sci.* 1983 ; 33 (3) : 292-94.
- 13 | SARKAR S, RIVERA EM, ENGLE RE, NGUYEN HT, ET AL. - An Epidemiologic Investigation of a Case of Acute Hepatitis E. *J Clin Microbiol.* 2015 ; 53 (11) : 3547-52.
- 14 | CONTRERAS-BARRERA ME, MORENO-COUTIÑO G, TORRES-GUERRERO DE, AGUILAR-DONIS A ET AL. - Eritema multiforme secundario a infección por Trichophyton mentagrophytes. *Rev Iberoam Micol.* 2009 ; 26 (2) : 149-51.
- 15 | CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) - Fatal Cercopithecine herpesvirus 1 (B virus) infection following a mucocutaneous exposure and interim recommendations for worker protection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1998 ; 47 (49) : 1073-83.
- 16 | COHEN JL, DAVENPORT DS, STEWART JA, DEITCHMAN S ET AL. - Recommendations for prevention of and therapy for exposure to B Virus (Cercopithecine Herpesvirus 1). *Clin Infect Dis.* 2002 ; 35 (10) : 1191-203.
- 17 | The need for non-human primates in biomedical research, production and testing of products and devices. Scientific Committee on Health and Environmental Risks (SCHER), Commission européenne, 2009 (http://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/scher_o_110.pdf).
- 18 | Arrêté du 19 juillet 2002 fixant les conditions sanitaires pour l'importation et le transit, sur le territoire métropolitain et dans les départements d'outre-mer, des animaux vivants et de certains de leurs produits visés à l'article L. 236-1 du Code rural. Légifrance, 2002 (www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000005633224).
- 19 | EDWARDS S - Zoonoses transmissible from non-human primates. In: Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals. Organisation Mondiale de la Santé Animale (OIE), 2015 (www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/2.09.11_NONHUMAN_PRIMATES.pdf).
- 20 | Hiérarchisation des dangers sanitaires, exotiques ou présents en France métropolitaine, chez les nouveaux animaux de compagnie, les animaux de zoo, les animaux de cirque et les animaux de laboratoire. Avis de l'ANSES. Rapport d'expertise collective. ANSES, 2016 (www.anses.fr/fr/system/files/SABA2013SA0113.pdf).
- 21 | Herpès B. Mise à jour 2008. In: Guide Efficatt. INRS, 2015 (www.inrs.fr/efficatt).
- 22 | ARRINGTON AS, MOORE MS, BUTEL JS - SV40-positive brain tumor in scientist with risk of laboratory exposure to the virus. *Oncogene.* 2004 ; 23 (12) : 2231-35.
- 23 | DAVID C, CARON V - Les risques biologiques liés aux techniques de génie génétique en laboratoire. Édition INRS ED 6131. Paris : INRS ; 2012 : 31 p.
- 24 | KIMMAN TG, SMIT E, KLEIN MR - Evidence-based biosafety: a review of the principles and effectiveness of microbiological containment measures. *Clin Microbiol Rev.* 2008 ; 21 (3) : 403-25.
- 25 | MEMPEL M, ISA G, KLUGBAUER N, MEYER H ET AL. - Laboratory acquired

infection with recombinant vaccinia virus containing an immunomodulating construct. *J Invest Dermatol.* 2003 ; 120 (3) : 356-58.

26 | Hsu CH, Farland J, Winters T, Gunn J et al. - Laboratory-acquired vaccinia virus infection in a recently immunized person - Massachusetts, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015 ; 64 (16) : 435-38.

27 | Roche TE, Dein FJ, Fuchsberger M, Fox BC et al. - Limited infection upon human exposure to a recombinant raccoon pox vaccine vector. *Vaccine.* 2004 ; 22 (21-22) : 2757-60.

28 | Kleinlogel S, Blaumeiser M, Gonzalez M - Allergènes professionnels dans les métiers de la recherche. *Rev Fr Allergol.* 2013 ; 53 (3) : 218-22.

29 | Rosenberg N - Allergie respiratoire professionnelle aux petits mammifères de laboratoire. Fiche d'allergologie pneumologie professionnelle TR 47. *Doc Méd Trav.* 2009 ; 120 : 471-79.

30 | Pacheco KA, McCammon C, Liu AH, Thorne PS et al. - Airborne endotoxin predicts symptoms in non-mouse-sensitized technicians and research scientists exposed to laboratory mice.

