

Les risques chimiques dans la recherche biomédicale

La prévention à l'Inserm

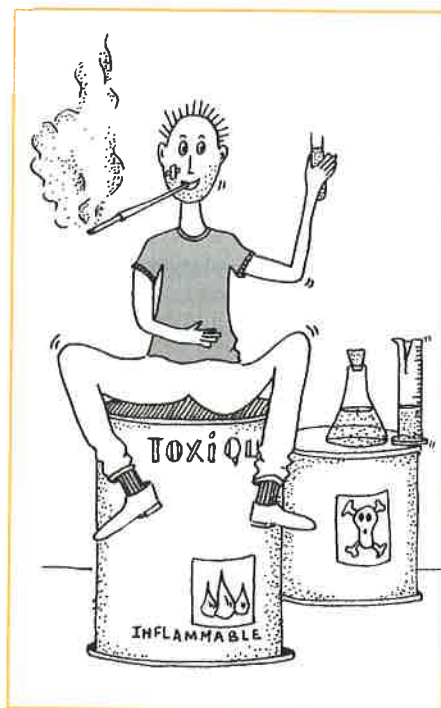
Ivan Muranyi-Kovacs * *Chargé de mission aux risques chimiques*

La deuxième moitié du XX^e siècle a vu un développement prodigieux de la recherche biologique et médicale avec une diversification et un enrichissement extraordinaires des techniques et des moyens mis en œuvre.

Ce développement n'a pas toujours été accompagné de la prudence nécessaire.

Les agents infectieux (risque biologique), autrefois manipulés seulement par des microbiologistes expérimentés, sont utilisés de nos jours par des biologistes moléculaires rarement formés à la manipulation des micro-organismes pathogènes. Les risques d'exposition aux radiations ionisantes se sont également banalisés à outrance. A ces risques, s'ajoutent ceux liés à l'utilisation des produits chimiques variés allant des solvants aux réactifs spécifiques offerts par une chimie fine de plus en plus performante.

En France, l'attention sur les risques professionnels dans les laboratoires de recherche biomédicale s'est cristallisée, il y a quelques années, après l'observation d'une série de tumeurs du cerveau chez des chercheurs travaillant avec des mutagènes nitrosés [1] et d'une série de cas de cancer à l'Institut Pasteur. Leur évaluation épidémiologique a été entreprise en France [2], en Grande-Bretagne



[3] et au niveau international sous l'égide du Circ [4].

Parmi les risques professionnels de la recherche biomédicale, ceux liés aux produits chimiques sont incontestablement réels et importants. A titre d'exemple, à l'Inserm plus de la moitié des maladies professionnelles reconnues au cours des quatre dernières années sont liées à l'utilisation de produits chimiques.

Pour mieux les appréhender et les prévenir, il nous semble utile d'en identifier les spécificités dans la recherche biomédicale.

Risques chimiques dans les laboratoires de biologie

D'une manière générale, par rapport aux laboratoires de chimie, on pourrait penser que les risques sont réduits. En fait, ce sont plutôt les risques d'accidents brutaux (explosions, incendies, projections de produits à hautes températures, intoxications aiguës par inhalation) qui sont diminués.

En effet, les réactifs sont mis en œuvre en petites quantités, souvent à grande dilution et en solution aqueuse à la température du laboratoire ou à 37 °C. De même, on utilise habituellement les solvants organiques en quantités limitées et pratiquement jamais pour des extractions à températures élevées.

Mais ces éléments positifs qui réduisent les risques sont largement compensés par les spécificités qui augmentent les risques :

1.- Le biologiste fait réagir, *in vivo* ou *in vitro*, des produits chimiques ayant une action spécifique ou non sur la matière vivante pour en modifier les structures et/ou le fonctionnement qui sont l'objet de son expérimentation. Il en découle, évidemment, que ces réactifs sont susceptibles de réagir avec son propre organisme, s'ils arrivent à son contact.

L'utilisation d'un réactif chimique pour son action biologique rend souvent problématique un moyen de prévention majeur qui est le remplacement des produits toxiques par des produits qui le sont



"Le biologiste utilise une grande variété de produits chimiques"

moins. Dans la plupart des cas, le substitut efficace garde une toxicité significative. C'est le cas par exemple pour l'inhibition des protéases, du remplacement du diisopropyl fluorophosphate (DIFP) par le phénylméthanesulfonyl fluorure (PMSF) cent fois moins neurotoxique mais qui est néanmoins toxique et corrosif. C'est également le cas pour le remplacement, heureusement généralisé, de la benzidine par la 3,3'-diaminobenzidine qui est encore cancérigène chez l'animal et mutagène dans le test d'Ames.

