

Congrès

LES BIOTECHNOLOGIES. QUELS SECTEURS ? QUELS RISQUES ? QUELLE PRÉVENTION ?

Paris / à distance, 13 octobre 2020

Compte-rendu de la « Journée technique » organisée par l'INRS.

AÏDA
BOUGHAMMOURA,
MYRIAM
BOUSLAMA,
CHRISTINE
DAVID
INRS,
département
Expertise
et conseil
technique

Le 13 octobre 2020, l'INRS a organisé une « Journée technique » sur les biotechnologies. Compte tenu du contexte sanitaire, l'événement initialement prévu en présentiel a été adapté, avec une douzaine d'interventions retransmises en ligne aux 250 participants et des temps d'échanges maintenus *via* un « tchat ». Cette journée, programmée avant la crise de la Covid-19, a fait écho à l'actualité avec une course contre la montre des entreprises de biotechnologies dans le monde pour développer des tests et des vaccins afin de lutter contre la Covid-19. Toutefois, les biotechnologies ne se cantonnent pas à la santé, mais se rencontrent dans de nombreux secteurs professionnels. L'objectif de cette journée était de dresser le panorama des secteurs concernés, de décrire les procédés biotechnologiques et leurs spécificités, en vue de mieux appréhender les risques professionnels, la démarche d'évaluation et les mesures de prévention mises en œuvre.

BIOTECHNOLOGY. WHAT SECTORS? WHAT RISKS? WHAT PREVENTION? -

On 13 October 2020, INRS held a technical day on biotechnology. Given the health context, the initially scheduled in-person event was adapted, with about a dozen presentations being webcast to 250 participants and a discussion session being held via a chat. This day, scheduled prior to the Covid-19 crisis, echoed current events with a race against time between biotechnology companies throughout the world to develop tests and vaccines to fight against the Covid-19 crisis. However, biotechnology is not limited to health, and concerns many professional sectors. The goal of this technical day was to highlight the sectors concerned, describe the biotechnological processes and their particularities, in order to better understand the occupational risks, the assessment approach and the prevention measures implemented.

Contexte et réglementation

Christine David (INRS) a défini les biotechnologies comme des technologies exploitant les propriétés des organismes vivants ou leurs composés (pigments, enzymes...) pour produire ou dégrader des molécules. Ces organismes peuvent être employés pour leurs propriétés naturelles ou être génétiquement modifiés. Les biotechnologies sont exploitées dans les sec-

teurs de la santé (plus grande utilisatrice en France), l'agriculture/l'agroalimentaire, l'environnement et l'industrie chimique (chimie fine, cosmétologie...). Procédés d'avenir, les biotechnologies nécessitent que tous les utilisateurs soient informés de la démarche d'évaluation et de prévention des risques spécifiques, notamment ceux liés à la construction d'organismes génétiquement modifiés (OGM) et





© Claude Almodovar pour l'INRS/2016

Laboratoire de biotechnologie.

à la culture en masse de cellules dans des bioréacteurs. Il convient de s'appuyer sur le code du travail qui classe les agents biologiques en quatre groupes en fonction de l'importance de leur risque infectieux (art. R 4421-3 du Code du travail), ce qui définit ensuite le niveau de confinement (de 1 à 4) des salles techniques dans lesquelles ils sont manipulés.

Les OGM sont également classés en quatre groupes selon leurs risques croissants (art. D 532-2 du Code de l'environnement) et manipulés dans des salles dont les exigences de confinement (de C1 à C4) augmentent avec les risques.

La fabrication et l'usage d'OGM en milieu confiné se fait sous le contrôle du ministère en charge de l'enseignement supérieur et de la recherche qui s'appuie sur les avis du Haut conseil des biotechnologies (HCB), a ensuite expliqué le Pr **Jean-Christophe Pagès** (Comité scientifique du HCB). Toute entreprise ayant l'intention d'utiliser un OGM doit compléter un dossier sur l'application DUO (déclaration d'utilisation d'organismes génétiquement modifiés) du site du ministère. Ce dossier fournit des informations sur les risques et les mesures de prévention à chaque étape de la construction d'un OGM, en tenant compte de chaque élément qui le constitue (cellule donneuse et receveuse, insert, vecteur). Selon le groupe de risque de l'OGM, l'entreprise remplit soit une demande d'agrément (OGM des groupes II, III et IV) soit une déclaration d'utilisation (pour les OGM de groupe I, voire II si le laboratoire dispose déjà d'un agrément). Les experts du HCB évaluent les dossiers et donnent leurs avis au ministère de l'Enseignement supérieur,

de la Recherche et de l'Innovation qui accorde ou non les agréments.