Am J Respir Crit Care Med. 2003 ; 167 (7) : 983-90.

31 | Platts-Mills J, Custis N, Kenney A, Tsay A et al. - The effects of cage design on airborne allergens and endotoxin in animal rooms: high-volume measurements with an ion-charging device. *Contemp Top Lab Anim Sci.* 2005 ; 44 (2) : 12-16.

32 | 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 industriels et agricoles où les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à des agents biologiques pathogènes. *Légifrance*, 2007 (www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000006056703).

33 | Arrêté du 4 novembre 2002 fixant les procédures de décontamination et de désinfection à mettre en œuvre pour la protection des travailleurs dans les lieux où ils sont susceptibles d'être en contact avec des agents biologiques pathogènes pouvant être présents chez des animaux vivants ou morts, notamment lors de

l'élimination des déchets contaminés, ainsi que les mesures d'isolement applicables dans les locaux où se trouvent des animaux susceptibles d'être contaminés par des agents biologiques des groupes 3 ou 4. *Légifrance*, 2002 (www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT00000417050).

34 | David C - Enceintes ventilées : synthèse à l'usage des services de santé au travail. Mise au point TP 24. *Réf Santé Trav.* 2016 ; 146 : 105-09.

35 | David C - Déchets infectieux. Élimination des DASRI et assimilés. Prévention et réglementation. Édition INRS ED 918. Paris : INRS ; 2013 : 52 p.

36 | David C, Balty I - La désinfection des surfaces en laboratoire de biologie. Édition INRS ED 6188. Paris : INRS ; 2014 : 36 p.

37 | Working safely with research animals: Management of infections risks. Health and Safety Executive (HSE), 1997 (www.hse.gov.uk/pUbns/priced/animal-research.pdf).

38 | The SACGM Compendium of Guidance Part 5: Genetic modification of animals. Health and Safety Executive (HSE), 2007 (www.hse.gov.uk/biosafety/gmo/acgm/acgmcomp/part5.pdf).

ANNEXE 1 CONDUITE À TENIR EN CAS D'ACCIDENT AVEC EXPOSITION AU SANG

L'affiche est disponible sur le site de l'INRS sous la référence A775 (www.inrs.fr)

Conduite à tenir en cas d'accident avec exposition au sang

Qu'est-ce qu'un AES ?

Tout contact avec :

- > du sang
- > un liquide biologique contenant du sang
- > un liquide biologique non visiblement souillé de sang mais considéré comme potentiellement contaminant tel que liquide céphalo-rachidien, liquide pleural, sécrétions génitales...

lors :

- > d'une piqûre
- > d'une coupure avec un objet contaminé (seringue, scalpel...)
- > d'un contact sur peau lésée
- > d'une projection sur une muqueuse (œil, bouche, nez)

1 En urgence : premiers soins à faire

- **Si piqûre, coupure, ou contact sur peau lésée**
 - Ne pas faire saigner.
 - Nettoyer immédiatement la zone cutanée à l'eau et au savon puis rincer.
 - Désinfecter pendant au moins 5 minutes avec l'un des désinfectants suivants :
 - Dakin[®],
 - eau de Javel à 2,6 % de chlore actif diluée au 1/5^e,
 - ou à défaut : - polyvidone iodée en solution dermique,
 - alcool à 70°.
- **Si projection sur muqueuses**
 - Rincer abondamment au moins 5 minutes, au sérum physiologique ou à l'eau.

2 Dans l'heure : prendre un avis médical

- Pour évaluer le risque infectieux (notamment VIH, VHB et VHC) en fonction du :
 - statut sérologique de la personne source avec son accord (notamment vis-à-vis du VIH par test rapide),
 - type d'exposition,
 - immunité de la personne exposée (hépatite B).
- Pour mettre en route si besoin un traitement post-exposition le plus tôt possible et au mieux dans les 4 heures pour une efficacité optimale.

3 Dans les 24 heures

- Informer votre hiérarchie.
- Déclarer l'accident du travail.
- Suivre les recommandations du médecin pour votre suivi clinique et sérologique.
- Informer votre médecin du travail notamment pour effectuer l'analyse des causes de l'accident afin d'éviter qu'il ne se reproduise.

Numéro à contacter en urgence

Coordonnées du médecin du travail

Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles - www.inrs.fr - AA 775

Conception graphique : Eva Miremi/INRS