Le 3,3',5,5'-tétraméthylbenzidine qui, lui, n'est plus cancérigène, ne peut remplacer le DAB que dans quelques techniques bien particulières.

2 - Faute d'une formation suffisante en chimie, et souvent sans notion de toxicologie, le biologiste utilise une extrême diversité de produits chimiques, en les considérant comme simples outils sans s'attarder à s'informer sur leurs caractéristiques chimiques ou leur toxicité. De plus, tous les ans de nombreux réactifs nouveaux sont proposés et souvent sans étude toxicologique préalable.

3 - L'utilisation de petites quantités de nombreux réactifs biochimiques coûteux, qui souvent se conservent mal en dilution, conduit à la multiplication des pesées qui sont l'étape expérimentale à risque par excellence.

4 - Si les risques d'explosion ou d'incendie sont notablement réduits par l'emploi des solvants en quantités limitées et à la

température du laboratoire, en revanche, les risques d'intoxication sont accentués du fait de leur manipulation trop fréquente sans captage à la source, *en particulier hors sorbonnes adaptées*. De plus des risques d'absorption transcutanée sont fréquents : à titre d'exemple combien de millions de lames histologiques ont été nettoyées à la main à l'aide de chiffons ou papier filtre imbibés de toluène.

Même sans de telles pratiques imprudentes, les risques d'intoxication par inhalation des solvants sont réels. Dans une étude récente réalisée dans des unités Inserm [5], on a pu observer des effets neurotoxiques décelables par des tests neuropsychologiques chez les personnes exposées aux solvants, à faibles doses répétitives et irrégulières dans le temps, lors de manipulations courantes.

5 - La manipulation sans précaution suffisante des solvants, mais aussi de produits très divers tels que des fixateurs (glutaraldéhyde, ...), des résines, des colorants, etc. peut induire des réactions allergiques cutanées ou respiratoires, qui sont des affections relativement fréquentes en laboratoire.

6 - La manipulation courante, quelquefois quotidienne, de génotoxiques (mutagènes et cancérigènes) conduit à la banalisation du risque qui, s'ajoutant à "l'érosion des techniques" peut amener les expérimentateurs à négliger les mesures de prévention et créer de réelles situations de danger.

7 - Aux risques chimiques s'ajoutent, dans la recherche biomédicale, les risques biologiques (virus, Organismes Génétiquement Modifiés (OGM), prion ...) et ceux liés à la manipulation de la radioactivité.

Les informations sur les synergies possibles entre ces trois types de risques sont encore très pauvres, mais il est raisonnable de considérer que, pour le moins, ils s'additionnent et doivent être strictement limités chacun à leur minimum possible.

La prévention de chaque type de risque, pris séparément, est généralement simple, mais leur conjonction peut poser des problèmes complexes.

Pour la gestion des déchets, la règle générale est d'éliminer d'abord le risque infectieux puis de traiter ou non le risque chimique, en concertation avec l'Andra responsable de l'enlèvement des déchets radioactifs, et seulement si l'on est assuré de ne pas provoquer une réaction brutale ou un dégagement gazeux.

Prévention des risques chimiques à l'Inserm

L'organisation de la prévention des risques professionnels est conditionnée par les spécificités décrites ci-dessus et les structures de l'organisme qui ont conduit à définir une politique adaptée.

Structures de l'Inserm

L'Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) est caractérisé par une implantation géographique dispersée de ses 250 unités de recherche sur l'ensemble du territoire national, comme dans la région parisienne où se situe la moitié de son potentiel.

Les unités sont soit implantées dans des bâtiments Inserm (moins de la moitié), soit hébergées par des universités, des hôpitaux ou autres organismes. Sous la responsabilité de leur directeur, elles bénéficient d'une grande autonomie dans leur fonctionnement interne.

L'Inserm est un organisme d'accueil : le nombre de ces 4 800 agents statutaires est plus que doublé par les scientifiques non rémunérés par l'Inserm, parmi lesquels une population temporaire comprenant en particulier les thésards (plus de 650), un millier de DEA ou assimilés mais également les postdoc et plus de 300 boursiers étrangers.

Dans les unités

La prévention des risques professionnels est de la responsabilité des directeurs, la mise en œuvre est assurée par les correspondants d'hygiène et sécurité qui sont nommés par le directeur général sur proposition du conseil de l'unité.

Les Administrateurs Délégués Régionaux (ADR), représentants locaux du directeur général, veillent à l'application de la réglementation et des instructions internes à l'organisme.

