

Notes techniques

LES BIOTECHNOLOGIES: APPLICATIONS ET MESURES DE PRÉVENTION

En plein essor, les biotechnologies reposent sur des procédés mettant en œuvre des organismes vivants. Ce document dresse un panorama des techniques utilisées et des risques professionnels associés. Ceux-ci varient en fonction des secteurs d'activité concernés et de certaines méthodes spécifiques aux biotechnologies.

CHRISTINE
DAVID
INRS,
département
Expertise
et conseil
technique

Les biotechnologies sont des technologies mettant en œuvre des organismes vivants ou leurs composants (essentiellement des enzymes) afin de produire ou de dégrader des molécules, de développer des connaissances scientifiques ou des services. Les organismes vivants, qui peuvent être des animaux, des plantes ou des micro-organismes, sont employés pour leurs propriétés naturelles ou sont génétiquement modifiés. Ils sont exploités dans de nombreux secteurs. On distingue :

- les biotechnologies dites rouges, utilisées dans le secteur de la santé: développement d'outils de diagnostic, mise au point de thérapies géniques...
- les biotechnologies dites blanches, appliquées au secteur industriel: synthèse biologique de molécules ou d'actifs cosmétiques, dégradation des déchets ménagers...
- les biotechnologies dites vertes, exploitées dans le secteur agricole et agroalimentaire: dégradation

des lisiers et autres déchets agricoles, production de denrées alimentaires...

- les biotechnologies dites ocre, employées dans le secteur de l'environnement: dépollution des sols et des eaux, fabrication de compost...

Les risques professionnels associés à ces nouvelles technologies sont semblables à ceux que l'on retrouve habituellement dans les différents secteurs d'activité concernés. Il s'agit notamment de risques biologiques, chimiques, mécaniques, électriques, d'incendie-explosion... S'ajoutent des risques spécifiques aux biotechnologies tels que la construction d'organismes génétiquement modifiés (OGM) et l'usage de bioréacteurs nécessaires à la multiplication des micro-organismes.

En effet, il peut s'avérer nécessaire de modifier génétiquement un organisme (cf. Figure 1) afin d'améliorer son rendement ou de lui faire produire une molécule qu'il ne synthétisait pas naturellement. Cet organisme est choisi en fonction de

RÉSUMÉ

Les biotechnologies, en plein essor, apparaissent dans des secteurs professionnels très variés. Les personnes en charge de la prévention des risques ne sont pas toujours à même d'appréhender ces nouvelles technologies et d'en évaluer les risques. Ce document explique les procédés

employés en biotechnologie, notamment la construction des organismes génétiquement modifiés. Il dresse un panorama des différentes applications et indique les principaux risques professionnels et les documents INRS sur lesquels s'appuyer pour évaluer et prévenir ces risques.

Biotechnology: applications and prevention measures

Biotechnology is booming and is appearing in a very wide variety of occupational sectors. People in charge of risk prevention are not always able to comprehend this new technology and to assess its risks. This document explains the processes used in biotechnology, in particular the

construction of genetically modified organisms. It gives an overview of the various applications and indicates the main occupational risks and the INRS documents that are useful for assessing and preventing those risks.

nombreux critères, notamment son innocuité, la connaissance parfaite de son génome¹ et des protéines qu'il est capable de synthétiser, la possibilité de le cultiver en masse et ses capacités à sécréter la molécule dans le milieu extérieur (limitant ainsi les étapes de purification).