Laboratoires de recherche et développement en biotechnologie

Émilie Lefèvre (Commissariat à l'énergie atomique, CEA) a illustré les risques associés à un dispositif de laboratoire automatisé (GM3), permettant de cultiver en continu des bactéries en suspension, tout en les soumettant à des régimes de culture sélectifs. Il s'agit d'un ensemble de bioréacteurs réalisant des cultures de micro-organismes en parallèle pour des études d'évolution dirigée¹. L'analyse des risques biologiques et chimiques a mis en évidence l'utilisation de bactéries non pathogènes sauvages, d'OGM de groupe I et de soude 5M pour inactiver les bactéries. Différentes mesures de prévention supplémentaires ont été prises, comme : travailler dans une salle technique de niveau de confinement 2, porter des équipements de protection individuelle (EPI), inactiver chimiquement les déchets OGM, installer des douches de sécurité, des bacs de rétention et utiliser des produits neutralisants. La difficulté pour le préventeur a été d'appréhender les autres risques, notamment les troubles musculo-squelettiques (TMS) liés à la manutention de contenants de milieux et de soude. Des mesures ont été prises pour y remédier, telles que l'adaptation des conditionnements, l'utilisation d'une table élévatrice et d'une paillasse surbaissée.

Le lien préventeur/chercheur est capital pour la maîtrise des risques qui sont évolutifs en laboratoire de recherche. Le préventeur doit être attentif et réactif pour aider les chercheurs sur leurs nouveaux projets, conserver leur confiance et les faire adhérer à la démarche de prévention pour obtenir une bonne observance des consignes de sécurité.

Jean Baudry (École supérieure de physique et de chimie industrielles, ESPCI) a partagé son expérience en laboratoire de recherche académique et en start-up de biotechnologies. En laboratoire de recherche, l'environnement est changeant, plusieurs risques (biologique, chimique, électrique, laser) sont généralement associés aux expérimentations, mais le personnel est très qualifié et il y a un soutien très fort de ses structures d'affiliation. À l'inverse, une start-up peut « concentrer » les facteurs de risque, parmi lesquels le niveau technologique élevé, la croissance très rapide, le développement de produits potentiellement à risques et la montée en volume (passage d'une échelle de recherche et développement à la production). Des mesures de prévention ont été mises en place grâce à la réflexion autour du document unique d'évaluation des risques (DUER), à l'accès aux ressources de l'INRS et à la formation en amont. L'incubation dans les locaux de l'ESPCI ou dans des incubateurs dédiés

permet une transition plus douce entre le laboratoire et l'autonomie complète. Les grands groupes industriels externalisent la R&D dans des petites structures telles que les start-ups, ce qui leur permet d'externaliser les risques scientifiques et financiers. Il faut être attentif à ne pas externaliser également les risques liés à la sécurité des personnels.

Marion Pasquier (Total) a présenté les activités de recherche en matière de production de biocarburants. Deux procédés biotechnologiques sont utilisés : la fermentation de sucres issus de plantes par des levures OGM et la production de molécules d'intérêt par des micro-algues. Le groupe Total a une grande expérience de gestion des risques, avec un cadre de référence « Maestro » (pour : *Management and Expectations Standards Toward Robust Operations*) intégrant la sécurité, la sûreté, la santé et l'environnement. Pour les laboratoires, un plan de biosécurité passe en revue l'ensemble des risques professionnels et les mesures de prévention. Les risques biologiques identifiés sont liés à l'utilisation de micro-organismes OGM pour la fermentation des sucres. Ces risques liés aux OGM sont évalués une fois par an par un comité externe d'experts. La production à grande échelle est réalisée en laboratoires de niveau de confinement 1.

Biotechnologies de la santé

Christelle Chaudron-Monier (Biomérieux) a expliqué comment la prévention des risques a pu être intégrée dans la mise en place très rapide de nouvelles chaînes de production de tests automatisés, permettant la détection d'anticorps anti-SARS-CoV-2. Leur fabrication requiert la modification génétique et la culture de bactéries et de cellules animales, et la purification de la protéine recombinante du virus SARS-CoV-2. Les risques ont été évalués pour chacune de ces étapes. Il apparaît que le risque de contamination par le virus lors de la manipulation d'un tube de plasma ou de sérum est très faible étant donné sa moindre présence dans ces liquides. Toutefois, les manipulations générant des aérosols sont effectuées sous poste de sécurité microbiologique (PSM) II, ce qui s'accompagne d'autres mesures comme le port d'EPI (gants, lunettes...), l'hygiène des mains, la décontamination des surfaces, sans oublier les autres dispositions concernant les risques chimiques, d'anoxie et de TMS.