Les dix ingénieurs "hygiène et sécurité" régionaux et inter-régionaux apportent leurs conseils et leurs compétences techniques aux unités et animent au niveau local, sous l'égide des ADR auxquels ils sont rattachés, la mise en œuvre de la politique nationale de prévention. Par une spécialisation dans des domaines complémentaires, ils participent à la création d'un véritable pôle national de compétence et d'ingénierie de conception dans le champ de la prévention. Ils participent à l'information par la rédaction de documents, ainsi qu'à la formation.

Au niveau national

L'inspecteur en hygiène et sécurité contrôle le respect de la réglementation.

Le responsable (Jean Gony) du Bureau de Prévention des Risques Professionnels (BPRP), chargé de mettre en œuvre la politique nationale de prévention, anime l'équipe des ingénieurs HS, assure la concertation avec la médecine de prévention.

Le chargé de mission aux risques chimiques et le chargé de mission aux risques biologiques sont également rattachés aux BPRP. La fonction de chargé de mission aux risques chimiques a été créée en 1987 par le directeur général dans le cadre de la politique d'amélioration de la prévention des risques professionnels, qu'il a défini en 1986. Cette création répondait au besoin, exprimé par l'ensemble des préventeurs, d'une source d'information centralisée sur les risques liés aux produits chimiques manipulés. Elle a été suivie de peu par l'installation du chargé de mission aux risques biologiques.

C'est une originalité des structures de prévention de l'Inserm. Il s'agit de chercheurs qui ont pour mission de sensibiliser le personnel de l'institut aux risques et d'apporter aux préventeurs (ingénieurs, médecins, ...) et à l'ensemble de la communauté

scientifique des informations sur les risques et les moyens de prévention. Ils participent dans leur domaine à la définition des contenus et à l'animation des actions de formation. Ils peuvent également susciter des mises au point techniques et des recherches relatives à la prévention.

Prévention des risques chimiques**La formation**

Le point de départ de toute action de prévention est la formation. Nous avons considéré que la priorité était de sensibiliser et initier à la prévention tous ceux qui arrivent dans nos laboratoires, qu'ils soient étudiants, thésards, stagiaires ou des agents recrutés.

A leur arrivée dans le laboratoire, ils reçoivent au cours d'un entretien avec le correspondant HS de l'unité la plaquette "*Suivez le guide - Prévention*" qui comprend un dossier particulier par type de risque. Celui qui concerne les risques chimiques comprend six pages, il décrit les groupes de produits dangereux (corrosifs, irritants, solvants, génotoxiques, etc.) et les règles essentielles de la prévention.

Une traduction anglaise a récemment été éditée à l'intention de nos stagiaires étrangers.

Le stage d'initiation

En début d'année universitaire, des stages de deux jours sont organisés localement, au niveau des ADR, par les ingénieurs HS. Tous les nouveaux entrants des unités rattachées à l'ADR sont convoqués et leur présence est contrôlée. Les risques chimiques représentent le quart du programme. L'édition et la diffusion nationale du cours rédigé par le chargé de mission assure l'homogénéité de la formation, dispensée par de nombreux intervenants.

L'EAO risque chimique

L'Inserm, en collaboration avec le CEA, le CNRS, l'INRA, l'INRS et l'institut Pasteur, a participé à la conception d'un didacticiel d'Enseignement Assisté par Ordinateur (EAO) sur le risque chimique. L'objectif de cet EAO est d'apprendre à analyser les risques lors de la manipulation des produits chimiques et à choisir les moyens de prévention et de protection adaptés. Cet outil de formation peut être utilisé par les personnels déjà en place et

par les nouveaux entrants ou les stagiaires qui, pour des raisons de date, ne peuvent pas assister au stage annuel d'initiation à la prévention.

A ce jour, il a été implanté dans une cinquantaine d'unités, dans le cadre d'une stratégie de formation active. Le didacticiel est placé sous la responsabilité des correspondants HS auxquels il est remis à la fin d'un stage de formation interactif.

Ces stages, animés par les ingénieurs HS et le chargé de mission aux risques chimiques, ont permis de consolider la formation générale des correspondants sur les risques chimiques.

L'information

L'information générale sur les risques chimiques est diffusée à l'ensemble du personnel grâce à la rubrique permanente du journal interne de l'organisme "*Inserm Actualités*", éditée à 15000 exemplaires.

Des fiches d'information sur les produits manipulés sont élaborées par le chargé de mission et soumises à un comité de lecture composé d'une vingtaine de scientifiques. Les vingt-cinq premières "*fiches produits Inserm*" ont été éditées sous forme de dossier *Prévention* (n° 4, sept. 1990) et diffusées à 1500 exemplaires.