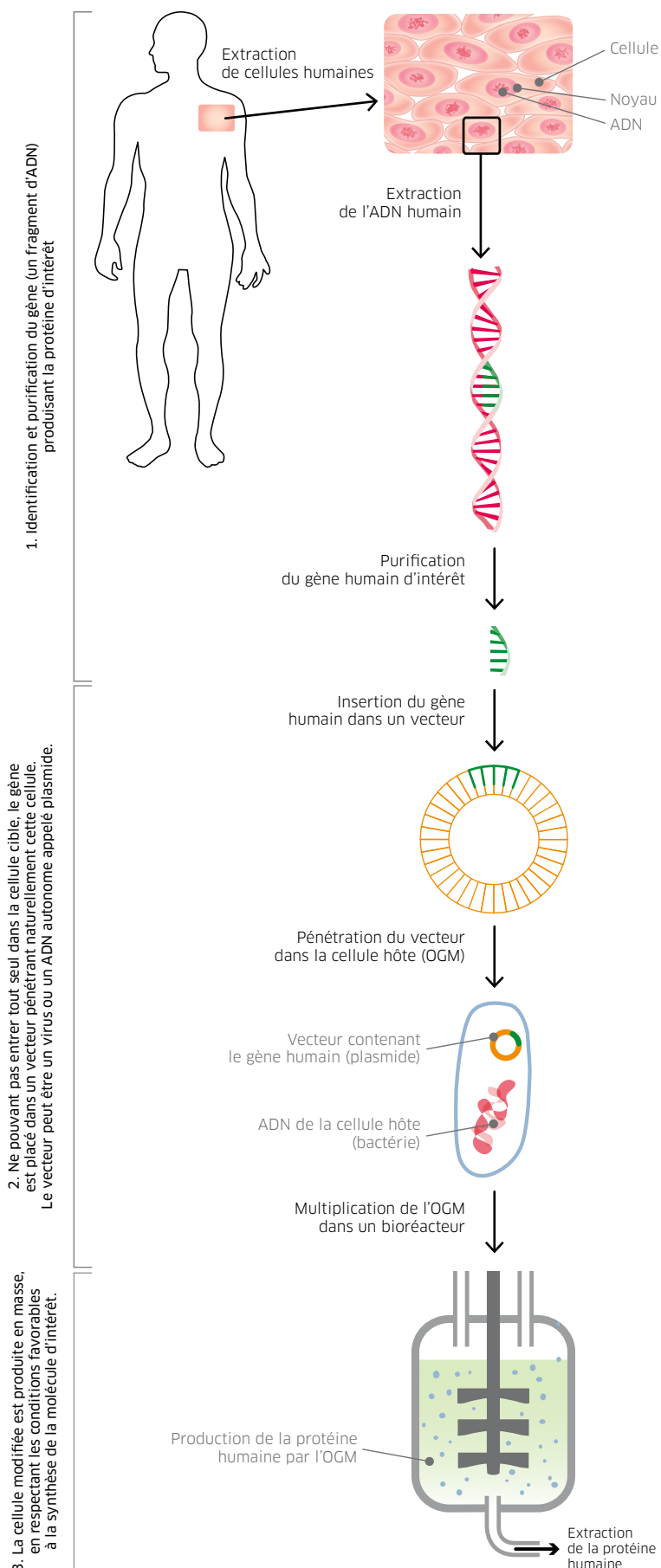
Lors de la construction d'OGM, le personnel des laboratoires de recherche peut manipuler des organismes ou des cellules de diverses origines, des fragments de génome, des virus modifiés ou non, ce qui rend l'évaluation des risques biologiques particulièrement complexe. Celle-ci doit être effectuée en équipe, associant les chercheurs et les acteurs de la prévention des risques en entreprise. L'évaluation se fait avant toute manipulation conduisant à modifier le génome d'un organisme. Elle doit être rédigée et soumise au Haut Conseil des biotechnologies (HCB), qui donne son avis sur les risques des manipulations et les niveaux de confinement. Le ministère en charge de la recherche reçoit l'avis du HCB et délivre les agréments nécessaires au laboratoire.

L'évaluation des risques liés à la construction d'OGM se fait en analysant chaque élément entrant dans sa fabrication :

- le gène d'intérêt (aussi appelé « insert », puisqu'on cherche à l'insérer dans le génome de l'organisme hôte): le HCB distingue les inserts de type A, jugés non dangereux, des inserts de type B, présentant un danger (par exemple, les gènes codant pour des protéines entraînant des cancers, pour des toxines, des allergènes...);
- le vecteur: son danger dépend de sa nature initiale (virus du rhume, virus de l'immunodéficience humaine, virus de bactérie, virus d'insecte, plasmide...), de la façon dont il a été rendu inoffensif et de sa stabilité dans la cellule cible;
- l'organisme donneur ou receveur du gène: le Code du travail et le HCB attribuent un niveau de danger aux différents organismes pouvant être utilisés.