Nathalie Holmes (Sanofi) a montré comment le site de Vitry-sur-Seine, produisant à l'origine des médicaments par voie chimique, s'est reconverti dans les biotechnologies pour produire des médicaments innovants : des anticorps monoclonaux. Une nouvelle expertise scientifique a été nécessaire pour évaluer et prévenir les risques de ce procédé comportant de nombreuses étapes : ensemencement, culture cellu-

laire en bioréacteur, récolte et purification. Les agents de production, formés aux biotechnologies, ont vu leurs conditions de travail évoluer (avec davantage de travail sur écran), les risques devenir moins visibles (confinement en bioréacteur) et différents : anoxie, équipements sous pression, brûlure, Atex², toxicité des anticorps/nanoparticules.

Biotechnologies dans l'agroalimentaire

Diane Bausson (Biospringer) a présenté les risques et mesures de prévention dans la production de levures et d'arômes alimentaires. La fermentation démarre en laboratoire pour se terminer dans des bioréacteurs d'environ 200 m³. Les risques professionnels sont inhérents à une industrie agroalimentaire. La levure étant un agent biologique non pathogène, les risques biologiques ne sont pas liés à celle-ci, mais à l'utilisation de tours aéroréfrigérantes (TAR) potentiellement contaminées par des légionelles, ainsi qu'au contrôle qualité du produit. La mise en place de pare-gouttelettes, d'un protocole d'entretien, d'analyses de l'eau, la formation du personnel et le traitement de l'eau permettent de limiter le développement de légionelles dans les TAR. Les analyses liées au contrôle qualité sont réalisées sous PSM dans des salles techniques dédiées.

Corinne Daffix (Carsat Auvergne) a présenté les risques encourus par les salariés exposés aux bioaérosols lors de la fabrication de saucisson. La fleur de saucisson est différente suivant le type de produit fabriqué. L'exposition à des bioaérosols peut provoquer des pneumopathies d'hypersensibilité, des rhinites et de l'asthme. Des réactions cutanées et ophtalmiques peuvent se manifester par contact. Les étapes les plus exposantes sont celles du brossage et du conditionnement (avec une apparition de pneumopathie d'hypersensibilité à partir de 106 UFC/m³)³. Malgré l'absence de valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP), des actions de prévention peuvent être mises en place : utilisation d'une fleur moins émissive, captage à la source aux postes les plus émissifs, amélioration de la ventilation, vérification de l'étanchéité entre les ateliers, suppression du balayage à sec et de l'utilisation de la soufflette pour le nettoyage des postes, nettoyage régulier des surfaces (par une lingette imbibée de détergent), automatisation de certaines opérations, trempage des rosettes avant l'épluchage.

Biotechnologies dans l'environnement

Patricia Dirrenberger (INRS) et **Sébastien Triopon** (Carsat des Hauts-de-France) ont présenté une étude menée par l'INRS visant à mesurer les bioaérosols et l'ammoniac dans l'atmosphère de travail de six unités de méthanisation-compostage d'ordures ménagères. Ces mesures permettent de déterminer les zones les plus émissives et de suivre en temps



réel les niveaux d'exposition. Des expositions à l'ammoniac au-delà de la VLEP ont été constatées dans certains ateliers presse, notamment lors d'un bourrage, ou dans des halls de compostage. Les niveaux de bactéries mésophiles et thermophiles étaient importants notamment en zone compostage.

Le retour d'expérience mené par la Carsat sur un site a permis d'identifier d'autres sources d'exposition, dans la zone de réception (mise en suspension des matières déchargées et dispersion des polluants par un système de ventilation inadapté), dans le bâtiment de méthanisation (matières tombées au sol ou en circulation sur des convoyeurs, fuites dues à des joints dégradés), dans les cabines pressurisées des engins (portes laissées ouvertes), mais également dans les locaux sociaux.

Les axes d'amélioration ont porté sur le système de ventilation, le captage à la source, la maintenance des équipements pour éviter les fuites, le nettoyage régulier en évitant une remise en suspension, l'application de règles d'hygiène et l'information des salariés. L'accompagnement des services de prévention apporte un soutien important pour l'entreprise dans sa démarche d'amélioration des conditions de travail.

