



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Rapport à
madame la ministre de l'enseignement supérieur,
de la recherche et de l'innovation
monsieur le ministre de l'agriculture et de l'alimentation

Mission d'expertise de la sécurité dans les laboratoires de recherche sur les prions infectieux

IGÉSR n° 2020-123 – CGAAER n° 19081 - septembre 2020

IGÉSR

INSPECTION GÉNÉRALE
DE L'ÉDUCATION, DU SPORT
ET DE LA RECHERCHE

CGAAER

CONSEIL GÉNÉRAL
DE L'ALIMENTATION
DE L'AGRICULTURE
ET DES ESPACES RURAUX

Mission d'expertise de la sécurité dans les laboratoires de recherche sur les prions infectieux

Septembre 2020

**Laurent BONNEAU
Olivier LAPÔTRE**

Inspecteurs généraux de santé publique vétérinaire

*Avec la contribution sur la première moitié de
la mission de Claire GAUDOT, inspectrice
générale de santé publique vétérinaire*

**Ariane AZÉMA
Anne-Marie ROMULUS**

*Inspectrices générales de l'éducation,
du sport et de la recherche*

Laure VILLARROYA-GIRARD

*Inspectrice santé et sécurité au travail
de l'enseignement supérieur et de la recherche*

SOMMAIRE

Avertissement.....	1
Synthèse	1
Introduction : objet, enjeux, périmètre et déroulé de la mission.....	3
1. L'identification des équipes de recherche concernées	5
2. Le cadre réglementaire de sécurité et de prévention applicable aux laboratoires de recherche travaillant sur des prions infectieux et ses limites.....	6
2.1. Un cadre réglementaire applicable en fonction d'une évaluation fine des risques	6
2.1.1. <i>Rappel des dispositions générales en matière de sécurité au travail.....</i>	<i>7</i>
2.1.2. <i>Les dispositions spécifiques liées au risque biologique propre aux prions</i>	<i>7</i>
2.1.3. <i>Les dispositions relatives aux déchets et effluents en matière d'ATNC.....</i>	<i>9</i>
2.2. L'obligation de tendre vers le zéro accident de contamination.....	10
2.3. L'absence de « doctrine » et de suivi administratifs pour les ATNC	10
2.3.1. <i>L'absence d'instructions réglementaires.....</i>	<i>10</i>
2.3.2. <i>L'absence de recensement systématique des laboratoires</i>	<i>11</i>
2.3.3. <i>L'absence de document de référence complet et actualisé</i>	<i>12</i>
2.4. La réglementation applicable aux protéines prion-like : un risque à signaler	12
3. Contextes et enjeux scientifiques des laboratoires prions impactant les enjeux de sécurité..	13
3.1. Des équipes aux axes de recherche distincts mais avec une même culture de la dangerosité propre aux prions	13
3.2. Des équipes aux modalités de travail et activités expérimentales très diverses.....	13
3.2.1. <i>La taille des équipes et les locaux utilisés</i>	<i>13</i>
3.2.2. <i>Les matériaux biologiques manipulés</i>	<i>14</i>
3.2.3. <i>Les expérimentations pratiquées</i>	<i>14</i>
3.3. Des incertitudes scientifiques ayant un impact sur la prévention et la sécurité	14
3.3.1. <i>La dangerosité des souches.....</i>	<i>14</i>
3.3.2. <i>Les voies de contamination, les voies de dissémination et la dose infectante</i>	<i>15</i>
3.3.3. <i>Les procédés de décontamination.....</i>	<i>15</i>
4. Une accidentologie très faible mais peu suivie dans la durée	16
4.1. Des accidents peu nombreux	16
4.2. Un suivi médical parfois lacunaire lié au contexte général de pénurie de médecins du travail..	16
4.3. L'absence de traçabilité des expositions.....	17
5. Les constats de la mission concernant les politiques et mesures de sécurité menées dans les neuf laboratoires.....	17

5.1.	Des procédures de sécurité et de prévention des équipes de recherche globalement conformes à la réglementation mais hétérogènes qualitativement	17
5.1.1.	<i>Des documents réglementaires effectivement établis par les équipes et unités concernées.....</i>	18
5.1.2.	<i>Des non conformités mineures et, pour les équipes inscrites dans une démarche qualité, très limitées</i>	18
5.1.3.	<i>L'insuffisante utilisation du document unique d'évaluation des risques (DUER) comme outil de pilotage</i>	19
5.1.4.	<i>La traçabilité et le suivi des modalités d'élimination finale des déchets insuffisamment formalisés</i>	19
5.1.5.	<i>Les incertitudes concernant la conduite à tenir en cas d'accident (CAT)</i>	20
5.1.6.	<i>La réactivité des équipes et des tutelles suite au décès survenu en juin 2019</i>	21
5.2.	Les politiques d'accompagnement des équipes et unités par les tutelles.....	22
5.2.1.	<i>Un accompagnement opérationnel des équipes effectif mais peu spécifique au risque prion</i>	22
5.2.2.	<i>Des dispositifs de contrôle interne très inégaux selon les organismes et établissements</i>	23
5.2.3.	<i>Des dispositifs d'audits rares.....</i>	23
5.2.4.	<i>Les difficultés soulevées par les configurations de sites multi-tutelles</i>	24
5.3.	La formation des agents : une dimension centrale à formaliser et développer	24
5.3.1.	<i>Une dimension réglementaire prise en compte</i>	24
5.3.2.	<i>Un recyclage et une adaptation des formations à systématiser.....</i>	25
5.3.3.	<i>Une formation des agents reposant sur plusieurs niveaux et dispositifs inégalement adaptés au risque prion</i>	25
5.3.4.	<i>L'absence de standardisation et de formalisation soulevant des enjeux de responsabilité.....</i>	25
5.3.5.	<i>Les besoins formations liés à l'importance des contrats à durée déterminée et de leur renouvellement sur certains sites ou pour certaines fonctions.....</i>	26
5.3.6.	<i>Le besoin d'une formation à l'évaluation du risque pour les différents acteurs de la prévention</i>	26
5.4.	Des manipulations et activités dont la sécurité doit encore être améliorée	26
5.4.1.	<i>Des locaux et équipements correspondant aux attendus réglementaires</i>	26
5.4.2.	<i>Un ensemble d'équipements de protection individuelle (EPI) divers mais non systématiquement utilisés</i>	27
5.4.3.	<i>Des manipulations à risque pour lesquelles les pratiques ne sont pas toujours harmonisées ou suffisamment optimisées</i>	27
5.5.	La question de la décontamination des laboratoires.....	29
5.5.1.	<i>Le défi de la décontamination en matière de prions.....</i>	29
5.5.2.	<i>La décontamination régulière des laboratoires</i>	30
5.6.	La gestion des déchets et des effluents	30
5.6.1.	<i>La gestion interne aux établissements.....</i>	30
5.6.2.	<i>La sortie des déchets des établissements de recherche</i>	31
	Recommandations	31
	Récapitulatif des encadrés.....	35
	Annexes.....	37

Avertissement

La mission s'inscrit dans un contexte marqué par le décès d'une technicienne de recherche dû au variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob après s'être blessée dans un laboratoire de recherche travaillant sur des prions infectieux. Une instruction judiciaire est ouverte sur les conditions de ce décès. Les constats et observations du présent rapport ne résultent pas d'une mission d'enquête administrative portant sur les causes possibles de ce décès mais d'une mission d'expertise visant à évaluer la qualité et la complétude « des plans de maîtrise de la sécurité » dans l'ensemble des laboratoires de recherche travaillant sur des prions.

SYNTHÈSE

Par courrier du 26 juillet 2019, les cabinets du ministère de l'agriculture et de l'alimentation (MAA) et du ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation (MESRI) ont saisi le conseil général de l'agriculture, de l'alimentation et des espaces ruraux (CGAAER) et l'inspection générale de l'éducation, des sports et de la recherche (IGÉSR) d'une mission visant à « *évaluer les plans de maîtrise de la sécurité dans les laboratoires de recherche sur les prions et à proposer des recommandations tant en termes d'amélioration des dispositifs et pratiques existants que de possibles actions nouvelles à prendre en la matière* ».

La mission s'inscrit dans le contexte du décès le 17 juin 2019, dû au variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, d'une jeune femme travaillant dans un laboratoire de recherche du Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA). Cette pathologie pourrait résulter d'une exposition à des protéines prions lors d'une piqûre survenue au cours d'une manipulation en 2010 dans l'unité de recherche virologie et immunologie moléculaires (VIM) de l'Institut national de la recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE), située à Jouy-en-Josas.

L'origine de la contamination ayant entraîné le décès survenu en juin ne peut être définitivement établie. L'hypothèse d'une contamination professionnelle par piqûre, entraînant un contact parentéral avec du matériel contaminé, interroge les modalités de contamination et de dissémination de l'infection dans le corps humain. En conséquence, les mesures de sécurité prévues et mises en œuvre dans les laboratoires concernés, doivent être réexaminées.

Si la recherche sur les prions génère un risque professionnel pour les personnels des laboratoires, elle a pour but de mieux connaître les différentes pathogénies afférentes et de rechercher des modalités de traitement et de prévention, notamment du risque iatrogène, c'est-à-dire provoqué par un acte médical. C'est donc un enjeu de santé publique. De plus, l'impact futur de ces pathologies est susceptible de s'accroître : hypothèse d'une deuxième vague de décès du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob après la première vague constatée suite à la crise dite de la vache folle, incertitudes sur les procédés de décontamination pour les dispositifs médicaux réutilisables et développement d'une nouvelle forme de maladie animale à prions touchant les cervidés sauvages et les camélidés. Par ailleurs, existe l'hypothèse d'un risque de transmission interhumaine de protéinopathies liées à des protéines dites « prion-like » ou « propagons » impliquées dans d'autres maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson.

Ainsi, quoique circonscrite à une petite communauté scientifique constituée de neuf équipes de recherche et d'une centaine d'agents, les travaux et l'expertise sur les prions constituent un enjeu important de recherche.

Après avoir procédé à la visite des équipes concernées, ou à leur audition en visioconférence en raison de la crise sanitaire, à la consultation des documents réglementaires ainsi qu'à des entretiens avec les directions ministérielles du MAA et du MESRI, avec les établissements et organismes de recherche nationaux tutelles des unités de recherche concernées et avec différentes agences nationales ou instituts traitant de la prévention et de la sécurité entre octobre 2019 et juillet 2020, la mission a établi les observations et constats suivants.

De façon générale, la mission constate :

- un cadre réglementaire complexe induisant une évaluation fine et adaptée du risque ;
- un contexte d'incertitudes scientifiques pesant sur les conditions de prévention et de sécurité ;

- une accidentologie faible mais l’obligation de tendre vers le zéro accident compte tenu de la possibilité de transmission et de l’absence de traitement.

À partir des visites, examens documentaires et entretiens, la mission a observé :

- une conformité réglementaire globale au regard des pièces fournies mais susceptible d’être améliorée ;
- un accompagnement effectif des équipes de recherche par leurs tutelles en matière de sécurité, mais ne prenant pas en compte les spécificités du risque prion ;
- l’importance accordée à la formation des agents mais dans un cadre insuffisamment formalisé ;
- un suivi médical professionnel insatisfaisant, une conduite à tenir en cas d’accident non encadrée nationalement et, de ce fait, diverse localement et des risques psychosociaux à prendre en compte ;
- une conformité globale des locaux et équipements ;
- des activités et manipulations pour lesquelles une harmonisation des pratiques reste à engager à des fins de sécurité renforcée ;
- une vigilance réelle des équipes sur les procédés de décontamination spécifiques aux prions mais un cadre de prise en compte du risque perfectible ;
- une gestion et une élimination satisfaisantes des déchets contaminés mais une traçabilité à renforcer.

En conséquence, la mission recommande :

- d’identifier ou organiser un cadre interministériel de suivi des enjeux de recherche, de santé publique et de sécurité traitant des prions et, éventuellement, des prion-like ou propagons ;
- de clarifier le cadre réglementaire par une instruction interministérielle relative aux mesures de sécurité dans les laboratoires manipulant des prions et des prion-like ou propagons ;
- de renforcer le contrôle de ces activités de recherche par une instruction ministérielle aux organismes de recherche et établissements d’enseignement supérieur et de recherche, qu’il s’agisse d’établissements publics à caractère scientifique et technologique (EPST), d’établissements publics à caractère industriel et commercial (EPIC) et d’établissements publics à caractère scientifique, culturel et professionnel (EPSCP) tutelles de laboratoires de recherche manipulant des prions voire des prion-like ou propagons ;
- de créer un suivi réglementaire post-exposition et post-professionnel pour les agents exposés aux prions et propagons ;
- d’harmoniser les mesures de prévention et de sécurité par un guide de bonnes pratiques à établir sous douze mois ;
- d’engager un programme de recherche inter-organismes et établissements concernant les voies et modalités de contamination et de dissémination dans l’organisme ainsi que les mesures prophylactiques adaptées en cas de contact avec des prions et des prion-like ou propagons ;
- d’élargir les missions du Centre national de référence (CNR) sur les agents transmissibles non conventionnels (ATNC) à l’expertise en matière de sécurité et de prévention des contaminations professionnelles accidentelles.

Introduction : objet, enjeux, périmètre et déroulé de la mission

La présente mission d'évaluation de la sécurité dans les laboratoires de recherche sur les prions est motivée par le décès d'une jeune technicienne de recherche interrogeant la sécurité des personnes manipulant des prions infectieux en lien avec plusieurs enjeux de santé publique.

Le conseil général de l'agriculture, de l'alimentation et des espaces ruraux (CGAAER) et l'inspection générale de l'éducation, des sports et de la recherche (IGÉSR) ont été saisis par courrier des cabinets du ministère de l'agriculture et de l'alimentation (MAA) et du ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation (MESRI) du 26 juillet 2019, d'une mission, dont les membres ont été désignés entre le 28 août et le 7 octobre 2019¹. Cette mission vise à « *évaluer les plans de maîtrise de la sécurité dans les laboratoires de recherche sur les prions et à proposer des recommandations tant en termes d'amélioration des dispositifs et pratiques existants que de possibles actions nouvelles à prendre en la matière* ».

La mission s'inscrit dans le contexte du décès le 17 juin 2019 d'une jeune technicienne de recherche travaillant dans un laboratoire du Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA), dû au variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

Cette pathologie pourrait résulter d'une exposition à des protéines prions lors d'une piqûre survenue au cours d'une manipulation en 2010 dans l'unité de recherche virologie et immunologie moléculaires (VIM) de l'Institut national de la recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE), située à Jouy-en-Josas. Une procédure judiciaire est en cours.