De son côté, la production industrielle de micro-organismes modifiés ou non, se fait à l'aide de bioréacteurs de taille très variable selon les secteurs (de 5 litres à 1 million de litres). Il s'agit d'enceintes closes sous pression contrôlée, alimentées en milieu de culture etensemencées par une souche spécifique. Les paramètres physico-chimiques (température, pH, aération...) sont régulièrement surveillés pour assurer le maintien des conditions de culture optimale pour la production de la molécule d'intérêt. L'évaluation des risques liés à l'usage d'un bio-réacteur doit tenir compte de différents points:

- le danger de la souche cultivée,
- le danger des produits générés (molécule, gaz...),
- le niveau de pression du bioréacteur,
- les conditions d'ensemencement et de prélèvement,
- les conditions de nettoyage/désinfection,



↑ FIGURE I La construction d'un organisme génétiquement modifié (OGM)

- les procédures en cas de dysfonctionnement,
- les procédures de maintenance.

Au-delà de la construction d'OGM et de l'utilisation de bioréacteurs, d'autres procédés propres à chaque secteur d'activité peuvent se révéler problématiques pour la sécurité et la santé des salariés.

Secteur de la santé

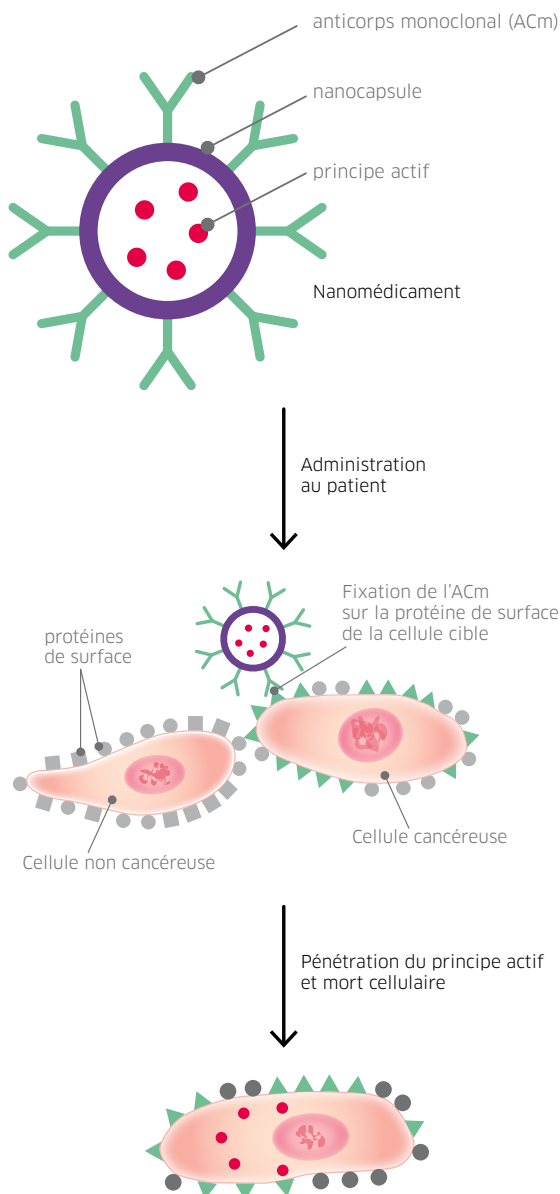
La production de molécules pharmaceutiques par voie biotechnologique représente un marché en pleine croissance, estimé aujourd'hui à 15% du marché des médicaments.

La première molécule thérapeutique produite par un micro-organisme est la pénicilline, sécrétée par la moisissure *Penicillium notatum* et administrée pour la première fois en 1941 aux soldats anglais de la seconde guerre mondiale. La première molécule

thérapeutique issue d'un micro-organisme génétiquement modifié fut l'insuline humaine, utilisée pour traiter les personnes diabétiques, produite par la bactérie *Escherichia coli* à partir de 1983.