La diffusion a largement dépassé le cadre de l'Inserm puisqu'elle comprend le CNRS, l'Inra, l'institut Pasteur et certaines universités et hôpitaux qui en ont fait la demande.

Des fiches techniques de recommandation de bonnes pratiques de laboratoires sont également diffusées aux ingénieurs HS qui les transmettent aux correspondants des unités concernées.

Enfin, le chargé de mission est à la disposition des préventeurs et des personnels pour répondre à toutes demandes d'informations ou de conseils sur la manipulation des produits chimiques.

L'évaluation des risques

Au plan local, l'évaluation des risques est réalisée de manière générale par le correspondant HS de l'unité avec le soutien de l'ingénieur HS régional. L'évaluation technique de l'état des moyens de protection collectifs a abouti, en 1989, à la mise en place d'un plan pluriannuel de "*réfection des sorbonnes*" pour lequel un budget national de 9 MF a été affecté. Ce plan, rééchelonné suite aux restrictions de crédits, est en cours.

En liaison avec ce plan pour l'amélioration des moyens de protection collectifs une étude comparée des effets neurotoxiques des solvants organiques [5] a été menée dans deux bâtiments Inserm, avant et après la remise en conformité des sorbonnes. Les résultats de cette étude ont montré une amélioration globale des performances aux tests neuropsychologiques après les travaux.

Au plan national, l'évaluation des risques chimiques est menée par le service de médecine de prévention, dans le cadre de l'évaluation de l'ensemble des risques professionnels, par l'exploitation statistique des fiches individuelles d'exposition remplies par les agents et remises à leur médecin de prévention.

L'exploitation de ces données permet d'évaluer la fréquence et la cartographie des expositions aux produits chimiques à risques et d'orienter l'action des préventeurs.

Conclusion

L'organisation de la prévention des risques chimiques à l'Inserm est adaptée à la nature du travail scientifique et à nos structures.

Les professionnels de la prévention organisent la formation et assurent la diffusion des informations sur les risques et les moyens de prévention. Ils contribuent par leurs conseils et leurs compétences techniques à résoudre les problèmes posés. Ils peuvent intervenir directement dans des actions concertées comme l'organisation de l'élimination des déchets ou la mise en conformité des moyens de protection collectifs. Par la synthèse des expériences acquises sur le terrain, ils participent à l'évaluation des risques et peuvent proposer les objectifs nouveaux d'une politique de prévention.

De nouveaux progrès seront possibles si toute la communauté prend conscience

que les véritables acteurs de la prévention sur le terrain doivent être les personnels dans leur ensemble. Les animateurs de cette action quotidienne sont les correspondants HS des unités, placés sous la responsabilité des directeurs qui doivent soutenir leur action et veiller au respect de la réglementation.

RÉFÉRENCES

- [1] Pleven ., Falcy M, Audran R, Philbert M, Efthymiou ML *J. Toxicol. Med.* **1984**, 4, 249,
- [2] Cordier S *Lancet*, **1990**, 1, 1097
- [3] Carpentier L, Beral V, Roman E, Swerdlow AJ, Davies G Cancer in laboratory workers. Report on feasibility study, IARC, Lyon, **1989**
- [4] Sasco A J International study of cancer risk in biology research laboratory workers. *Lancet*, **1991**, 1, 1080.
- [5] A Brun et J. Simons Etude des effets neurotoxiques des solvants organiques, *Inserm Actualités*, mars **1993**, n° 114.



CENTRE NATIONAL
DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

CNRSFormation

au service de l'Entreprise

du 10 au 14 janvier 1994 à TALENCE (33)

**Formation aux spectrométries infrarouge
par transformée de Fourier et Raman**

du 17 au 21 janvier et du 7 au 10 février 94 à LYON (69)

**Formation de la Personne Compétente à la radioprotection
Option IIA : sources scellées - Stage agréé**

du 17 au 21 janvier et du 14 au 17 mars 94 à LYON (69)

**Formation de la Personne Compétente à la radioprotection
Option IIB : sources non-scellées - Stage agréé**

du 21 au 25 mars 1994 à ORSAY (91)

**Initiation aux méthodes de spectroscopie laser :
applications à la chimie et à la biologie**

Catalogue, programmes et inscriptions :

CNRSFormation

1 place Aristide Briand - 92195 MEUDON Cedex - FRANCE

Téléphone : (33-1) 45 07 56 72 - Télécopie : (33-1) 45 07 59 00