Comme détaillé en annexe 2, la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) résulte du développement sous une forme anormale, des protéines prions présentes dans le corps humain. Ces protéines prions contaminantes sont appelées agents transmissibles non conventionnels (ATNC). C'est une maladie rare qui peut être d'origine inconnue dite sporadique, génétique ou encore provoquée par un traitement médical, elle est alors iatrogène. Elle peut également être le fait du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ) lié à l'ingestion de tissus de bovins atteints d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB). De telles maladies neurodégénératives liées aux prions, connues dans différentes espèces de mammifères, sont dénommées encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles (ESST). Il n'existe aujourd'hui aucun traitement.

Jusqu'à ce jour, aucune MCJ ou vMCJ d'origine professionnelle n'a été attestée en France ni ailleurs selon les trois études disponibles à la connaissance de la mission, sachant que l'origine de la MCJ ou du vMCJ est complexe à retracer. La durée d'incubation peut atteindre plusieurs décennies et est asymptomatique jusqu'à quelques mois avant le décès, le diagnostic du type d'ESST ne pouvant être établi que post-mortem.

L'origine de la contamination ayant entraîné le décès survenu en juin ne peut être définitivement établie. Une récente publication scientifique² émet, pour le décès de la technicienne de recherche, l'hypothèse d'une contamination professionnelle par piqûre, entraînant un bref contact avec du matériel contaminé. Elle mentionne également les interrogations entourant le décès d'un vétérinaire italien en 2016 du vMCJ (cf. annexe 2). En conséquence, les modalités de contamination et les mesures de sécurité prévues et mises en œuvre dans les laboratoires concernés, doivent être réexaminées au regard de ce type de risques.

Par ailleurs, les débats scientifiques ouvrent la possibilité de trois autres types de risques tenant aux enjeux mal connus d'évolution des protéines prions et de franchissement inter-espèces et susceptibles d'impacter la santé publique :

- concernant le vMCJ, l'hypothèse existe qu'une deuxième vague survienne, liée à une durée plus longue d'incubation sur des individus au profil génétique différent de ceux de la première vague des années deux mille ;

¹ Voir en annexe 1 la lettre de mission, pour laquelle Claire Gaudot, admise à faire valoir ses droits à la retraite, a été remplacée par Olivier Lapôte le 5 février 2020.

² JP Brandel, MB Vlaicu, A. Culeux et ali, *Variant Creutzfeldt–Jakob Disease Diagnosed 7.5 Years after Occupational Exposure*, New England Journal of Medicine, 2020 ; 383 :83-85.

- concernant l'ensemble des formes de MCJ, la remarquable résistance du prion infectieux aux procédés usuels de décontamination interroge les conditions de stérilisation des dispositifs médicaux et particulièrement des dispositifs médicaux réutilisables ;
- le développement, récent en Europe, d'une forme de maladie à prions animale, la maladie du dépérissement chronique touchant les cervidés sauvages, dont la transmissibilité à l'homme n'est pas démontrée à ce jour, mais mettant en jeu une voie de contamination nouvelle via les sécrétions salivaires et fèces.

Enfin, en lien étroit avec les recherches sur les prions infectieux, des travaux scientifiques récents conduisent à poser l'hypothèse d'un risque de transmission interhumaine de protéinopathies liées à des protéines dites prion-like ou propagons qui sont impliquées dans d'autres maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson (cf. annexe 3).

La mission a procédé en trois étapes.

Dans une première étape, la mission a établi la liste des neuf entités de recherche concernées (cf. détail *infra* chapitre 1 et annexe 4).

Dans une deuxième étape, la mission a mené des entretiens avec les directions générales concernées du MMA et du MESRI et avec différents organismes et instituts nationaux dédiés à la prévention et à la sécurité, à savoir Santé Publique France (SPF), l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS), l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM).

La mission s'est également entretenue avec la direction nationale des organismes et établissements publics de recherche concernés, à savoir l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), le Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA), le Centre national de la recherche scientifique (CNRS), l'établissement français du sang (EFS), l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (INRAE) et l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). La mission s'est également entretenue avec le représentant de la Conférence des présidents d'université (CPU).

Dans une troisième étape, la mission a visité et conduit des entretiens avec les équipes et responsables des neuf laboratoires de recherche concernés après avoir pris connaissance d'un ensemble de documents d'information, réglementaires et contractuels fournis par ceux-ci (cf. annexe 5). La mission a, le cas échéant, visité les animaleries ou plates-formes techniques utilisées par les chercheurs (cf. annexe 6).

Elle a également procédé à des visites et entretiens avec les trois laboratoires de diagnostic suivants :

- le laboratoire de [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration] ;
- le département [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration] ;
- le laboratoire de [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration].

La mission n'a pas pu observer systématiquement des manipulations en locaux confinés (laboratoires et animaleries) en raison des calendriers des activités ou des maintenances.

Compte tenu de la crise sanitaire Covid-19, les entretiens ont été menés sous forme de visioconférence avec les seuls responsables scientifiques et administratifs pour trois de ces laboratoires.

Au terme de ces entretiens, visites et visioconférences, la mission a procédé à plusieurs réunions d'échanges avec les responsables de ces équipes de recherche et les tutelles avant la finalisation du rapport.

Enfin, la crise sanitaire a également empêché la mission de procéder au travail de parangonnage qui lui avait été commandé.

La liste des personnes rencontrées figure en annexe 7.

1. L'identification des équipes de recherche concernées

La mission a établi la liste des entités³ de recherche concernées à partir de l'exploitation de la base de données ScanR du MESRI⁴ et l'interrogation des organismes de recherche potentiellement concernés et avec l'appui, pour la santé humaine, du Centre national de référence (CNR) et, pour la santé animale, du Laboratoire national de référence (LNR) dont les missions sont rappelées ci-après (cf. encadré 1).

Encadré 1 : Le Centre national de référence (CNR) agents transmissibles non conventionnels (ATNC) et le Laboratoire national de référence (LNR) encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST)

Conformément à l'article L. 1413-3 et aux articles D. 1413-46 à D. 1413-57 du code de la santé publique et du décret n° 2016-806 du 16 juin 2016 relatif aux centres nationaux de référence (CNR) pour la lutte contre les maladies transmissibles, les 44 CNR sont des laboratoires localisés au sein d'établissements publics ou privés de santé, d'enseignement et/ou de recherche, nommés pour cinq ans par le ministre chargé de la Santé afin d'assurer l'expertise, le conseil scientifique ou technique, la contribution à la surveillance épidémiologique et l'alerte auprès de Santé Publique France. Aux termes de l'arrêté du 7 mars 2017, le CNR dédié aux agents transmissibles non conventionnels (ATNC) est l'équipe « Maladie d'Alzheimer, maladies à prions » au sein de l'Institut du cerveau et de la moelle avec comme laboratoires associés le laboratoire de neuropathologie Raymond Escourolle, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP et le service de biochimie et biologie moléculaire, hôpital Lariboisière, AP-HP, à Paris.

L'équipe « Maladie d'Alzheimer, maladies à prions » au sein de l'Institut du cerveau et de la moelle est CNR depuis 2012, le SEPIA du CEA ayant assuré cette fonction jusqu'en 2010 et le service d'anatomopathologie de la Pitié-Salpêtrière de 2010 à 2012.

Conformément à l'article L. 202-2 du code rural et de la pêche maritime, les 88 laboratoires nationaux de référence (LNR) apportent à l'État et aux laboratoires agréés, l'appui scientifique et technique nécessaire à la collecte, au traitement, à l'accessibilité, à la transmission et à la diffusion des données d'épidémiosurveillance. Aux termes de l'arrêté du 26 août 2019, le LNR Encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST) est l'unité « Maladies neurodégénératives » au sein du laboratoire ANSES de Lyon, et ce, depuis la fin des années quatre-vingt-dix.

À ce jour, le CNR ATNC et le LNR EST n'assurent pas d'expertise au regard des questions de prévention et de sécurité des agents, lesquelles ne figurent pas explicitement dans les missions qui leur sont confiées. Ils n'assurent pas non plus de recensement des équipes de recherche travaillant sur le champ de recherche concerné.

Source : Mission

Il en résulte la liste des neuf équipes de recherche suivantes, dont le détail des tutelles et rattachements institutionnels est précisé en annexe 4 :

- l'équipe [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration] ;
- l'unité [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration] ;
- l'équipe [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration] ;
- l'équipe [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration] ;
- le groupe [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration] ;
- le groupe [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration] ;

³ Terme générique désignant toute structure collective de recherche : structure fédérative, unité de recherche ou centre d'investigation clinique (ou laboratoire de diagnostic) ainsi que les composantes d'unités de recherche que peuvent être les équipes ou les groupes. Compte tenu de l'objet de la mission visant les politiques et pratiques de sécurité, les « laboratoires de recherche » sont ici entendus au sens de l'entité opérationnelle travaillant sur les prions, soit des « équipes » ou des « groupes » dédiées à cette thématique dans les unités.

⁴ « ScanR » est un moteur de recherche permet qui d'identifier et de caractériser les entités (laboratoires publics de recherche, institutions publiques actives dans ce domaine, entreprises, association et fondation) actives dans un domaine de recherche sur le territoire français à partir des publications.

- le service d'étude [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration] ;
- l'équipe [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration] ;
- l'équipe [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration].

Ces équipes constituent une communauté scientifique circonscrite, aux liens historiques et interpersonnels fortement marqués (cf. encadré 2 ci-après).

La mission a également identifié la liste des laboratoires de diagnostic en santé humaine⁵, laquelle comprend cinq laboratoires de diagnostic *ante mortem* et seize laboratoires post-mortem (cf. annexe 5).

Encadré 2 : La communauté scientifique « prions »

La mission a dénombré neuf équipes regroupant quelques 122 chercheurs, techniciens et animaliers, soit une communauté scientifique réduite.

Cette communauté, dont la plupart des responsables scientifiques actuels se sont formés à la même période et parfois dans les mêmes équipes, s'est structurée au tournant des années quatre-vingt-dix et des années deux mille dans le cadre du « groupe Dormont », du nom de Dominique Dormont, chef du service de neurovirologie au CEA et président du groupe d'experts français des maladies à prions lors de la crise dite de « la vache folle ».

Au cours de ces années, ce champ scientifique majeur pour la santé publique a fait l'objet d'une politique volontariste visant à coordonner au plan national et européen l'effort de recherche : création en 1996 d'un comité de coordination interministériel (CCI) puis création en 2001 du groupement d'intérêt scientifique (GIS) « Infections à prions » et création en 2004 du réseau d'excellence européen « Neuroprion ». À l'initiative du CCI puis du GIS, des programmes incitatifs ont été développés pour financer différents axes de recherche ainsi que des infrastructures lourdes de confinement tandis que les EPST concernés mettaient en place des actions thématiques concertées et des laboratoires privés investissaient dans le champ du diagnostic et de la décontamination, l'ensemble bénéficiant, par ailleurs, de financements dans le cadre des quatrième, cinquième et sixième programme-cadre européens pour la recherche et le développement technologique (PCRD)^a.

À la fin des années deux mille, une fois maîtrisés l'épidémie d'ESB et ses risques pour la santé humaine, les financements exceptionnels de recherche se sont taris tandis que disparaissaient les structures nationales et européennes de coordination, à l'exception des structures CNR et LNR visant à conserver une expertise épidémiologique nationale et d'une simple structure associative se substituant au réseau institutionnel européen après 2009.

Au cours des années deux mille dix, le nombre d'équipes concernées n'a cessé de se réduire⁶ et d'évoluer, certaines équipes ayant parfois redéployé une partie de leurs activités dans le champ des autres maladies neurodégénératives et des « prion-like » (cf. annexe 3).

^a Voir C. Crozet, S. Lehmann, *Les prions, état des lieux 20 ans après l'apparition de l'encéphalopathie spongiforme bovine*, Médecine / Sciences, n° 12, vol. 23 décembre 2007, et C. Granjou, M. Barbier, *Quand l'expertise scientifique construit la précaution : le cas des maladies à Prions*, Droit et Société, Librairie générale de droit et de jurisprudence : Lextenso éditions, 2005, pp. 331-352.

Source : Mission

2. Le cadre réglementaire de sécurité et de prévention applicable aux laboratoires de recherche travaillant sur des prions infectieux et ses limites

2.1. Un cadre réglementaire applicable en fonction d'une évaluation fine des risques

La prévention et la sécurité concernant les laboratoires de recherche travaillant sur les prions relèvent en France de dispositions générales et de dispositions spécifiques liées au risque biologique définies dans quatre codes et résultant parfois d'une transposition du droit européen :

⁵ Sachant qu'il existe également une trentaine de laboratoires de diagnostic en santé animale qui ne relevaient pas du périmètre de la mission.

⁶ Ainsi l'INRAE a procédé à la fermeture des activités du site de Nouzilly, le CEA a réduit ses activités sur le site de Saclay et fermé l'unité de Grenoble, l'Inserm et le CNRS n'ont plus d'activité prions à Strasbourg, l'Institut Pasteur ne travaille plus sur ce domaine.

- le code du travail pour ce qui concerne l'évaluation des risques, la prévention, l'information et la formation ainsi que le suivi médical : les dispositions sont renforcées ou spécifiques en cas d'exposition à un agent pathogène biologique relevant d'un classement défini par ce même code suite à la transposition en droit français de la directive européenne relative à la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents biologiques ;
- le code de la santé publique pour ce qui concerne la recherche impliquant la personne humaine, l'import-export d'échantillons biologiques, l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) et assimilés et des pièces anatomiques et les mesures de décontamination associées ;
- le code de l'environnement pour ce qui concerne la pleine responsabilité du producteur de déchets, de la gestion du déchet jusqu'à son élimination totale ou sa valorisation finale ;
- le code rural et de la pêche maritime pour ce qui concerne la propagation, volontaire ou par inobservation de règlement, de maladies animales réglementées notamment lors de l'élimination des déchets et effluents susceptibles d'entraîner une dissémination d'agents pathogènes hors laboratoire.

Encadré 3 : Application des dispositions du code du travail pour les établissements publics ou privés

Concernant le code du travail, les dispositions diffèrent selon qu'il s'agit d'un établissement public ou d'un établissement privé. Toutefois, c'est par transposition que le décret n° 82-453 relatif à l'hygiène et à la sécurité du travail ainsi qu'à la prévention médicale dans la fonction publique rend applicables à la fonction publique d'État les livres I à V de la quatrième partie du code du travail relative à la santé et la sécurité au travail. Ce décret définit également les dispositifs que l'employeur doit mettre en place en matière de prévention, notamment la responsabilité du chef de service, les missions du comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail (CHSCT), de la médecine du travail, les missions des conseillers et assistants de prévention, les missions des inspecteurs santé et sécurité au travail.

Source : Mission

2.1.1. Rappel des dispositions générales en matière de sécurité au travail

Les laboratoires de recherche travaillant sur les prions doivent mettre en pratique les principes généraux de prévention en matière de sécurité : éviter les risques, évaluer les risques, combattre les risques à la source, adapter le travail à l'Homme, tenir compte de l'évolution des techniques, remplacer ce qui est dangereux par ce qui l'est moins, planifier la prévention, donner la priorité aux mesures de protection collective sur les mesures de protection individuelle, donner les instructions appropriées aux agents et salariés.