Encore actuellement, l'industrie pharmaceutique emploie très souvent la bactérie *Escherichia coli* K 12 et la levure *Saccharomyces cerevisiae*, cultivées en masse dans des bioréacteurs. Ces micro-organismes non pathogènes ne présentent pas de risques biologiques mais il convient d'évaluer les risques liés à leur éventuelle modification génétique.

Parmi les nouvelles molécules thérapeutiques produites par des OGM, la plus grande part (20%) est représentée par les anticorps monoclonaux (ACm). Ces derniers sont utilisés pour diagnostiquer et traiter des pathologies (le plus souvent des can-



↑ FIGURE II Mode d'action des nanomédicaments

ENCADRÉ 1 UNE MOLÉCULE PRODUITE DANS LE LAIT DE CHÈVRE

Des chercheurs ont isolé le gène de l'antithrombine (inhibiteur de la coagulation) chez l'homme et l'ont inséré dans le génome d'un embryon de chèvre. Une fois devenue grande, cette chèvre a produit l'antithrombine humaine dans son lait. Des étapes de purification chimiques « classiques » ont ensuite permis d'isoler la molécule, finalement commercialisée sous forme injectable depuis 2009.

cers). Chaque anticorps a la propriété de se fixer spécifiquement à la surface des cellules et d'inhiber leur prolifération ou de provoquer leur mort. Les ACm sont également employés dans les nanomédicaments. Le principe actif est protégé dans une nanocapsule portant à sa surface des ACm se fixant sur la cellule cible, par exemple une cellule cancéreuse (cf. Figure 2). Ces nanomédicaments permettent une personnalisation des traitements en amenant le principe actif directement vers les cellules cibles du patient. Ce ciblage augmente l'efficacité du principe actif et diminue les effets secondaires en évitant de toucher les cellules saines.

L'arrivée sur le marché de nouveaux ACm soulève la question de l'évaluation des risques pour les personnes manipulant ces produits. Que risquent-elles en cas d'inhalation de lyophilisat d'AC ou de piqûre accidentelle avec des solutés contenant des AC? Il existe peu de données concernant les dangers toxiques, reprotoxiques ou allergisants de ces AC. Toutefois, une évaluation de premier niveau a mis en évidence des effets immunogènes. De plus, expérimentalement, quelques ACm s'avèrent

mutagènes, cancérogènes ou toxiques pour la reproduction. Des mesures de protection du personnel doivent être respectées pour limiter leur exposition.

Secteur industriel

Les applications des biotechnologies dans le secteur industriel sont extrêmement variées. Elles mettent en œuvre différents organismes vivants:

- des chèvres produisant dans leur lait des protéines de soie d'araignées;
- des têtards pour surveiller la pollution des eaux hospitalières en devenant fluorescents au contact de résidus médicamenteux;
- des micro-algues produisant des marqueurs fluorescents, du plastique, des oméga 3, des pigments, des gélifiants, des actifs cosmétiques;
- des bactéries produisant des biosurfactants, des biofloculants, du polyester biodégradable, des bactéries employées en biolixiviation pour dégrader des sulfures et libérer les métaux comme l'or, l'uranium ou le cuivre;
- des plantes dont sont extraits un colorant pour rouges à lèvres ou des molécules revendiquant des actions locales anti-vieillesse, anti-inflammatoire, anti-radicaux libres, ou favorisant la régénération et l'hydratation cutanée.

Ces organismes vivants peuvent être génétiquement modifiés ou tout simplement sélectionnés après de nombreuses générations et croisements judicieusement choisis. De façon générale, les industriels préfèrent travailler avec des organismes non pathogènes, afin de réduire les risques pour le personnel et alléger les confinements. Toutefois, cela reste à vérifier au cas par cas.

Les industries utilisent également des enzymes, pour leur capacité à transformer un substrat donné en produits désirés, que ce soit dans le secteur de la chimie fine ou de la production industrielle (l'enzyme nitrile hydratase pour produire de l'acrylamide, des protéases et lipases dans les lessives pour éliminer les taches). Ces enzymes sont des molécules chimiques, dont le danger s'évalue de la même façon que tout autre produit chimique.

Parmi les nombreuses applications industrielles, deux activités vont fortement se développer dans les prochaines années: la production de biocarburants et la dégradation des déchets par méthanisation.