Jérémy Leplat (Biogénie) a présenté les techniques de biodépollution des sols. L'une d'elles consiste à regrouper les sols dans des biopiles, pour permettre aux bactéries de dégrader des polluants organiques par voie aérobie. Les bactéries endogènes peuvent être biostimulées (mises dans les conditions optimales pour leur croissance) ou bioaugmentées (culture et ensemencement de bactéries exogènes), pour traiter certains composés tels que les hydrocarbures. En condition anaérobie, des bactéries spécifiques peuvent traiter des composés chlorés. Les risques sont essentiellement liés aux polluants dans les sols (l'histoire du site donne une idée des produits utilisés et potentiellement présents dans les sols), aux produits utilisés (ammoniac, peroxyde d'hydrogène...) et aux opérations de chantier. La présence de bactéries pathogènes est rare. Les autres risques biologiques concernent la présence de nuisibles et d'insectes. Le DUER permet d'évaluer les risques sur chaque chantier et de proposer des mesures de protection collective pour le personnel et les personnes à proximité (zonage, protection des fouilles,

barrière, bâchage, tente, brumisateurs) et de protection individuelle.

Prospective et conclusion

Chloé Evans (France Biotech) a présenté l'état de santé économique des entreprises de biotechnologies françaises. Plus de 50 % d'entre elles sont de très petites entreprises de moins de 10 salariés, alors que celles de plus de 100 salariés ne représentent que 5 %. Il y a en France une forte dynamique de création d'entreprises (deuxième derrière l'Allemagne et devant les États-Unis), grandes utilisatrices de technologies de rupture (robotique, intelligence artificielle, réalité virtuelle...).

Les entreprises de biotechnologies de la santé, deviennent plus matures et s'internationalisent, notamment grâce à la R&D (premier poste de dépense et 44 % des effectifs), à l'origine de brevets débouchant sur des applications touchant les besoins médicaux non satisfaits : le vieillissement de la population, les maladies chroniques, les maladies infectieuses émergentes, la résistance aux antibiotiques. D'ici à 2030, les biotechnologies françaises de la santé pourraient générer plus de 130 000 emplois et 40 milliards d'euros de chiffre d'affaires.

Cette journée a mis en évidence l'extrême diversité des applications biotechnologiques, a souligné **Séverine Brunet** (INRS). Les entreprises peuvent mettre en œuvre des procédés manuels artisanaux, aussi bien que des technologies de pointe entièrement automatisées. L'effervescence des start-up assure des innovations permanentes.

Le point commun à toutes ces entreprises est l'usage d'organismes vivants, dont il convient d'évaluer les risques, qui s'avèrent souvent réduits du fait de l'utilisation d'organismes non pathogènes. Toutefois, d'autres risques professionnels subsistent : chimiques, bruit, TMS..., sans oublier les risques psychosociaux liés au stress, particulièrement présent dans les plus petites structures (start-up, etc. : manque de personnel, de temps...) ou aux reconversions d'entreprises vers les biotechnologies.

La démarche d'évaluation des risques professionnels permet de guider et prioriser les mesures de prévention adaptées à chaque entreprise et chaque situation de travail. La rédaction du DUER permet d'ordonner les idées pour mettre en place le plan d'action. Les acteurs de la prévention (Carsat, Cramif, Services de santé au travail) ont toute légitimité pour accompagner les entreprises de biotechnologies dans le déploiement des démarches de prévention de tous les risques, en s'appuyant sur les ressources mises à disposition sur le site de l'INRS. ●

1. Procédé mimant l'évolution naturelle de façon accélérée et visant à améliorer, ou modifier, les propriétés d'une macromolécule (acide nucléique ou protéine).

2. Atex : Atmosphère explosive. Voir : www.inrs.fr/risques/explosion/ce-qu-il-faut-retenir.html.

3. UFC : Unité formant colonie.

POUR EN SAVOIR +

• Vidéos des interventions de la Journée technique de l'INRS.

Accessibles sur : [www.youtube.com/playlist?](http://www.youtube.com/playlist?list=PLqIw8IH6G3tOVL8foKUI_AOx0aeMDs3Wh)

[list=PLqIw8IH6G3tOVL8foKUI_AOx0aeMDs3Wh](http://www.youtube.com/playlist?list=PLqIw8IH6G3tOVL8foKUI_AOx0aeMDs3Wh).

• Dossier INRS Web – *Biotechnologies : des mesures de prévention adaptées à chaque application*. Accessible sur : www.inrs.fr.