À ces fins, le document unique d'évaluation des risques (DUER), les actions d'information et de formation des agents ainsi que leur suivi médical constituent une obligation dont la responsabilité incombe au « chef de service ». Entrent également dans cette catégorie générale les plans de prévention⁷ devant être établis pour les prestataires extérieurs au laboratoire mais intervenant dans ses locaux, notamment dans le cadre des opérations de maintenance des équipements, dont la responsabilité incombe, selon les configurations et les dispositions contractuelles, à l'unité ou à l'institution propriétaire du site.

2.1.2. Les dispositions spécifiques liées au risque biologique propre aux prions

Les laboratoires de recherche travaillant sur les prions – de même que les locaux hébergeant des animaux ainsi contaminés – doivent, en outre, se conformer à des mesures renforcées ou spécifiques tenant à l'agent pathogène biologique qu'ils manipulent. Ces mesures visent un double objectif de non dissémination dans l'environnement de l'agent pathogène et de protection des personnes qui sont à son contact.

Dans le champ de la formation, ces obligations renforcées propres aux risques biologiques concernent les contenus, l'organisation préalable à toute mise en activité, le recyclage et l'adaptation⁸.

⁷ Selon les articles R. 4512-7 et R. 4512-12 du code du travail, le plan de prévention doit obligatoirement être réalisé à l'écrit quelle que soit la durée prévisible de l'opération, lorsque les travaux à accomplir sont au nombre des travaux dangereux figurant sur une liste fixée par un arrêté du 19 mars 1993. Les travaux exposant à des agents biologiques pathogènes en font partie.

⁸ Conformément aux articles R. 4425-6 et R. 4425-7 du code du travail.

La liste des textes réglementaires spécifiques applicables aux laboratoires de recherche appelés à manipuler des prions est détaillée en annexe 9.

Ces dispositions réglementaires sont précises mais ouvrent droit à adaptation et interprétation.

Les dispositions applicables sont d'abord fonction de la classification des agents pathogènes contre lesquels elles doivent protéger le personnel qui les manipule. Conformément à l'arrêté du 18 juillet 1994 modifié fixant la liste des agents biologiques pathogènes, les prions relèvent du groupe 2 s'il s'agit de tremblante du mouton, car non transmissible à l'homme, et du groupe 3 pour les autres cas.

Il résulte de cette classification des mesures techniques de prévention et de confinement des locaux, qui peuvent relever du niveau 2 ou du niveau 3. Comme détaillées dans le tableau reproduit en annexe 10, ces mesures peuvent être obligatoires ou optionnelles.

Encadré 4 : Différences structurelles entre les locaux de confinement de niveau 2 et de niveau 3

Le niveau de confinement des laboratoires et animaleries travaillant sur des matériaux biologiques varie de 1 à 4 en fonction du classement des agents pathogènes manipulés afin d'assurer la sécurité biologique de l'homme, y compris via des animaux (hors laboratoire), et de l'environnement.

Cette classification intègre trois notions : la conception et l'agencement des locaux, les équipements et matériels du laboratoire ainsi que les bonnes pratiques de travail. Les exigences croissent avec le niveau de confinement. Les niveaux de confinement 1 et 2 doivent garantir un confinement primaire c'est-à-dire assurant la protection des travailleurs intervenants dans le laboratoire tandis que les niveaux de confinement 3 et 4 doivent également garantir un confinement secondaire c'est-à-dire destiné à empêcher la contamination de l'environnement en cas de rupture accidentelle du confinement primaire.

Les différences réglementaires entre les locaux confinés de type L2 et L3 (laboratoires) et A2 et A3 (animaleries) concernent la conception (notamment accès, filtration de l'air, pression, alarme), les aménagements internes (notamment les autoclaves) et les pratiques opératoires (notamment l'inactivation des agents et déchets). Listées en annexe 10, ces exigences réglementaires sont interprétées et déclinées par chaque organisme ou structure.

Comme signalé à la mission par la direction générale de la recherche et de l'innovation (DGRI), ces mesures techniques prévues au regard des risques propres aux agents biologiques pathogènes diffèrent légèrement de celles relatives aux organismes génétiquement modifiés, alors même que ces deux réglementations, encadrées au niveau européen, concernent fréquemment les mêmes locaux. Un travail d'harmonisation est en cours, en vue de modifications législatives envisagées dans le cadre du projet de loi de programmation pluriannuelle de la recherche (LPPR).

Pour mémoire, le niveau L4 induit des caractéristiques encore renforcées tenant au risque de propagation élevé de maladies graves chez l'homme et pour lesquelles il n'existe généralement ni prophylaxie ni traitement efficace.

Source : Mission

De plus, les dispositions adoptées concrètement *in fine* doivent s'appuyer sur une évaluation des risques prenant également en compte, outre la classification, le mode de transmission de ces agents, la nature du matériel biologique manipulé, l'utilisation de méthodes validées d'inactivation, les techniques réalisées et les conditions d'exposition des travailleurs, selon les termes de l'arrêté du 16 juillet 2007.

Enfin comme précisé à plusieurs reprises à la mission par certains chercheurs, la classification des ATNC, rattachée aux virus (à relier à leur incapacité à se multiplier), n'est pas tout à fait adaptée à leurs caractéristiques.

Intégrés en 1997 dans la classification préexistante des agents pathogènes, les prions ont été rattachés au groupe 3*. Ce groupe 3 comprend les agents biologiques qui présentent un risque possible de propagation et sont susceptibles de provoquer une maladie grave mais pour lesquels il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficace⁹, l'astérisque visant dans cet ensemble « *les agents hautement pathogènes normalement non transmissibles par voie aérienne et pour lesquels les mesures de confinement doivent être adaptées en fonction de la nature des activités pratiquées* ». Concernant les prions, le risque de

⁹ À la différence du groupe 4, le plus dangereux de la classification, lequel comprend les agents biologiques qui présentent un risque élevé de propagation et sont susceptibles de provoquer une maladie grave sans traitement efficace.

propagation est faible bien que la maladie dont ils peuvent être responsables soit incurable et les procédés de décontamination très exigeants.

Cette catégorisation historique¹⁰ a précédé l'intensification des travaux relatifs aux prions et ne classe pas l'ensemble des souches actuellement manipulées. Ainsi, ne sont pas explicitement listés :

- une forme atypique de la tremblante du mouton, dont la transmissibilité à l'homme est désormais expérimentalement démontrée ;
- de nouvelles formes animales touchant les cervidés sauvages ou encore les camélidés dont la transmissibilité à l'homme est à ce jour inconnue.

2.1.3. Les dispositions relatives aux déchets et effluents en matière d'ATNC

La prévention de toute dissémination dans l'environnement des agents biologiques pathogènes induit des dispositions particulières en matière de gestion des déchets des laboratoires. Ces déchets, appelés « déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés » (DASRI) sont, dans les locaux de recherche, les matériaux biologiques proprement dits mais également le matériel nécessaire aux expérimentations, les équipements de protection individuels non réutilisables ainsi que les effluents susceptibles de contenir des ATNC ou encore les filtres à air utilisés pour les équipements et les locaux.

En règle générale, les DASRI peuvent faire l'objet de deux types d'élimination, soit un prétraitement par désinfection dans des appareils agréés les transformant en déchets banaux, soit une élimination dans une unité d'incinération d'ordures ménagères (UOM) autorisée également à incinérer des DASRI ou dans une installation spécifiquement autorisée pour éliminer les DASRI. Or, compte tenu des propriétés exceptionnelles des prions en matière de résistance à l'inactivation et à l'élimination, une circulaire du ministère de la santé de 2000¹¹ a exclu toute possibilité d'agréer des appareils à prétraiter des DASRI susceptibles de contenir des ATNC. Quand bien même ces DASRI ATNC font l'objet, conformément aux dispositions relatives aux enceintes confinées, d'un traitement chimique¹² et/ou thermique¹³ au sein de ces locaux, celui-ci ne pouvant suffire à supprimer les risques, leur élimination ultérieure relève uniquement du second type d'élimination, ce qui rend nécessaire une traçabilité spécifique si tous les autres DASRI du site ne sont pas éliminés dans les conditions imposées aux DASRI ATNC.

Les établissements de recherche ou de santé, producteurs de ces DASRI ATNC, sont responsables de leur élimination, qu'ils peuvent confier à des prestataires de service. En application d'un arrêté interministériel du 7 septembre 1999 modifié¹⁴, une convention doit préciser notamment l'engagement du prestataire à incinérer les déchets, leur nature (en l'espèce DASRI contenant des ATNC), les modalités de marquage, d'emballage et de transport, les coordonnées de l'installation habituelle pour l'incinération (modalité obligatoire pour les déchets solides) et de celle de substitution en cas d'arrêt. Ces prestataires sont souvent des intermédiaires effectuant le transport voire un regroupement entre l'établissement producteur du DASRI et l'installation d'élimination. Cette dernière adresse un bordereau de suivi de l'élimination de ces DASRI ATNC à l'établissement producteur que celui-ci doit vérifier pour contrôler l'application de la réglementation.

Il est à noter que les températures d'incinération varient selon les réglementations consultées et les instructions du ministère de l'agriculture recueillies¹⁵ par la mission : 850°C avec un taux d'imbrûlés de 3 % selon la réglementation DASRI ; supérieure à 800°C avec combustion ou pyrolyse selon une circulaire de la

¹⁰ Le classement des agents biologiques pathogènes fait suite à la directive européenne de 1990 relative à la prévention des risques biologiques professionnels. Actualisé à plusieurs reprises dans le détail, sa forme est demeurée inchangée.

¹¹ Circulaire DGS / DPPR n° 2000-292 du 29 mai 2000 relative à diverses mesures concernant les appareils de désinfection des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés.

¹² Les DASRI ATNC liquides doivent faire l'objet d'un premier traitement à l'intérieur des locaux de recherche pendant au moins 12 heures dans un bidon étanche : addition soit d'eau de Javel pour obtenir une concentration finale de 6 degrés chlorométriques (2 % de chlore actif), soit de soude (concentration finale 1N), soit les deux à la fois.

¹³ La décontamination par autoclavage s'effectue à un barème de 3 bars, 133°C et 18 mn au minimum.

¹⁴ Arrêté du 7 septembre 1999 relatif aux modalités d'entreposage des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques modifié par l'arrêté du 14 octobre 2011 et l'arrêté du 20 mai 2014 ; il est à noter que le ministre en charge de la recherche n'est pas signataire de ces arrêtés.

¹⁵ Entretien de la mission avec la direction générale de l'alimentation.

direction générale de la santé sur les risques ATNC¹⁶ ; 1 200°C pour les farines animales issues de bovins atteints d'ESB éliminés sur instruction du ministère de l'agriculture.

Si les DASRI ATNC solides doivent être incinérés, les effluents liquides doivent, après prétraitement interne, être éliminés dans une station de traitement des effluents mise en place dans l'établissement de recherche ou, comme les déchets liquides présentant un risque chimique, dans des installations spécifiques. Les DASRI liquides peuvent aussi être solidifiés et éliminés en conséquence.

Ainsi, le cadre réglementaire en matière de sécurité pour la manipulation de prions infectieux ne définit pas de prescriptions immédiatement applicables. Pour être applicable, il suppose une évaluation fine du risque, adaptée aux caractéristiques propres des diverses activités expérimentales et nécessairement appréciée par les praticiens directement concernés. Concernant l'élimination des DASRI ATNC, la réglementation est complexe et parfois mal connue des équipes ou des sites hébergeurs.

2.2. L'obligation de tendre vers le zéro accident de contamination

Pour se conformer au code du travail, l'employeur doit prendre les mesures nécessaires pour assurer la sécurité et protéger la santé physique et mentale des travailleurs. Il doit veiller à l'adaptation de ces mesures pour tenir compte du changement des circonstances et tendre à l'amélioration des situations existantes. Ainsi, il est tenu à une obligation de sécurité, qui ne se limite pas à une obligation de moyens mais bien de résultats.

Pour parvenir à ce résultat, il s'agit de prévenir le risque, soit en agissant sur sa probabilité d'occurrence (prévention primaire) soit sur sa gravité en évitant (prévention secondaire) ou en limitant ses effets (prévention tertiaire).

Or, dans le champ des maladies à prions, il n'existe actuellement aucun traitement. Il faut donc absolument éviter que l'accident ne survienne et mettre en œuvre les formes de prévention primaire adéquates.

Ainsi, compte tenu de la létalité d'une possible contamination, il importe de privilégier une organisation qui permette de choisir les meilleurs dispositifs de prévention en fonction des pratiques de recherche, et reposant impérativement sur des dispositifs de prévention primaire robustes (robotisation, adaptation des postes de travail), des instructions adéquates et un bon usage des EPI. Ces mesures doivent tendre à supprimer toute possibilité de contamination par du matériel infectieux et particulièrement le risque de piqûre et de coupure.

2.3. L'absence de « doctrine » et de suivi administratifs pour les ATNC

2.3.1. L'absence d'instructions réglementaires

En matière de sécurité et de prévention au regard de la manipulation de prions, les laboratoires de recherche ne font l'objet d'aucun texte administratif particulier visant à instruire les responsables d'unité et d'équipe du cadre législatif et réglementaire ou à accompagner l'évaluation du risque et la mise en œuvre de pratiques adaptées.

Cette absence de « doctrine administrative » est, selon la mission, importante à relever.

D'un côté, les activités de recherche propres aux prions sont différenciées de celles portant sur les micro-organismes et toxines hautement pathogènes (MOT) ou celles recourant aux organismes génétiquement modifiés (OGM). Ces activités de recherche induisent des enjeux de sécurité et de sûreté et relèvent d'un système d'autorisations et d'un encadrement administratif spécifiques.

De l'autre, les laboratoires de recherche sont également distingués des laboratoires de biologie ou encore des services d'anatomopathologie pour lesquels existent des arrêtés et des circulaires relevant des ministères en charge du travail, de la santé et/ou de l'agriculture relatifs à la prévention du risque biologique et des spécificités propres aux ATNC (cf. en annexe 11 certains de ces textes). Ces textes, comportant des recommandations utiles pour les procédures de décontamination ou encore pour la conduite à tenir en cas

¹⁶ Circulaire DGS/5 C/DHOS/E 2 n° 2001-138 du 14 mars 2001 relative aux précautions à observer lors de soins en vue de réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels.

d'accident, font en quelque sorte défaut aux laboratoires de recherche. De fait, en matière de droit du travail, les laboratoires de recherche occupent une place à part : ils sont quasiment absents de la section du code dédiée aux « dispositions particulières à certaines activités », principalement centrée sur les locaux de soins ou les locaux avec animaux.

2.3.2. L'absence de recensement systématique des laboratoires

Quel que soit le niveau administratif considéré, il n'existe pas de recensement exhaustif et actualisé des équipes de recherche selon la nature de l'agent pathogène manipulé.