Les biocarburants de première génération, actuellement sur le marché, sont produits à partir de végétaux au moyen de procédés chimiques ou biologiques. Les biocarburants de seconde génération, en cours de développement, n'utilisent que les parties non comestibles des végétaux (écorce, tiges...). Toutefois, pour éviter la concurrence avec la filière alimentaire, des recherches sont actuellement menées sur des biocarburants de troisième

génération, qui seront produits directement par des bactéries ou des micro-algues dégradant des matières issues des déchets ou des eaux usées. L'usage de procédé biologique nécessite d'identifier le danger de l'organisme vivant et les types d'exposition des salariés.

Les installations de méthanisation des déchets ménagers miment ce qui se déroule dans la panse des ruminants: des bactéries poussant sans oxygène dégradent les matières organiques en produisant du biogaz, mélange de plusieurs gaz tels que le méthane (45 - 80%), le dioxyde de carbone (20-55%), l'azote (<6%), l'hydrogène sulfuré (<1%)... Ce biogaz sert à produire de l'électricité, du chauffage ou du biométhane et les matières non dégradées sont transformées dans des centres de compostage. L'évaluation des risques effectuée dans ces installations montre que le personnel peut être exposé à des risques d'incendie/explosion, ainsi qu'à des risques chimiques et biologiques, qu'il est possible de prévenir.

Secteur agricole/agroalimentaire

Les biotechnologies vertes sont les plus anciennes. Les levures sont en effet utilisées depuis l'Antiquité pour faire du pain, du vin ou de la bière. Les bactéries lactiques et les moisissures sont employées pour fabriquer des fromages. Le recours à ces procédés biologiques nécessite d'identifier le danger de l'organisme utilisé et les modes d'exposition des salariés.

De nos jours, les entreprises produisant des ferments alimentaires effectuent des recherches pour améliorer en permanence les performances de leurs micro-organismes et leur trouver d'autres débouchés. Ainsi, les bactéries lactiques peuvent être conditionnées en générateur d'aérosols et utilisées pour traiter les emballages afin d'optimiser la préservation des crevettes. Les micro-organismes sont également cultivés pour produire de nombreuses enzymes: amylase, lysozyme, protéase...

ENCADRÉ 2

LA LUTTE BIOLOGIQUE

La lutte biologique contre les ravageurs est très ancienne. Les larves de coccinelles sont ainsi utilisées pour éliminer les pucerons, la toxine de la bactérie *Bacillus thuringiensis* est utilisée pour lutter contre les moustiques et autres insectes ravageurs des cultures, des phéromones sexuelles sont dispersées dans des cultures pour perturber les insectes et inhiber leur accouplement. S'il n'existe pas de risques professionnels particuliers liés à l'utilisation de ces organismes, la lutte biologique nécessite néanmoins la parfaite connaissance et le respect des équilibres de la biodiversité, afin de ne pas nuire à l'environnement.



Les biotechnologies vertes sont également les plus médiatisées. Elles sont en effet employées dans le secteur agricole pour développer des plantes génétiquement modifiées, afin d'augmenter la production d'un composé ou leur valeur nutritive, de leur faire produire une nouvelle molécule ou d'améliorer leur aspect décoratif. C'est ainsi qu'il existe du maïs produisant son propre insecticide ou des pommes de terre produisant de l'amidon facilement purifiable. Les animaux comme les poissons (truite, saumon) font aussi l'objet de modifications génétiques afin d'augmenter leur vitesse de croissance et leur taille. Les risques de ces OGM pour l'environnement et l'homme sont évalués, avant tout usage en milieu ouvert et mise sur le marché, par des instances françaises (dont le HCB) et européennes.

Le secteur agricole utilise également les biotechnologies dans les procédés de méthanisation à la ferme, qui dégradent des lisiers de porc ainsi que des déchets de la filière agro-alimentaire. Le biogaz produit est transformé en chauffage et électricité et le digestat solide peut être valorisé en fertilisant naturel ou transformé en compost. Tout comme les installations de méthanisation industrielles évoquées plus haut, ces installations de plus petite taille génèrent des risques d'incendie/explosion ainsi que des risques chimiques et biologiques, nécessitant le respect de certaines mesures de prévention.

Secteur de l'environnement

Les biotechnologies sont employées pour dépolluer le sol, l'eau, l'air ou encore pour faire du compost à partir de déchets verts. Des organismes vivants variés peuvent être employés tels que des lombrics, des plantes ou, le plus souvent, des

micro-organismes. Ces derniers peuvent vivre dans un environnement pollué en se nourrissant du polluant présent qui est alors dégradé.

Parmi les micro-organismes présents dans les eaux usées des stations d'épuration, certains (bactéries, moisissures, virus, parasites) peuvent présenter des risques pour la santé des salariés. Ces micro-organismes se trouvent également dans les boues, sur les surfaces en contact avec l'eau ou les boues, ainsi que dans l'air ambiant sous forme d'aérosols générés, notamment, par des jets d'eau à haute pression... Des mesures collectives et individuelles de prévention des risques biologiques doivent être appliquées de façon à protéger les salariés.

Les biotechnologies sont utilisées en dépollution des sols, secteur dont l'essor est lié au renforcement de la réglementation, à la croissance du marché immobilier et au déficit de terrain en milieu urbain. Les techniques de dépollution biologique sont les plus utilisées (47% des terres traitées). Une analyse des risques de premier niveau montre que le personnel opérant sur ces chantiers peut être exposé à des agents biologiques mais également à des polluants chimiques dont la nature dépend de l'activité de l'entreprise occupant anciennement le site. L'INRS débute une campagne de mesurage afin d'identifier les principaux polluants chimiques et biologiques rencontrés sur ces chantiers de biodépollution des sols. Un certain nombre de mesures de prévention des risques peut d'ores et déjà être appliqué.

Des micro-organismes sont également employés pour produire du compost, en dégradant la partie organique des déchets. Une étude INRS sur les risques chimiques et biologiques dans les plates-formes de compostage a mis en évidence un dégagement important d'ammoniac, dû à l'activité de la biomasse présente.

Une autre étude épidémiologique conduite actuellement par l'INRS, recherche un lien possible entre les problèmes respiratoires observés chez les salariés des centres de compostage et les expositions aux agents biologiques et chimiques.