Au niveau des administrations centrales, seuls les laboratoires ou équipes manipulant des MOT et des OGM sont de fait recensés en raison de la procédure réglementaire de déclaration et d'autorisation qui leur est appliquée et des contrôles administratifs induits. Les équipes manipulant des MOT sont, pour leur part, suivies par l'ANSM dans le cadre du dispositif d'autorisations effectué pour le compte du ministère de la santé¹⁷. Les laboratoires manipulant des OGM à des fins de recherche sont, de fait, recensés au travers de l'agrément et de la déclaration d'utilisation délivrés par le MESRI¹⁸. Il est intéressant de préciser que les demandes d'agrément et d'utilisation en matière d'OGM, lorsque ceux-ci sont utilisés pour des recherches sur des agents pathogènes, ne comportent pas de mention du ou des agent(s) pathogène(s) ainsi manipulé(s).

Le recensement ou le suivi des équipes du domaine de recherche ne font pas partie explicitement des missions du CNR et du LNR, détaillées dans l'encadré 1 *supra*.

Au niveau des tutelles des unités de recherche concernées, la mission n'a pas constaté de procédure ou de dispositif systématique et effectif de recensement permettant d'identifier les unités de recherche, et a fortiori les équipes ou groupes de recherche, selon l'agent pathogène manipulé. Toutefois, des réflexions existent et des projets de système d'information automatisés sont en cours, particulièrement à l'Inserm et à l'INRAE.

Au niveau des unités de recherche, il n'est pas procédé à une déclaration, par exemple auprès des inspecteurs santé et sécurité au travail (ISST). **L'article R. 4427 du code du travail prévoit, pour l'utilisation d'agents biologiques pathogènes, une déclaration obligatoire à l'inspection du travail. Or, cette dernière n'est pas compétente pour les établissements publics à l'exception des EPIC et la disposition demeure inappliquée.**

Pour la mission, le recensement des équipes de recherche manipulant des prions infectieux constitue un enjeu prioritaire. Un tel recensement est complexe compte tenu du caractère nécessairement et utilement évolutif des activités de recherche. Élargi à l'ensemble des agents biologiques pathogènes, ou même aux seuls agents de la classe 3, il pose des difficultés de volumétrie et de moyens dédiés soulignés par les interlocuteurs de la mission au regard de l'exemple des MOT et des OGM. Il comporte, en outre, une dimension sensible de sûreté. Néanmoins, un tel recensement, selon des modalités à construire, apparaît nécessaire, en l'espèce pour les prions infectieux, à des fins d'accompagnement des équipes mais également de contrôle interne, d'audit et d'inspection.

¹⁷ Conformément aux articles R. 5139-1 à R. 5139-31 du code de la santé publique et, notamment, au décret n° 2010-736 du 30 juin 2010 relatif aux micro-organismes et toxines. Comme précisé par la direction de l'inspection de l'ANSM, celle-ci s'efforce de tenir à jour une liste des titulaires d'autorisation (entretien du 26 mai 2020).

¹⁸ Conformément aux dispositions prévues dans le code de l'environnement, le code de la défense et le code de la santé publique et, plus précisément pour les OGM utilisés à des fins de recherche, aux dispositions du décret n° 2011-1177 du 23 septembre 2011 relatif à l'utilisation confinée d'organismes génétiquement modifiés. Comme précisé à la précision par la DGRI, le MESRI n'effectue de suivi systématique que dans cinq domaines présentant un cadre réglementaire spécifique pour lequel le ministère est compétent : expérimentation animale, OGM, données de santé, bioéthique, protocole de Nagoya (entretien du 18 octobre 2019).

2.3.3. L'absence de document de référence complet et actualisé

La mission a recensé les documents élaborés à l'attention des chercheurs, intégrant les spécificités du risque prion. Ainsi, il existe le guide des risques biologiques réalisé par le CNRS¹⁹, le guide de travail dans un laboratoire confiné de l'Inserm²⁰ et différentes publications de l'INRS²¹.

Mais aucune de ces publications ne couvre de façon détaillée l'ensemble des dispositions à prendre ni ne constitue un document de référence suffisant et actualisé.

En matière de prévention et de sécurité des activités de recherche concernant les prions, les responsables d'équipes ou des sites et, plus généralement, l'ensemble des acteurs de la prévention doivent reconstituer un cadre prescrit sous différents angles que sont l'agent pathogène, la nature du confinement des locaux, le risque biologique, sans pouvoir s'appuyer sur un référentiel adapté d'évaluation des risques ni sur un suivi spécifique.

2.4. La réglementation applicable aux protéines prion-like : un risque à signaler

Huit des neuf équipes visitées manipulent également d'autres protéines qui apparaissent en interaction avec la protéine prion, développent des mécanismes d'agrégation similaires et sont impliquées dans d'autres maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson. Il s'agit notamment des protéines bêta-amyloïde, tau et alpha-synucléine ou TDP 43. Ces protéines humaines sont dénommées prion-like ou préférablement, selon certains chercheurs auditionnés, propagons.

Comme précisé en annexe 3, même si aucune contamination interhumaine n'a été démontrée à ce jour, plusieurs travaux scientifiques ont posé l'hypothèse d'une transmission interhumaine de protéinopathies, particulièrement pour la protéine bêta-amyloïde impliquée dans la maladie d'Alzheimer et induit expérimentalement une transmission inter-animale. Pour plusieurs chercheurs auditionnés par la mission, ce risque de transmissibilité n'est pas négligeable, sachant toutefois que les longs délais d'incubation sont également à prendre en compte. Or, il ne fait pas l'objet d'un encadrement réglementaire spécifique puisque ces protéines ne sont pas identifiées à ce jour comme des agents biologiques pathogènes. Leur manipulation n'appelle réglementairement aucune mesure spécifique obligatoire de confinement, d'équipement de protection individuelle ou de procédure de décontamination.

Au plan scientifique, cet enjeu de transmissibilité et les risques associés ont fait l'objet de plusieurs échanges internationaux très récents²². Par ailleurs, même si, à ce jour, les travaux de recherche et la connaissance des mécanismes de transmission n'ont pas encore le recul nécessaire ni atteint un historique identique au prion, il a été rapporté à la mission par les chercheurs auditionnés qu'au-delà des équipes « prions », les équipes de recherche en biologie concernées adopteraient des mesures de prévention au sein de locaux confinés.

Toutefois, même si cette dimension ne relève pas du périmètre stricto sensu de la mission, celle-ci estime que la manipulation de prion-like ou propagons constitue un risque potentiel non encadré précisément par la réglementation et devant, à ce titre, être signalé comme tel par le présent rapport.

¹⁹ CNRS, *Risques biologiques, Les cahiers de prévention, santé, sécurité, environnement*, 4^{ème} édition, 2017, lequel intègre le risque « prion » dans la déclinaison des risques par type de matériels biologiques mais ne précise pas les spécificités en termes d'analyse des voies de pénétration, de l'exposition et de la prévention.

²⁰ Inserm, *Guide de travail dans un laboratoire L3*, 2016, en cours de révision.

²¹ *Exposition fortuite à un agent infectieux et conduite à tenir en milieu de travail*, base de donnée EFICATT ; *Encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST)*, 2013 ; *Les agents biologiques*, 2013 ; *Déchets infectieux, élimination des DASRI et assimilés, prévention et réglementation*, 2013 ; *Les appareils de protection respiratoire, choix et protection*, 2019 ; *Les risques biologiques en milieu professionnel*, 2019 ; *Risques biologiques, conférence 2019* ; *Risques biologiques, dossier mis à jour*, 2020.

²² Il s'agit notamment d'un atelier tenu en mai 2018 aux États-Unis sous l'égide du National Institute of Aging et d'un atelier tenu à l'automne 2019 à Londres, lesquels devraient faire prochainement l'objet de publications.

3. Contextes et enjeux scientifiques des laboratoires prions impactant les enjeux de sécurité

Avant d'aborder les constats, la mission estime nécessaire de préciser certaines caractéristiques propres à la recherche sur les prions, lesquelles permettent de mieux comprendre les enjeux d'évaluation fine des risques liés à la manipulation de ces agents pathogènes.

3.1. Des équipes aux axes de recherche distincts mais avec une même culture de la dangerosité propre aux prions

Les maladies à prions chez l'homme sont étudiées depuis plus d'un siècle sachant que la tremblante du mouton est connue et étudiée depuis le 18^{ème} siècle. Suite aux deux crises des années quatre-vingt-seize et deux mille de la vache folle, les capacités de franchissement de la barrière inter-espèces ainsi que la résistance des prions aux formes classiques d'inactivation et de décontamination sont désormais connues.

Schématiquement, les équipes rencontrées travaillent exclusivement ou de façon combinée sur le franchissement de la barrière inter-espèces, la nature et la toxicité des différentes souches prions (animales et/ou humaines), les différentes pathogénies provoquées par les prions, les mécanismes cellulaires impliqués et les modalités de traitement.

Certaines équipes sont plus spécifiquement centrées sur les enjeux cliniques, d'autres sur les mécanismes cellulaires, mais l'ensemble des équipes, y compris les trois laboratoires spécialisés en santé animale, touchent à des domaines intéressants la santé humaine, qu'il s'agisse de diagnostic, de solutions thérapeutiques ou prophylactiques ou encore de techniques d'inactivation.

Comme cela a été rapporté à de nombreuses reprises à la mission par les responsables et agents audités, les enjeux de sécurité, au regard du risque biologique que représentent les prions, sont une dimension prégnante de la culture des équipes. Cette dimension s'est particulièrement renforcée durant la dernière décennie, après la période d'urgence et parfois d'improvisation des années quatre-vingt-dix et du début des années deux mille.

La pathogénie des protéinopathies et la recherche de traitements sont ainsi le cœur de l'activité scientifique des équipes enquêtées par la mission.

3.2. Des équipes aux modalités de travail et activités expérimentales très diverses

Les équipes rencontrées par la mission connaissent des modalités de travail diverses qui tiennent non seulement aux axes de recherche et activités expérimentales mais aussi aux locaux, matériels et choix techniques adoptés.

3.2.1. La taille des équipes et les locaux utilisés

Cette diversité tient au premier abord à la taille des équipes et plus encore au nombre de personnes manipulant effectivement des prions infectieux : de deux à une quinzaine de personnes selon les équipes. De même, la taille et la configuration des locaux diffèrent, d'un laboratoire confiné dédié à la seule culture cellulaire de quelques mètres carrés, à des installations de plus de mille mètres carrés comprenant plusieurs niveaux d'animaleries.

Enfin, la nature des locaux et tout particulièrement des locaux confinés utilisés par les équipes constitue également un élément structurant de différenciation. Certaines équipes mettent en œuvre des expérimentations dans des locaux confinés de type L2, d'autres de type L3, les plus importantes cumulant les deux types de locaux confinés (cf. encadré 4 *supra* relatif au cadre réglementaire des locaux confinés). En outre, la mission précise que les locaux de type L2 utilisés par les équipes Inserm diffèrent en ce qu'elles disposent systématiquement d'un sas avec une salle de manipulation en dépression (ventilations distinctes). Cette configuration spécifique, parfois appelée « L2+ » résulte de l'interprétation faite par l'Inserm de la réglementation.

Nécessairement la nature et la configuration de ces locaux induisent des pratiques différentes en termes de prévention et de sécurité.

3.2.2. Les matériaux biologiques manipulés

Cette diversité tient plus encore aux matériaux biologiques étudiés (cellules, tissus, animaux) ainsi qu'aux diverses souches et hôtes étudiés. La mission a ainsi recensé, selon les équipes, des souches ovines, porcines, caprines, bovines, vison, cervidés, humaines lesquelles peuvent infecter des hôtes tout aussi divers que des souris OGM humanisées, ovinisées ou non OGM, des hamsters, des primates non humains et même des drosophiles OGM ainsi que des cellules et tissus humains. À l'exception de l'équipe [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration], l'ensemble des équipes manipule des souches humaines ou des souches animales transmissibles à l'homme.

La nature des matériaux induit également une dangerosité différenciée, les tissus cérébraux recelant *a priori* une concentration prionique très supérieure à celle du liquide cébrospinal par exemple. L'ensemble de ces éléments doivent ainsi être appréciés, y compris de façon combinée, pour évaluer le risque et les dispositifs de prévention et de sécurité associés.

3.2.3. Les expérimentations pratiquées

Les expérimentations menées, les techniques utilisées ou encore les possibilités de robotisation diffèrent également selon les axes de recherche et, parfois, les choix ou les possibilités techniques des équipes. Ainsi toutes les équipes ne pratiquent pas, ou pas avec la même fréquence, les activités jugées les plus à risque que sont la préparation d'homogénats infectieux, leur inoculation sur cellules, tissus ou, plus encore, animaux vivants et l'extraction des cerveaux ainsi contaminés. Par ailleurs, certaines expérimentations se font à partir de matériaux congelés ou de matériaux fixés qui impliquent des techniques distinctes de découpe et de manipulation et, en conséquence, des dangers et des risques différents. En outre, les équipes n'ont pas nécessairement les mêmes procédés de centrifugation. Enfin, un élément important de différenciation entre les équipes tient au développement, par une partie des équipes, de deux techniques très distinctes d'amplification visant à augmenter la concentration ou l'expression afin de détecter de plus faibles quantités de protéines prions anormales dans un échantillon²³. Ces techniques n'induisent pas le même type de risque en termes de production d'aérosols et de charge du matériau infectieux (cf. encadré 8 *infra*). Cette diversité d'expérimentations et de techniques constitue une dimension significative pour l'évaluation et la prévention du risque.

Ainsi, au regard de cette diversité de modalités de travail et d'activités, est posée la définition d'un cadre commun compatible avec la variabilité des équipements comme des expérimentations et des gestes pratiqués.

3.3. Des incertitudes scientifiques ayant un impact sur la prévention et la sécurité

Les travaux menés par Stanley Prusiner, pour lesquels il reçut en 1997 le prix Nobel de médecine, ont permis d'établir que l'agent responsable des ESST était un prion infectieux, une protéine dépourvue d'ADN ou d'ARN, et qui n'est donc ni un virus ni une bactérie. Cet ATNC n'est sensible ni aux antibiotiques ni aux antiviraux.

Au cours de ses visites et entretiens, la mission a identifié plusieurs éléments débattus ou non encore consolidés scientifiquement, susceptibles d'impacter la prévention et la sécurité des agents. Certaines de ces questions scientifiques sont parfois l'objet même des travaux de recherche des équipes concernées. Certaines résultent des circonstances entourant la possible contamination de la technicienne de recherche décédée en juin 2019.

3.3.1. La dangerosité des souches

La connaissance des prions, de leur potentiel réplcatif, de leur diversité et de leur capacité d'adaptation a fortement progressé. L'utilisation de souris transgéniques humanisées permet une analyse fine de la dangerosité ou non pour l'homme des prions étudiés dans les laboratoires. Au plan réglementaire, selon l'arrêté du 18 juillet 1994 relatif à la liste des agents biologiques pathogène, tout prion non caractérisé est travaillé en laboratoire L3.

²³ Il s'agit de la *Proteine misfolding cyclic amplification* (PMCA) et de la *Real-time quaking-induced conversion* (RT-QuIC).

Comme précisé *supra*, le classement réglementaire des différentes souches prions n'est pas toujours détaillé (absence de mention de la tremblante du mouton atypique) ou actualisé (souches issus de visons, cervidés, camélidés). Par ailleurs, dans le cadre expérimental, les différences souches naturelles font l'objet de multiples manipulations et transformations tenant à l'hôte animal et à la recombinaison des protéines d'origine.

La mission a constaté que, généralement, les appréciations de risque des équipes sont en avance par rapport à la réglementation, et qu'en cas d'incertitudes sur les risques associés, le matériel infecté est étudié par défaut dans le laboratoire le plus sécurisé. La plupart des chercheurs se réfèrent au critère de démonstration expérimentale distinguant notamment la souche de la tremblante classique caractérisée (classe 2) des autres souches, classées ou non, qui doivent être travaillées en espace confiné de niveau 3.

3.3.2. Les voies de contamination, les voies de dissémination et la dose infectante

Les travaux scientifiques ont conduit à établir une hiérarchie dans l'efficacité des voies de transmission de la contamination prionique. L'inoculation intracérébrale et la voie digestive sont ainsi très documentées et ont démontré leur « efficacité ». Les voies cutanées et oculaires sont moins connues. La voie respiratoire, par inhalation accidentelle, a été écartée jusqu'à ce jour ; toutefois quelques travaux expérimentaux ont démontré une transmission après nébulisation de très fortes doses.

Les circonstances de la possible contamination de la technicienne de recherche décédée en juin 2019 viennent interroger le niveau de dose infectante, laquelle est mal connue. C'est du moins ce qu'exposent à titre scientifique certains chercheurs²⁴ sans que cela fasse consensus au sein de l'ensemble des responsables d'équipes²⁵.

Les circonstances du décès de juin 2019 interrogent également les voies de dissémination au niveau cellulaire dans le corps humain encore moins connues et documentées, eu égard aux formes et durée d'incubation propres aux prionopathies. Or, ces incertitudes constituent un enjeu au regard de la conduite à tenir en cas d'accident (CAT) ou encore d'éventuels traitements prophylactiques post-accident²⁶.

Si les voies parentérales et orales sont des voies majeures de contamination, les projections de matériel contaminé peuvent également générer une contamination via les muqueuses. De plus, parmi les chercheurs auditionnés, certains, peu nombreux, envisagent une possibilité de contamination par les aérosols. Cette problématique des aérosols est détaillée en annexe 8.

La mission a constaté des divergences d'appréciation de la part des chercheurs et de grandes disparités dans la pratique des activités génératrices d'aérosols. Elle pense nécessaire, à ce stade, d'approfondir l'analyse de la « production d'aérosols susceptibles de contenir des prions » par une évaluation quantitative, scientifique et rigoureuse. Dans l'attente, elle estime utile une réflexion mutualisée entre équipes sur les équipements et pratiques réduisant les risques de projection et d'aérosols.

3.3.3. Les procédés de décontamination

Les procédés de décontamination des prions infectieux suscitent enfin des interrogations tenant à la remarquable résistance de cet agent pathogène. Possiblement, ces interrogations tiennent aussi à l'existence de prions infectieux qui seraient difficilement détectables selon un des chercheurs auditionnés par la mission.

L'eau de Javel et la soude permettent d'inactiver les prions infectieux mais selon des durées et concentrations variables, appréciées essentiellement en fonction de la résistance des matériels et surfaces pour lesquels elles s'avèrent très corrosives. Il existe par ailleurs des produits prionocides recensés selon un protocole sous pilotage de l'ANSM. Établi en 2011, ce protocole a fait l'objet d'une actualisation en 2018²⁷ suite à des travaux et publications de recherche permis par les techniques d'amplification. Toutefois, à ce stade, aucun nouveau produit prionocide n'a fait l'objet d'un dépôt de demande d'agrément à l'ANSM ni *a fortiori* été autorisé sur

²⁴ Cf. JP Brandel, MB Vlaicu, A. Culeux et ali, *op. cit.*

²⁵ Avec lesquels la mission a échangé à la fois de façon bilatérale mais également dans un cadre collectif lors d'une réunion tenue à l'initiative de la mission le 18 juin 2020.

²⁶ Cf. JP Brandel, MB Vlaicu, A. Culeux et ali, *op. cit.*

²⁷ *Protocole standard prion (PSP)*, Afssaps, version 2011 (PSP v2011) ; version révisée et actualisée par l'ANSM (PSP v2018).

la base de ce nouveau protocole dont les enjeux, en matière de risques de contamination iatrogène, sont importants.

Ainsi, en matière de prions infectieux, l'amélioration des mesures de prévention et de sécurité suppose le développement de travaux de recherche ciblés, une adaptation continue en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques et l'adoption de mesures conservatoires si nécessaire.

4. Une accidentologie très faible mais peu suivie dans la durée

Il n'entrait pas dans le champ de la mission d'enquêter sur les accidents professionnels dans les laboratoires visités. Toutefois, au cours de ses visites, la mission a pris connaissance des registres santé et sécurité et des déclarations d'accident du travail tels que communiqués par les unités, a systématiquement questionné les agents présents en entretien bilatéral sur les incidents et accidents intervenus à leur connaissance et a échangé avec l'ensemble des médecins de prévention.

Les observations suivantes sont donc fondées sur une appréciation globale et non une enquête exhaustive.

4.1. Des accidents peu nombreux

La mission a constaté que, pour l'ensemble des équipes auditées, les procédures de recensement des accidents du travail sont généralisées.

De la consultation des registres santé et sécurité²⁸ et des entretiens avec la quasi-totalité²⁹ de la centaine d'agents manipulant actuellement des prions infectieux, très peu d'accidents avec contact de produits infectieux ont été rapportés à la mission.

La mission a ainsi eu connaissance, au vu des informations recueillies, de l'accidentologie suivante³⁰ :

- cinq agents se sont piqués ou coupés avec des seringues ou lames contaminées³¹ ;
- sept agents se sont piqués ou coupés sans contact avec des matériaux infectés ;
- cinq agents ont connu divers accidents de morsure et de projections *a priori* sans gravité car sans contact avec du matériel contaminé.

La mission rappelle que le décompte ci-dessus ne correspond pas à un dénombrement exhaustif des incidents ou accidents intervenus sur une période donnée dans la mesure où certaines équipes ont cessé leur activité tandis que d'autres se sont créées et que certaines informations relèvent du mode déclaratif³².

4.2. Un suivi médical parfois lacunaire lié au contexte général de pénurie de médecins du travail

Comme évoqué *supra* (cf. chapitre 3), les agents exposés au risque prion doivent réglementairement faire l'objet d'une surveillance médicale particulière s'ils travaillent dans un laboratoire de recherche publique ou

²⁸ Selon les cas, la mission a eu accès aux registres SST sur une période de dix ans mais parfois sur quelques années, en fonction d'éventuels créations ou regroupements récents d'équipes ou de locaux.

²⁹ Sauf agents en congés lors des visites et agents des deux laboratoires de recherche audités en visioconférence en raison du confinement.

³⁰ En intégrant les deux accidents concernant la technicienne de recherche décédée en juin, celui avec du matériel contaminé et celui avec du matériel non contaminé.

³¹ Le premier de ces accidents portés à la connaissance de la mission remontant à près de vingt ans.

³² Ainsi la mission a consulté les registres SST de l'équipe [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration] sur la période 2017-2019, de l'équipe [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration] sur la période 2009-2019, de [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration] pour la période 2019, de l'équipe [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration] pour la période 2015-2019, des deux équipes [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration] sur la période 2010-2019 et n'a consulté celui de l'ICM, ni de l'équipe de [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration] ni de l'équipe de [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration] dans la mesure où il lui a été précisé qu'aucun accident n'était intervenu ces dernières années.

d'un suivi individuel renforcé s'ils travaillent au sein d'un établissement public à caractère industriel et commercial.

Il importe de rappeler que le suivi médical dont bénéficient les agents varie en fonction des sites et employeurs. Ainsi, au sein d'une même équipe mixte à plusieurs établissements, il n'est pas rare que plusieurs médecins interviennent, chaque employeur étant responsable de l'organisation de la médecine de prévention.

La mission a constaté, lors de ses visites, que la fréquence réglementaire des visites³³ n'est pas toujours respectée, sachant que plusieurs sites sont restés plusieurs années sans médecin de prévention. Certains médecins sont consultés préalablement à l'affectation des agents dans les L3 et se prononcent sur d'éventuelles contre-indications ou inaptitudes mais cette obligation réglementaire, propre à l'exposition aux pathogènes de classe 3, n'est pas toujours respectée. D'autres médecins ne sont pas informés de la manipulation de prions. Le contenu de la visite médicale est variable et ne fait pas l'objet d'un consensus défini.

Plusieurs sites ou unités ont mis en place un dispositif permettant d'informer le médecin des expositions de chaque agent ou salarié et précisant l'agent pathogène manipulé. Mais ce procédé n'est pas généralisé et certains médecins ne peuvent s'appuyer que sur la déclaration de l'agent lorsqu'il est reçu en visite. Un médecin a indiqué à la mission devoir faire « du porte à porte » pour recueillir l'information.

À l'inverse, dans la mesure où aucune vaccination ni prophylaxie n'existent, deux médecins ont indiqué à la mission ne pas trouver forcément cet avis préalable à l'affectation sur le poste nécessaire pour le prion³⁴.

4.3. L'absence de traçabilité des expositions

À ce jour, aucun dispositif réglementaire n'impose à l'employeur d'attester de l'exposition aux risques biologiques, cette attestation n'existant réglementairement que pour les substances chimiques pouvant être cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction dites « CMR ». Seuls les dossiers médicaux pourraient permettre de retracer les expositions mais l'archivage de ces données est lacunaire dans certaines structures et repose sur des déclarations de l'agent et non de l'employeur.

Des agents ont témoigné auprès de la mission de leur inquiétude quant à l'absence de traçabilité de leur exposition. Ils craignent que la maladie, susceptible de se développer plusieurs décennies après l'exposition ne puisse être rattachée à leur activité professionnelle. Une minorité de médecins a indiqué à la mission remettre aux agents, qui en formulent le souhait, un courrier retraçant leurs *cursus laboris* dont les expositions au risque prion. L'un des organismes audités par la mission a engagé une réflexion sur une possible procédure systématique de traçabilité³⁵.

Ainsi, compte tenu de l'absence actuelle de traitement et de la durée d'incubation très longue, le renforcement de la traçabilité des expositions aux prions infectieux et du suivi post-exposition et post-professionnel, à l'instar de ce qui existe pour les CMR, apparaît nécessaire.

5. Les constats de la mission concernant les politiques et mesures de sécurité menées dans les neuf laboratoires

5.1. Des procédures de sécurité et de prévention des équipes de recherche globalement conformes à la réglementation mais hétérogènes qualitativement

Au vu des observations faites par la mission, les équipes et unités visitées et/ou auditionnées respectent globalement le cadre réglementaire. La mission a néanmoins constaté certaines non-conformités et, plus

³³ Le décret 2020-687 a modifié le décret 82-453 et notamment la fréquence obligatoire des visites médicales pour des agents soumis à une surveillance médicale particulière du fait de leur exposition aux risques professionnels : précédemment fixée à un an, celle-ci doit désormais intervenir à *minima* tous les quatre ans.

³⁴ C'est pourquoi, malgré des avancées récentes concernant un test qui permettrait de déceler la maladie dans les mois précédant l'apparition des premiers symptômes de la MCJ, son usage pose des enjeux éthiques aux dires de chercheurs entendus par la mission.

³⁵ Comme précisé à la mission par le CEA.

généralement, l'insuffisante utilisation du document unique d'évaluation des risques (DUER), la non-harmonisation de la conduite à tenir en cas d'accident et les incertitudes quant à la traçabilité et le suivi des modalités d'élimination finale des déchets.

5.1.1. Des documents réglementaires effectivement établis par les équipes et unités concernées

Afin d'évaluer précisément les « plans de sécurité » ciblés dans le courrier de saisine des inspections générales, la mission a sollicité des équipes de recherche la fourniture d'un ensemble de documents d'information, réglementaires et contractuels (cf. liste en annexe 6).

La mission constate que l'ensemble des équipes a effectivement transmis :

- le document unique d'évaluation des risques (DUER) concernant de façon variable le site, l'unité ou le laboratoire ou, le cas échéant, des documents parfois multiformes en tenant lieu ;
- des documents complémentaires spécifiques au risque et pratiques opératoires propres aux manipulations prion rédigées par les équipes de recherche ;
- le règlement intérieur, incluant les questions générales de sécurité ;
- le cas échéant, les attestations administratives de recherche réglementée ;
- les procédures à tenir en cas d'accident ;
- les extraits du registre santé et sécurité recensant les accidents ;
- les différents formulaires ou procédures de formation et, parfois, d'habilitation des agents manipulant des prions infectieux.

La mission constate que certains documents n'ont pas été fournis par l'ensemble des équipes. Il s'agit notamment de documents relevant de la responsabilité des établissements (et non des équipes ou des unités de recherche), à savoir :

- les données de suivi des visites médicales réglementaires ;
- les contrats de service et plans de prévention avec des prestataires externes ;
- les attestations de contrôles périodiques et de maintenance des installations techniques ;
- les procédures relatives aux déchets dont leur traçabilité spécifique et les modalités précises de leur élimination finale ;
- le cas échéant, les conventions entre tutelles tout particulièrement concernant les responsabilités et dispositions en matière d'hygiène et de sécurité.

Pour établir ces documents, les équipes s'appuient sur leur assistant de prévention dont la mission a constaté la proximité avec les équipes et le rôle structurant lors de la quasi-totalité de ses visites et entretiens. Au-delà des DUER diversement renseignés lorsqu'ils sont fournis comme tels, la mission a également observé le soin particulier apporté à l'élaboration de documents précis correspondant à leurs besoins pour décliner leur politique d'analyse du risque et de prévention, tels que des « fiches de sécurité » ou un « livret de laboratoire ». En cohérence avec les caractéristiques et procédures propres aux laboratoires et animaleries confinés, sont ainsi détaillés par fiches ou assimilés les sujets suivants : entrées et sorties de personnels, visiteurs ou matériels ; postes opératoires et équipements de protection individuelle (EPI) ; contrôle et maintenance des équipements (autoclaves, postes de sécurité microbiologique (PSM), congélateurs, centrifugeuses etc.) ; inactivation des déchets ; conduite à tenir en cas d'accident.