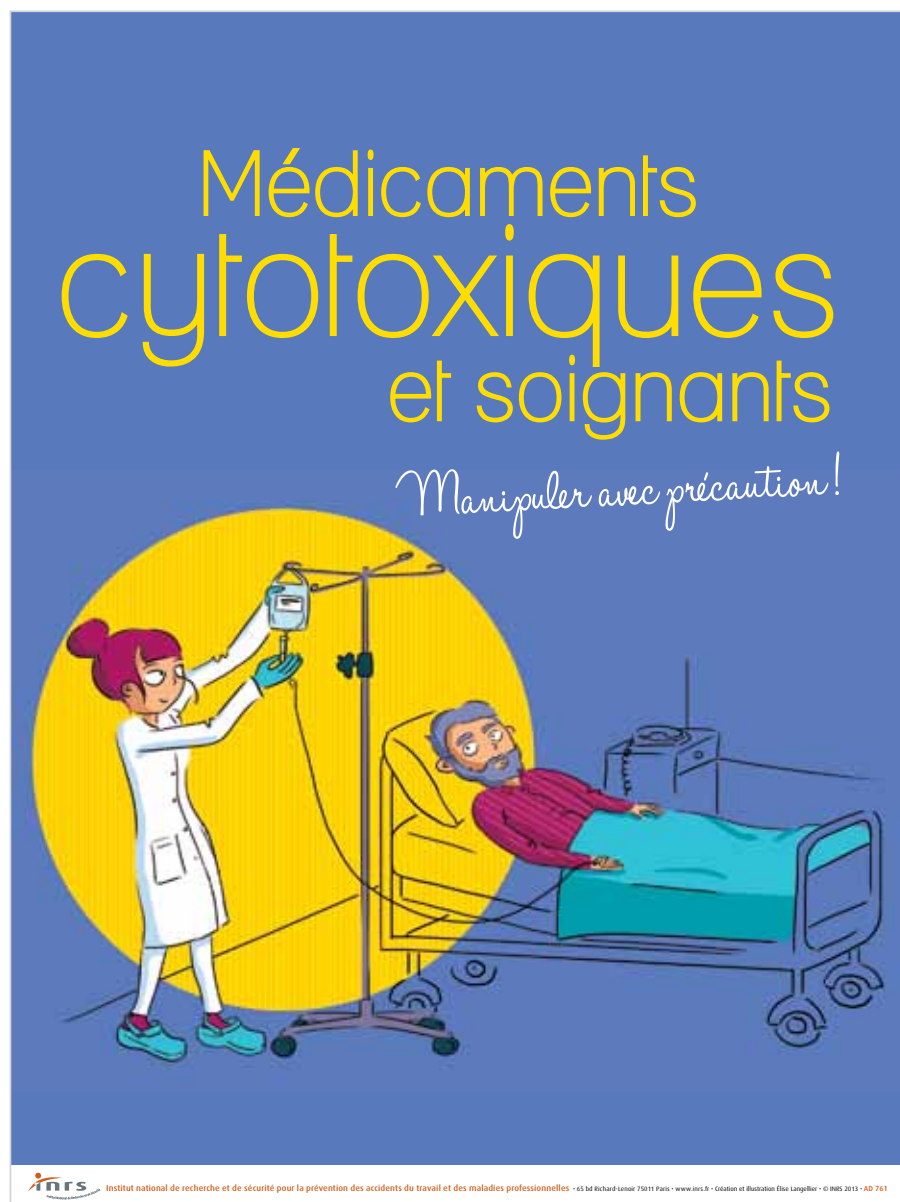
Les biotechnologies sont à l'origine d'applications extrêmement variées, qui se retrouvent dans de nombreux secteurs professionnels. Ces technologies génèrent des risques professionnels déjà connus par ailleurs (biologiques, chimiques...), qui doivent être évités en suivant les démarches de prévention habituelles. Cependant, les biotechnologies génèrent un risque spécifique, lié à la construction ou l'utilisation d'organismes génétiquement modifiés. Dans ce cas, l'évaluation des risques et des mesures prévention, effectuée de façon collégiale (chercheurs, services de prévention), est validée par des instances ministérielles. ●

1. *Génome*: ensemble des gènes d'une cellule portés par une molécule appelée ADN (acide désoxyribonucléique).

POUR EN SAVOIR +

- *Les risques biologiques liés aux techniques de génie génétique en laboratoire*, INRS, ED 6131, 2012.
- *Toxicité professionnelle des anticorps monoclonaux*, INRS, Référence en Santé au Travail, TC 144, 2013.
- *Méthanisation de déchets issus de l'élevage, de l'agriculture et de l'agroalimentaire*, INRS, ED 6153, 2013.
- *Approche des risques chimiques et microbiologiques dans le secteur du compostage*, INRS, Hygiène et sécurité du travail, ND 2336, 2010.
- *Stations d'épuration des eaux usées. Prévention des risques biologiques*, INRS, ED 6152, 2013.
- *Risques biologiques et biodépollution des sols*, INRS, Hygiène et sécurité du travail, ND 2372, 2013.
- *Approche des risques chimiques et microbiologiques dans le secteur du compostage*, INRS, Hygiène et sécurité du travail, ND 2336, 2010.

LA PRÉVENTION S’AFFICHE...



AD 761

Promouvoir la **prévention des risques professionnels** par l'information est l'une des missions de l'INRS, Institut national de recherche et de sécurité. Pour la mener à bien, l'Institut réalise, entre autres supports, des affiches de sensibilisation aux thématiques de santé et sécurité au travail. Son catalogue propose près de **deux cents affiches**.

Comment se les procurer

Les affiches et leur catalogue sont diffusés:

- par les **CARSAT** et les **CGSS** pour les entreprises du régime général et les établissements d'enseignement technique;
- par l'**INRS**, pour tout demandeur:
Rue du Morvan, BP 27, 54501 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex.
Fax: 03 83 50 20 67.

Les voir sur le web

Le catalogue ainsi que les dernières créations sont consultables sur le site INRS: www.inrs.fr