5.1.2. Des non conformités mineures et, pour les équipes inscrites dans une démarche qualité, très limitées

Au regard des prescriptions du code du travail, la mission a parfois constaté des non-conformités à propos des thèmes suivants : la non-actualisation annuelle de l'évaluation des risques ; la liste détaillée et à jour des agents exposés au risque ; l'information du médecin du travail ; le recyclage régulier des formations.

Par ailleurs, il n'est pas fait de déclaration à l'inspection du travail des activités présentant un risque biologique, sachant qu'en la matière existe une ambivalence réglementaire identifiée *supra* (cf. chapitre 3.3.).

La mission a constaté que ces non-conformités sont quasiment absentes pour les équipes dont les activités doivent être accréditées et pour celles pouvant s'appuyer sur des procédures qualité ou des dispositifs de contrôle interne traitant des enjeux de prévention et de sécurité. La mission souligne, à ce sujet, les différences structurelles entre laboratoires exclusivement de recherche et laboratoires de diagnostic. Cette différence tient d'abord à la possible présence d'étudiants et de doctorants dans les laboratoires de recherche. Ensuite, l'organisation institutionnelle de prévention propre aux laboratoires de recherche, laquelle consiste en l'intégration au sein des équipes d'un assistant de prévention qui en est généralement lui-même issu, apparaît plus opérationnelle. En revanche, il est constaté une approche « hygiène et sécurité » mieux prise en compte dans les laboratoires de diagnostic qui sont en général accrédités à divers systèmes de normes visant la qualité des analyses.

5.1.3. L'insuffisante utilisation du document unique d'évaluation des risques (DUER) comme outil de pilotage

La mission a constaté que les DUER consultés sont généralement rédigés à partir des modèles généraux non spécifiques établis par les tutelles. Le cas échéant, ces DUER viennent ainsi alimenter une base de données nationale (Inserm, INRAE). Parmi ces modèles, certains sont établis par typologie de risque (modèle Inserm) d'autres par types de locaux et d'activités (INRAE, université de Bretagne occidentale), d'autres encore par postes (CEA, ANSES). Le périmètre et, par construction, l'échelon hiérarchique de validation de ces DUER varient. Le DUER peut être établi à l'échelle d'une unité de recherche mais également concerner l'ensemble d'un site ou encore une structure fédérative. En ce cas, il ne comporte que rarement des volets détaillés liés aux activités spécifiques des équipes. La mission a, en outre, rencontré quelques cas où plusieurs DUER sont élaborés par les différentes tutelles autour d'une même unité placée sous multi-tutelles. Cette dimension multi-tutelle est détaillée *infra* (cf. chapitre 6.2.4.).

La mission a constaté un degré d'association et d'appropriation très divers selon les équipes visitées : depuis l'équipe au sein de laquelle tous les agents ont été associés à sa construction et connaissent le DUER jusqu'au cas d'une équipe qui n'est pas destinataire du document.

Des documents complémentaires rédigés par les équipes, détaillent les risques au plus près des manipulations, et abondent ces DUER. Cela ne procure pas à ces documents complémentaires la valeur juridique d'un DUER en l'absence des validations prévues.

Concernant le programme d'action que doit comprendre le DUER au vu de l'analyse des risques, la mission a constaté que celui-ci est rarement détaillé et renseigné sur les suites données et rarement actualisé, par exemple suite au décès intervenu en juin 2019.

Souvent perçu par les responsables d'équipe comme un document administratif réglementaire insuffisamment adapté à leurs pratiques et auquel ils préfèrent d'autres supports qui leur sont propres, le DUER ne tient que rarement son rôle d'outil de pilotage.

5.1.4. La traçabilité et le suivi des modalités d'élimination finale des déchets insuffisamment formalisés

Les équipes procèdent aux enregistrements des opérations de traitement au sein de leurs enceintes confinées, mais la gestion spécifique des déchets DASRI ATNC quand ils sortent du laboratoire confiné, leur échappe. Comme celle de tous les DASRI, elle ne relève pas des équipes concernées mais s'effectue selon des procédures gérées à l'échelle du site.

La quasi-totalité des conventions consultées par la mission font état de la présence d'ATNC parmi les DASRI solides à éliminer. Toutefois, rares sont celles qui créent en conséquence un lot particulier ou précisent que tous les DASRI doivent être traités comme des DASRI susceptibles de contenir des ATNC. Si les installations d'élimination des DASRI solides des différents sites de recherche, mentionnées dans ces conventions, sont toutes des installations d'incinération autorisées à éliminer des DASRI, ces conventions font souvent état de la possibilité de traiter par désinfection les DASRI des sites de recherche. Or, comme cette modalité est strictement interdite pour les DASRI susceptibles de contenir des ATNC, sa mention dans ces conventions est contraire à la réglementation, voire source de confusion et même d'incertitude en cas d'arrêt d'activité des installations destinataires. Deux des conventions consultées par la mission ne font état que d'un seul site d'incinération alors que pour pallier l'indisponibilité potentielle de ce site, un second doit être mentionné.

Il a été porté à la connaissance de la mission que les bordereaux de suivi de déchets revenaient aux services généraux en charge des DASRI dans les différents sites visités mais qu'aucun double n'était adressé aux équipes de recherche, ce qui ne contribue pas à les responsabiliser sur la totalité de la chaîne de traitement des déchets.

Par ailleurs, concernant les équipements et leur maintenance, notamment le remplacement des filtres, la mission a constaté, pour certains des sites multi-tutelles, des contraintes liées à la gestion différenciée selon les procédures adoptées par chaque tutelle et des échanges d'information entre les différents agents chargés de la prévention, rendus complexes.

5.1.5. Les incertitudes concernant la conduite à tenir en cas d'accident (CAT)

Toutes les équipes visitées par la mission ont formalisé une procédure concernant la conduite à tenir en cas d'accident exposant à du matériel biologique infectieux. Les équipes et agents concernés ont confirmé à la mission avoir systématiquement mis en œuvre cette procédure pour les accidents évoqués *supra*³⁶. Plusieurs ont mis en place des kits de secours, ont affiché les numéros d'urgence et, désormais, disposent pour certains d'un dispositif d'alarme pour travailleur isolé (DATI).

La mission constate en revanche que toutes les équipes n'ont pas mis en place d'EPI dédiés en cas d'intervention des pompiers et peu d'exercices de mise en situation sont réalisés pour simuler un accident.

Plus spécifiquement, la conduite à tenir ne fait pas l'objet d'une approche harmonisée : ainsi la durée de contact avec l'eau de Javel et sa concentration varient selon les équipes. Existente également deux positions opposées sur l'opportunité de « faire saigner » ou pas la plaie. En outre, la mission souligne qu'il n'existe pas d'instruction pour les laboratoires de recherche. Enfin, il apparaît que la pratique française se distingue de ce qui peut être préconisé au niveau international comme précisé dans l'encadré 5 ci-après.

Enfin, si certaines équipes posent l'hypothèse de prophylaxies pour retarder ou modifier la propagation infectieuse en cas d'accident³⁷, aucun traitement prophylactique n'a fait preuve de son efficacité à ce jour.

Les responsables scientifiques et acteurs de prévention rencontrés par la mission sont tout à fait conscients des interrogations entourant la CAT, tenant à des connaissances scientifiques insuffisantes sur les mécanismes biologiques de contamination et de dissémination (cf. *supra* chapitre 4.3.).

³⁶ À l'exception d'un accident remontant à 2001.

³⁷ Au moyen de la tétracycline, de la doxycycline ou encore du pentosane polysulfate.

Encadré 5 : Les approches nationales et internationales distinctes pour la conduite à tenir en cas d'accident

Pour la conduite à tenir en cas d'accident, il n'existe pas de texte réglementaire visant les laboratoires de recherche. Les textes de référence émanent du ministère en charge de la santé et visent les laboratoires de diagnostic ou d'anatomopathologie ou encore les pratiques intervenant lors des actes invasifs médicaux.

Pour autant les équipes de recherche rencontrées par la mission s'appuient sur le corpus suivant :

- l'arrêté du 10 juillet 2013 relatif à la prévention des risques biologiques de certains travailleurs susceptibles d'être en contact avec des objets perforants ;
- la circulaire DGS/DHOS /DRT du 30 juillet 2004 relative aux précautions à observer vis-à-vis risque transmission ATC et ATNC ;
- l'instruction DGS/RI3/2011/449 du 1er décembre 2011 relative à la réduction des risques de transmission ATNC lors des actes invasifs.

Les prescriptions qui en résultent sont synthétisées dans le tableau ci-après tel que communiqué à la mission par l'INRS :

	Arrêté 2013	Circulaire 2004	Instruction 2011
	AES (milieu soins)	ATNC (anatomopathologie, autopsie...)	ATNC (actes invasifs, DM)
Cutanée	Ne pas faire saigner Nettoyer eau et savon, rincer Puis désinfecter au moins 5 minutes avec un dérivé chloré (Dakin ou eau de Javel à 2,6 % de chlore actif dilué au 1/5) ou à défaut polyvidone iodée en solution dermique ou alcool à 70°C	rincage immédiat et traitement pendant 30 minutes par une solution d'eau de javel 2 % de chlore actif dilué depuis moins de 24 heures, avant d'être rincée et lavée au savon Alcool inefficace	lavage immédiat au savon, rincage à l'eau et immersion ou contact pendant au moins 5 minutes exclusivement avec une solution d'hypochlorite de sodium de 2 % de chlore actif. Si douleur, arrêt du traitement. Rincage à l'eau
Projection oculaire ou muqueuse	rincage abondant au sérum physiologique ou à l'eau au moins 5 min	lavage urgent et prolongé à l'eau ou solution adaptée au siège de la projection	Au moins 250 ml de sérum physiologique ou à défaut à l'eau, si possible à l'aide d'un rince-œil à usage unique
Consultation médicale	Avis médical : pour évaluer notamment risque VIH, VHB et VHC, +/- traitement	consultation médicale nécessaire Pas de surveillance sérologique particulière	Consultation dans le service de santé au travail Pas de suivi sérologique particulier

Source : INRS communiqué à la mission le 21 octobre 2019

Par ailleurs, comme précisé à la mission par l'INRS, les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) préconisent des mesures qui diffèrent des pratiques françaises, particulièrement pour le non recours à un détergent en cas de lésion cutanée et la précaution concernant le fait de faire saigner.

L'OMS préconise ainsi :^a

- sur peau non lésée : nettoyer avec un détergent et une importante quantité d'eau chaude (éviter de frotter), rincer et sécher. Pour plus de sécurité, il est recommandé de faire tremper une minute soit dans de la soude 0,1N soit dans de l'eau de Javel diluée au dixième ;
- sur une piqûre ou coupure : faire saigner doucement, laver (éviter de frotter) avec de l'eau chaude savonneuse, rincer, sécher et couvrir avec une protection étanche.

^a OMS, *WHO Infection guidelines for Transmissible Spongiform Encephalopathies*, Report of a WHO consultation, Geneva, Switzerland, 23-26 March 1999, traduction par la mission.

5.1.6. La réactivité des équipes et des tutelles suite au décès survenu en juin 2019

L'annonce du décès survenu en juin 2019 d'une technicienne de recherche a suscité, dans l'ensemble des équipes visitées, des réunions et parfois un processus de réflexion collective ou de balayage des pratiques, que ce soit au niveau de l'équipe elle-même, au sein de l'unité de recherche ou encore au niveau du site.

Conformément au code du travail prescrivant l'adaptation de mesures de prévention pour tenir compte du changement des circonstances, une large majorité des équipes a procédé au contrôle des mesures de sécurité, revisité les gestes de sécurité sur postes ou encore révisé les mesures de prévention. Une minorité

d'équipes a réévalué le risque en termes de manipulation, voire révisé leur DUER. En outre, deux équipes ont suspendu des projets ou manipulations ou encore différé des recrutements.

Par ailleurs, à l'initiative du CNR, une réunion associant la quasi-totalité des chefs d'équipe s'est tenue en juillet 2019, sans pour autant aboutir, à ce stade, à des préconisations collectivement adoptées.

Enfin, la mission précise que des mesures d'accompagnement de ressources humaines, y compris en termes indemnitaires³⁸, ont été prises pour une des équipes visitées afin de prendre en considération le risque psychosocial engendré par l'annonce du décès.

Ainsi, l'évaluation fine des risques et des procédures associées est souvent insuffisamment formalisée. Le haut niveau d'expertise scientifique des responsables d'équipe et leur investissement au quotidien auprès des équipes ne suffisent pas à garantir un partage actualisé avec les équipes, les préventeurs, les prestataires et les tutelles.

Ce constat concerne particulièrement l'analyse fine des risques par poste et protocole ; le recensement détaillé des agents directement exposés par manipulation et ceux indirectement exposés par présence dans les locaux ; la révision annuelle, ou au moins tous les deux ans, des procédures et outils, notamment ceux concernant la nature, l'affichage et la connaissance par les agents de la procédure en cas d'accident (numéro du poste de garde sur le site ou numéros de portables personnels ; l'accessibilité du matériel de secours) ; les exercices de sécurité ainsi que les plans de prévention prévus par la réglementation pour l'intervention de prestataires extérieurs.

Par ailleurs, la traçabilité des procédures et documents des opérations de maintenance des équipements et de traitement et gestion des déchets est parfois insuffisante, la présence de DASRI-ATNC n'est pas toujours formalisée de même que l'interdiction de procéder à une désinfection postérieure à la sortie du site comme le prévoit la réglementation.

Enfin, y compris en raison d'une absence de cadre réglementaire explicite, la conduite à tenir en cas d'accident n'est pas harmonisée.

5.2. Les politiques d'accompagnement des équipes et unités par les tutelles

L'accompagnement des équipes et unités sur les questions de sécurité par leur(s) tutelle(s) prend des formes différentes. Elles sont fonction de l'organisation des tutelles en matière de maîtrise des risques et, plus particulièrement, de la façon dont sont organisées et mises en œuvre les « trois lignes de maîtrise » que sont le niveau opérationnel, le contrôle interne et l'audit. Elles tiennent également à la plus ou moins grande connaissance et appréciation par les tutelles des risques propres aux prions en matière de prévention et de sécurité. Enfin, elles sont également fonction des conventions inter-tutelles pour les sites concernés. Selon les cas, les tutelles peuvent être les directions nationales des organismes de recherche ou les établissements d'enseignement supérieur. Interviennent également, le cas échéant, les délégations déconcentrées territoriales des organismes et les directions de site.

5.2.1. Un accompagnement opérationnel des équipes effectif mais peu spécifique au risque prion

La mission a constaté que l'ensemble des équipes visitées disposent en la matière d'un double appui. Il est constitué, d'une part, des assistants de prévention intervenant au plus près des équipes et, d'autre part, de référents ou de cellules d'appui. Ces référents et/ou cellules d'appui prennent, selon les organismes, des formes et des intitulés divers. Ils se situent au niveau des sites ou des délégations régionales ainsi qu'auprès des directions nationales. Cette diversité tient aussi à la structure des différents organismes et établissements : déconcentrée (Inserm, EFS), centralisée (ANSES, INRAE, universités) ou duale scientifique / administrative (CEA).

³⁸ Le CEA a étendu en 2006 la « prime de sujétion » créée pour les opérateurs intervenant dans les installations nucléaires afin de prendre en compte des conditions d'exercice spécifiques liés aux équipements de protection et aux conditions de travail (bruit, ventilation) à l'ensemble des laboratoires connaissant des contraintes similaires et ainsi aux laboratoires biologiques L3 et L2 et aux animaleries correspondantes. Cette prime réservée aux non cadres se monte à 62 € bruts par mois. L'EFS a décidé en 2020 d'une prime exceptionnelle de l'ordre de 250 € brut par mois pour l'ensemble des agents travaillant dans [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration].

En ce qui concerne les documents de référence et de procédure, la mission a constaté que les tutelles déploient un ensemble de documents actualisés. Une première catégorie est constituée des supports d'aide au pilotage local, au format varié selon les tutelles : livret d'accueil sécurité pour les nouveaux arrivants, formation des assistants de prévention (AP), procédure de formation au poste de travail, procédure relative aux déchets, procédure en cas d'accident, etc. Une seconde catégorie concerne différents documents traitant des laboratoires confinés et du risque biologique (cf. liste en annexe 12).

Comme évoqué *supra* (chapitre 3.3 et détaillé en annexe 12), il n'existe quasiment pas de documents de référence ou de procédure dédiés aux spécificités « prions » même si l'Inserm, notamment, a établi de nombreux guides dans le champ du risque biologique.

Enfin, les tutelles proposent également des dispositifs de formation, lesquels n'intègrent généralement pas les spécificités du risque prion ni la formation des responsables d'équipe à l'évaluation et à la prévention du risque comme détaillé *infra* (cf. chapitre 6.3).

5.2.2. Des dispositifs de contrôle interne très inégaux selon les organismes et établissements

En termes de contrôle interne, la situation est contrastée selon les tutelles.

Des entretiens menés par la mission, il ressort que :

- l'Inserm, l'EFS³⁹ et les universités de Paris de Bretagne-occidentale et de Montpellier n'ont pas de dispositif de contrôle systématique organisé ; concernant l'Inserm, un spécialiste national ou un conseiller de prévention en délégation régionale effectuent des visites de prévention mais peuvent également être missionnés, particulièrement au sujet du risque biologique, sur demande particulière, enfin des visites de laboratoires peuvent être diligentées par les CHSCT en région ;
- l'ANSES et l'INRAE s'appuient pour le contrôle interne sur une organisation distincte ; concernant l'ANSES, le laboratoire de [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration] fait l'objet d'audits réguliers dans le cadre de sa démarche qualité ; concernant l'INRAE, le contrôle interne s'appuie sur les visites réalisées par les CHSCT ainsi que celles menée par la cellule nationale dédiée aux risques biologiques ; par ailleurs, une mission d'enquête sur les conditions générales des recherches et manipulations d'ATNC dans les installations de l'INRAE a été diligentée suite au décès intervenu en juin 2019⁴⁰ ;
- le CEA distingue deux niveaux de contrôle interne assurés par la cellule qualité sécurité environnement (CQSE) du centre territorial Paris-Saclay, laquelle a réalisé un contrôle dit de deuxième niveau suite au décès intervenu en juin 2019.

Enfin, il convient de préciser qu'outre le contrôle interne exercé par les tutelles, existent également différents contrôles ou inspections réalisées dans les unités visitées par la mission. Il s'agit, d'une part, des inspections réalisées par les ISST ministériels ou l'inspection du travail le cas échéant et, d'autre part, celles assurées par les directions départementales de la protection des populations (dans le cadre de l'expérimentation animale), la DGRI (à propos de l'utilisation des OGM) ou encore l'ANSM (concernant l'utilisation des MOT). Toutefois, ces dernières inspections, dont la mission a eu communication le cas échéant, ne traitent pas des dimensions de prévention et de sécurité relatives aux prions.

5.2.3. Des dispositifs d'audits rares

Qu'ils soient de nature interne ou externe, les dispositifs d'audits sont peu développés.

Ils existent essentiellement dans deux cas de figure :

- celui propre au CEA qui s'appuie à la fois sur l'inspection générale nucléaire (IGN) rattachée directement à l'administrateur général du CEA et exerçant des missions d'inspection et d'audit dans le domaine de la sécurité et de la sûreté et sur la direction de l'audit, du risque et du contrôle interne (DARCI) créée en 2019 ;

³⁹ Du moins pour ce qui concerne les activités de recherche, à la différence des activités touchant à la qualité de la chaîne de production des produits sanguins.

⁴⁰ Le rapport correspondant a été communiqué à la mission par le président-directeur général de l'INRAE lors de l'entretien du 30 octobre 2019.

- celui propre aux unités ou sites accrédités COFRAC comme c'est le cas de l' [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration], du laboratoire [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration] et du site [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration].

Comme évoqué *supra*, les différents organismes institutionnels nationaux intervenant dans le champ du risque biologique, à l'instar de l'ANSM, du Haut conseil aux biotechnologies (HCB) ou du département de la recherche réglementée du MESRI, ne traitent pas du risque prion.

5.2.4. Les difficultés soulevées par les configurations de sites multi-tutelles

La configuration multi-tutelle concerne sept laboratoires. En outre, quatre équipes sont localisées sur des sites d'université ou d'école pour lesquels ces établissements d'enseignement supérieur assurent les fonctions d'hébergeur.

Or, la mission observe que seulement trois laboratoires disposent d'une convention multi-tutelles incluant un volet « hygiène et sécurité », dont deux ne sont pas encore signées. Les autres laboratoires concernés ne font pas l'objet d'une convention multi-tutelles.

Pourtant de telles conventions sont indispensables pour clarifier les responsabilités et les procédures sur les sujets fondamentaux liés à la sécurité que sont le DUER, l'accès sécurisé des sites, les dispositifs de secours, la gestion et l'élimination des déchets et pour, le cas échéant, mutualiser des questions de ressources humaines comme la médecine du travail.

Enfin, la responsabilité de la maintenance des différents équipements est, quant à elle, fonction de l'organisme ou l'établissement l'ayant financé ce qui conduit au sein d'une équipe avec multi-tutelles à leur gestion différenciée.

Ainsi, il existe un accompagnement effectif des équipes de recherche par les tutelles nationales et territoriales. Toutefois, le champ de recherche sur les prions constitue un champ très circonscrit voire marginal pour chacun des organismes et établissements auditionnés par la mission. Les équipes et plus particulièrement, les chefs d'équipe se trouvent structurellement dans une situation d'isolement. Les risques spécifiques propres aux prions sont mal connus ou peu pris en compte et non suivis ou contrôlés spécifiquement par les organismes et établissements. Le cas échéant, les démarches qualité ou d'accréditation contribuent toutefois à une meilleure formalisation dans l'évaluation fine des risques.

5.3. La formation des agents : une dimension centrale à formaliser et développer

5.3.1. Une dimension réglementaire prise en compte

Comme évoqué *supra* (cf. chapitre 3.3) et détaillé dans l'encadré 6 ci-après, la formation des agents constitue une obligation réglementaire renforcée en matière de risques biologiques.

Encadré 6 : Formation : les obligations réglementaires renforcées dans le champ du risque biologique

Article R. 4425-6 : « L'employeur organise au bénéfice des travailleurs une formation à la sécurité portant sur : 1° Les risques pour la santé et les prescriptions en matière d'hygiène ; 2° Les précautions à prendre pour éviter l'exposition ; 3° Le port et l'utilisation des équipements et des vêtements de protection individuelle ; 4° Les modalités de tri, de collecte, de stockage, de transport et d'élimination des déchets ; 5° Les mesures à prendre pour prévenir ou pallier les incidents ; 6° La procédure à suivre en cas d'accident ».

Article R. 4425-7 : « La formation à la sécurité est dispensée avant que les travailleurs n'exercent une activité impliquant un contact avec des agents biologiques. Elle est répétée régulièrement et est adaptée à l'évolution des risques ainsi que lors de la modification significative des procédés de travail ».

Source : code du travail

Lors de ses visites, la mission a constaté que cette dimension centrale de la prévention est effectivement prise en charge et mise en œuvre par divers procédures et documents. Toutefois, plusieurs éléments pourraient être améliorés dont certains relèvent de la responsabilité des chefs d'équipe et d'autres de leurs tutelles. Ce besoin d'amélioration est d'autant plus prégnant qu'il s'inscrit dans un contexte dans lequel le

nombre de contrats à durée déterminée, éventuellement renouvelés plusieurs fois, peut être significatif dans certains sites visités par la mission.

5.3.2. Un recyclage et une adaptation des formations à systématiser

La mission a constaté que le recyclage annuel, ou tous les deux ans, en termes de formation constitue l'exception. Seule une des neuf équipes a défini une fréquence (annuelle) de recyclage et d'habilitation, sachant que cette équipe fait partie d'une unité soumise à l'accréditation COFRAC propre aux laboratoires de diagnostic.

Or, le renouvellement et l'adaptation des formations constituent des obligations réglementaires rappelées dans l'encadré 6 ci-dessus.

5.3.3. Une formation des agents reposant sur plusieurs niveaux et dispositifs inégalement adaptés au risque prion

Plusieurs types de formation sont mis en place visant, avant tout démarrage d'activité expérimentale, à former les agents avec des granulométries croissantes. Il s'agit :

- de l'accueil des nouveaux arrivants, conçu et mis en œuvre dans toutes les unités visitées, le plus souvent animé par l'assistant de prévention et traitant de thématiques générales qui concernent l'ensemble du laboratoire (risque incendie, secours à personne, gestion des déchets, etc.) ;
- de formations théoriques plus approfondies sur le risque biologique et sur les spécificités propres aux laboratoires de confinement ; dans certaines unités, mais non toutes, ces formations sont systématiquement mises en place, y compris avec l'appui de référents L2/L3 spécifiquement formés et animées par les services de prévention de certains EPST⁴¹ ;
- de formations pratiques au poste, mises en place dans toutes les équipes visitées, intégrant le risque prion, appuyées sur un tutorat assuré par un membre de l'équipe et menées de façon approfondie, quoique variable, selon les équipes, incluant l'utilisation des EPI.

La mission estime que ce cadre de formation est solide. Elle retient toutefois trois points d'inégale importance. Le premier tient à l'absence d'articulation de ces formations avec le document unique d'évaluation des risques. Le deuxième concerne la faiblesse des procédures et des pratiques de recyclages et d'adaptations des programmes de formation aux nouvelles connaissances. Le troisième est la relative insatisfaction des agents concernant les solutions de e-formation développées récemment par deux EPST pour l'accueil des nouveaux arrivants (le tutoriel en deux heures a remplacé le dispositif précédent de formation sur deux jours).

5.3.4. L'absence de standardisation et de formalisation soulevant des enjeux de responsabilité

Les formations au poste prennent en compte, à juste titre selon la mission, la diversité et la variabilité des configurations et des techniques pratiquées (cf. *supra* chapitre 4.2). Toutefois, même si l'ensemble des agents auditionnés a déclaré en être satisfait, la mission constate d'abord l'hétérogénéité des contenus et des durées des formations pratiquées ainsi que l'absence de traçage précis de celles-ci. Cette absence de traçage concerne également les personnes extérieures à l'équipe mais fréquentant le cas échéant, les mêmes locaux confinés. De fait, il n'existe aucun cadre national prescrit ni élément d'harmonisation entre les équipes visitées.

La mission constate que toutes les équipes n'ont pas formalisé la délivrance d'une habilitation préalablement à l'autorisation pour un nouvel arrivant travaillant seul dans une enceinte confinée de niveau 3. Quand elle existe, cette formalisation s'appuie sur un questionnaire visé par la personne en charge du tutorat. L'habilitation des habilitateurs n'est pas non plus formalisée.

La mission estime qu'à minima la durée de formation au poste devrait être standardisée (par exemple une durée de 30 heures de formation en tutorat sur le poste, évoquée par plusieurs interlocuteurs), quitte à l'adapter de façon motivée et tracée en fonction des connaissances et expériences de chaque nouvel arrivant dans une équipe.

⁴¹ Certains interviennent également en appui pour les formations pratiques.

5.3.5. Les besoins formations liés à l'importance des contrats à durée déterminée et de leur renouvellement sur certains sites ou pour certaines fonctions

La formation, sa traçabilité et la fréquence des recyclages prennent un relief particulier pour certains des laboratoires visités par la mission eu égard au nombre de contractuels à durée déterminée et à la fréquence des renouvellements des contrats de travail qui y sont observés.

Cette situation concerne particulièrement les animaliers pour lesquels le turn-over est fréquent, sachant que pour le SEPIA du CEA, il s'agit désormais d'une fonction externalisée, mais également les techniciens des laboratoires sous tutelle de l'Inserm.

5.3.6. Le besoin d'une formation à l'évaluation du risque pour les différents acteurs de la prévention

Plusieurs responsables d'équipes ont exprimé le besoin d'une formation à l'évaluation du risque. Elle pourrait également concerner les assistants de prévention dont la formation initiale n'est pas spécifique et n'aborde que très peu le risque prion. Les échanges avec les médecins de prévention ont également mis en lumière la nécessité pour eux d'acquérir une formation afin de leur permettre de mieux évaluer les spécificités de ce risque biologique.

Ainsi, la formation des équipes constitue une dimension pleinement prise en compte et en charge par les responsables scientifiques. Toutefois, elle n'est pas toujours formalisée ni tracée, en l'absence de cadre administrativement défini. La formation des différents acteurs de la prévention (responsables d'équipe, assistants de prévention, médecins de prévention) n'est pas organisée. Il n'existe, par ailleurs, pas de dispositif mutualisé entre les différents organismes et établissements visant à assurer un dispositif partagé de veille en fonction de l'évolution des connaissances et des techniques.

5.4. Des manipulations et activités dont la sécurité doit encore être améliorée

La mission rappelle qu'elle n'a pas observé l'activité en situation des équipes. Les constats qui suivent reposent sur l'analyse des fiches documentaires par poste ou activité, les observations ou descriptions de manipulation relatées par les équipes, la visite des espaces confinés et l'examen des équipements et matériels ainsi que les entretiens individuels menés avec la quasi-totalité des agents⁴².

À l'instar des documents et procédures administratifs, la mission n'a pas, dans l'ensemble, constaté de non-conformité significative majeure. Elle a, de surcroît, observé que les équipes et les agents qui les composent sont particulièrement mobilisés sur les enjeux de sécurité et de prévention. Les protocoles expérimentaux et les expériences menées sont précisément connus et renseignés au sein d'équipes généralement de petite taille. Toutefois, compte tenu de l'obligation de tendre vers le zéro accident par contamination « prion » eu égard au risque considéré, la mission estime que certaines pratiques doivent encore être améliorées.

5.4.1. Des locaux et équipements correspondant aux attendus réglementaires

La mission n'a pas constaté de non-conformité concernant les installations au regard des dispositions réglementaires, qu'il s'agisse des locaux L2 ou L3. Cela vaut pour la disposition et la conception des locaux (sas, dépression, système centralisé d'alerte, alarme incendie et intrusion, protection des sorties, système de traitement d'air avec filtres spécifiques, etc.), et ce quelle que soit la taille des locaux concernés (10 à 1 000 m²). Cela concerne également la présence réglementaire des postes de sécurité microbiologique (PSM) à une exception constatée. Ce constat vaut pour les laboratoires et les animaleries ou plateformes techniques dédiées à l'expérimentation animale.

La mission rappelle toutefois la différence d'interprétation du cadre réglementaire faite selon les organismes, laquelle conduit les laboratoires Inserm à une sécurisation renforcée des locaux L2 dits « L2+ » (cf. *supra* chapitre 4.2).

⁴² Lors de ces entretiens, la mission a systématiquement posé les cinq mêmes questions : poste et fonction, formation, pratiques et manipulations, appréciation des activités les plus à risque, appréciation personnelle sur les enjeux de sécurité et de prévention.

De même, les systèmes d'enregistrement des entrées / sorties de personnels et de matériels sont satisfaisants, quoique la traçabilité du contrôle et de la maintenance des équipements puisse être améliorée (fiches de vie des appareils).

Concernant les locaux, la mission relève toutefois deux points de vigilance.

Le premier tient à certains défauts de conception des locaux, liés à des dysfonctionnements dans la programmation des ouvrages (autoclave mal placé, sas mal délimité ou peu ergonomique). À la connaissance de la mission, les cas concernés ont suscité des mesures palliatives satisfaisantes, parfois mises en œuvre récemment à la suite de l'annonce du décès de juin.

Le second point de vigilance concerne le stockage du matériel infecté. La mission constate que le stockage de ce matériel fait l'objet d'un étiquetage, d'un traçage satisfaisant et souvent d'installations dédiées. Mais, parfois, faute de place, il est souvent effectué hors espaces confinés et, dans certains cas, de façon non sécurisée (par exemple dans des congélateurs installés dans des espaces de circulation). Pour la mission, **il est indispensable de concevoir et d'organiser l'aménagement des locaux en prévoyant le stockage du matériel infecté dans une unité de lieu dédiée au prion ou dans un endroit clairement identifié et sécurisé.**

La mission constate que la nature de certains équipements de laboratoires, tels que par exemple les paillasses, induit des pratiques différentes entre laboratoires qu'il s'agisse de désinfection quotidienne ou de décontamination plus poussée. Ainsi, la désinfection des paillasses en inox se fait moins souvent tandis que celle des paillasses en époxy (plus résistant à la soude) a lieu plus fréquemment. Certains manipulateurs utilisent du papier aluminium et du papier absorbant tandis que d'autres emploient des supports plus spécifiques comme les *benchcoats*. Cette diversité de pratiques ne constitue pas un risque pour la mission.

5.4.2. Un ensemble d'équipements de protection individuelle (EPI) divers mais non systématiquement utilisés

La mission a constaté que la quasi-totalité des laboratoires et des animaleries visités utilisent l'ensemble des EPI appropriés : masque ou visière, sur-chaussure, tablier et/ou combinaison, charlotte, double paire de gants en nitrile. Ces EPI diffèrent souvent d'un laboratoire à l'autre et surtout sont utilisés différemment, comme c'est le cas pour le nombre de gants, l'utilisation de masques ou visières notamment pour les pratiques à risque de projection ou les bas de jambes (risque faible).

La mission rappelle la nécessaire vigilance en matière de port d'EPI qui ne peut être laissée à l'appréciation d'une équipe, comme constaté lors des visites. Elle estime, par ailleurs, que la nature et l'usage des EPI gagneraient à être mieux partagés et, pour les manipulations qui s'y prêtent, harmonisés entre équipes.

5.4.3. Des manipulations à risque pour lesquelles les pratiques ne sont pas toujours harmonisées ou suffisamment optimisées

Des manipulations à risque bien identifiées, des pratiques diverses

La mission a observé, suite aux divers entretiens avec les agents, que les manipulations à risque étaient essentiellement les suivantes :

- l'autopsie (y compris des primates) ;
- l'inoculation des animaux ;
- les soins et manipulations d'animaux contaminés ;
- la découpe histologique sur matériaux infectieux (usages de scalpels en expérimentation et microtome) ;
- la préparation d'homogénats de matière infectée et les manipulations des seringues et tubes d'homogénat ;
- la préparation des cultures cellulaires incluant la centrifugation et, le cas échéant, des techniques d'amplification (cf. encadré 7 ci-*infra*).

Au regard de ces manipulations à risque, les pratiques peuvent différer d'une équipe à une autre. Cette situation peut être liée à la configuration des lieux ou aux équipements disponibles ou utilisés. Le nombre et la taille des postes de sécurité microbiologique (PSM) varient. En outre, il existe différents modèles de

microtome, de centrifugeuse ou d'appareil d'amplification. Cette grande diversité d'équipement concerne également les équipements des animaleries (cages classiques, cages ventilées avec couvercles filtrants et portoirs permettant un meilleur confinement, cages jetables, etc.). Cette diversité tient, enfin, aux pratiques adoptées au fil du temps par chaque équipe.

Des évolutions engagées ces dernières années et depuis le décès survenu en juin 2019

La mission a constaté qu'une modification substantielle des gestes techniques en rapport avec l'usage d'un petit matériel moins dangereux (pipettes, ciseaux et scalpels en plastique et à bout rond, pinces à bout rond) avait été mise en œuvre par nombre d'équipes.

Elle a également observé que la manipulation des animaux dans les animaleries évoluait vers un usage plus répandu des pinces de contention afin de limiter le risque de morsure par les rongeurs et vers une systématisation de l'usage de visières lors du change des litières par ailleurs pratiqué sous hotte aspirante.

Par ailleurs, les équipes ont cherché à s'équiper en gants anti-piqûre et anti-coupure. Des échanges avec les équipes et des observations faites sur les gants actuellement disponibles sur le marché, il ressort que les gants anti-piqûre sont difficiles d'emploi car ils diminuent la précision des gestes de travail et les rendent en définitive plus dangereux. En revanche, les bénéfices de l'usage des gants anti-coupure pour certaines manipulations sont avérés, même si leur maniabilité pose parfois problème.

L'anesthésie gazeuse des animaux avant inoculation se généralise désormais.

Enfin, certaines équipes se dotent progressivement d'équipements automatisés (microtome automatisé, usage de la stéréotaxie pour les inoculations, pipeteurs robotisés), le plus souvent à des fins scientifiques (par exemple pour réaliser une inoculation dans une partie spécifique du cerveau) et non au regard du seul prisme de la sécurité laquelle demeure inégale (au vu du problème des seringues non rétractables). Compte tenu de leur coût mais également des contraintes dans leur usage, ces équipements sont loin d'être généralisés ni même répandus dans les laboratoires visités.

Des différences significatives qui perdurent entre équipes pour les manipulations à risques

La mission observe que les changements évoqués *supra* ne sont pas nécessairement partagés ou harmonisés entre les équipes. En outre, ils ne concernent pas les différences les plus significatives identifiées par la mission, à savoir :

- le choix de réaliser soit sur paillasse soit sous PSM, l'anesthésie, l'inoculation et les prélèvements sur animaux ;
- les différentes modalités d'ouverture des nacelles de centrifugeuses, des incubateurs et des amplificateurs.

L'alternative entre paillasse et PSM tient aux façons de pratiquer à plusieurs ou seul les manipulations citées. Elle est aussi fonction des habitudes parfois très anciennes propres à chaque équipe et, plus encore, à chaque responsable d'équipe. La mission estime qu'une harmonisation serait envisageable en privilégiant la systématisation du recours aux PSM, toutefois il faut prendre note des risques induits à imposer une modification des gestes techniques dont la maîtrise éprouvée de longue date assure également une prévention face aux accidents. Pour ces raisons, ce point central pour les équipes demandera à être examiné collectivement en toute hypothèse.

Concernant les modalités d'ouverture des nacelles de centrifugation, d'incubation et d'amplification, la mission estime nécessaire de prendre des dispositions particulières pour leur usage, notamment au regard du risque aérosol, et la décontamination afférente, en particulier pour les matériels d'amplification. En la matière, la mission estime que diverses modalités sont possibles et gagneraient à être testées et harmonisées entre équipes.

Encadré 7 : Point sur les techniques d'amplification

Les techniques d'amplification *in vitro* datent des années deux mille. Elles ne sont utilisées que par cinq des neuf équipes visitées. Elles ont permis de réduire les besoins en expérimentations animales et ouvert de nouveaux champs de recherche sur le prion en accélérant les processus passant de techniques très longues *in vivo* (bio essais avec souris) à des techniques robustes, rapides et efficaces capables de donner *in vitro* des résultats similaires en quelques jours.

Il existe deux techniques principales : la PMCA (*Protein Misfolding Cyclic Amplification*) et la RT QuIC (*Real-Time Quaking-Induced Conversion*).

La PMCA, développée par C. Soto et ses collègues (« *Sensitive detection of pathological prion proteine by cyclic amplification of proteine misfolding* » Nature, 411, 2000, 810-813), puis progressivement automatisée, a permis la reproduction *in vitro* du processus de contamination en mélangeant un gros volume de protéines normales avec des protéines infectées, provoquant ainsi la conversion des protéines normales. Elle se fait par agitation ou sonication des particules et permet par ultrason de décomposer les chaînes de protéines mal repliées en chaînes plus petites, augmentant rapidement la quantité de protéines anormales, qui elles-mêmes génèrent des conversions et donc augmentent les volumes de prions anormaux. Cette technologie présente trois avantages : l'évaluation de la présence d'agents infectieux rapidement avec des tests *in vitro* (quelques jours avec la PMCA contre des années avec les souris) ; la détection des agents infectieux dans de nombreux tissus en augmentant ainsi les potentialités de diagnostic, notamment pour la MCJ ; la capacité d'amplifier en préservant les caractéristiques des souches de départ. La protéine obtenue est quasi identique à la protéine souche, en ce qui concerne les propriétés biochimiques, biologiques et structurales et contient une forte charge ou capacité infectieuse.

La RT QuIC est, en revanche, essentiellement destinée au diagnostic car elle ne perpétue pas l'infectiosité mais permet de révéler, notamment par fluorescence, une protéine agrégée anormale. La RT QuIC ne produit pas d'agent infectieux mais facilite le diagnostic. La conversion induite par la RT-QuIC permet de briser les agrégats de protéine prion (PrP), amplifiant la quantité de protéine prion anormale (mal repliée) à des niveaux détectables. Il s'agit d'un test précoce, rapide et spécifique pour les maladies à prions qui s'effectue principalement sur le liquide céphalorachidien (LCR). Il est applicable à la tremblante du mouton, à la maladie du dépérissement chronique (MDC), à l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et à la maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique, entre autres.

Source : Mission

Par la production renforcée d'aérosol (pour la RT-QuIC) ou l'augmentation de la charge infectieuse (pour la PMCA), ces techniques appellent une vigilance particulière en termes de sécurité.

Ainsi, l'adaptation du matériel voire le recours à des équipements automatisés constituent une dimension importante de la sécurité des équipes, laquelle relève du soutien des tutelles et des unités. Le partage d'expérience et l'harmonisation de certaines pratiques sont insuffisants, tout particulièrement en matière d'anesthésie, d'inoculation et de prélèvements sur animaux ainsi que pour les procédés d'ouverture des centrifugeuses et incubateurs. Il n'existe pas, en la matière, de revue collective des pratiques à partir de laquelle chaque équipe pourrait se situer et le cas échéant motiver des pratiques distinctes.

5.5. La question de la décontamination des laboratoires

5.5.1. Le défi de la décontamination en matière de prions

La mission a constaté que la décontamination était une dimension faisant l'objet d'une vigilance effective des équipes. La très grande résistance du prion en matière d'inactivation suppose, en effet, de recourir à des procédés chimiques⁴³ ou thermiques⁴⁴ particulièrement contraignants afin d'obtenir des réductions de la concentration des agents contaminants.

La décontamination constitue également un champ de recherche en soi. Plusieurs des équipes visitées travaillent ainsi sur les prionicides, notamment ceux utilisés pour les dispositifs médicaux réutilisables (cf. *supra* chapitre 4.3).

⁴³ Soude 1N, eau de Javel à 2,6 % CA.

⁴⁴ 134°C pendant 20 min sous 3 bars, puis incinération.

5.5.2. La décontamination régulière des laboratoires

La mission a constaté que les procédures de décontamination régulière étaient très variables d'un laboratoire à l'autre en fonction de ses équipements et de la nature des expériences à mener.

La soude (1N) et l'eau de Javel (2,6 % CA) inactivent le prion mais sont d'usage problématique pour le matériel concerné (Inox des PSM) comme pour les manipulateurs humains. Il est, en effet, difficile d'utiliser la soude ou l'eau de Javel à grande échelle sans porter atteinte à l'intégrité des équipements voire des agents accidentellement contaminés. Certaines équipes utilisent, par ailleurs, d'autres produits prionicides.

La mission a constaté que les paillasses et les PSM sont protégés par un *benchcoat* ou autre revêtement jetable et nettoyés après chaque intervention par les chercheurs eux-mêmes. En revanche, elle a constaté que la désinfection et la décontamination régulière des locaux (sols, murs, plafonds) étaient variables en fonction des laboratoires, mais le plus généralement annuelle. Elle est effectuée soit par l'équipe de recherche, soit par un prestataire externe. Certaines équipes poursuivent des recherches (INRAE, CEA) pour détecter du prion en très faible concentration sur différentes surfaces en recourant à la PMCA, mais ce procédé n'est pas généralisé.

En animalerie, le change des animaux se fait en général une fois par semaine, sous hotte, et la litière est évacuée avec un traitement par autoclavage. Pour une des équipes visitées, il a été décidé de recourir à des cages jetables ce qui supprime ainsi les problèmes de renouvellement des litières et de décontamination des cages.

Certains chercheurs ont rappelé que les risques essentiels portaient sur le traitement des déchets et des effluents et que l'autoclave contribuait à diminuer fortement la concentration mais n'était pas suffisant pour assurer une décontamination totale.

Les équipements font l'objet de contrats de maintenance par des prestataires extérieurs et l'élimination des filtres HEPA passe également par autoclavage et incinération.

La mission a relevé que l'entretien des équipements et la décontamination régulière des laboratoires obéissaient à des règles variables et, parfois, complexes dans certaines des structures ayant plusieurs tutelles. Elle a également constaté que la maintenance des équipements était effectuée principalement par des prestataires extérieurs, avec efficacité et respect des règles, mais selon divers contrats fonction de l'appartenance des équipements, y compris pour un même laboratoire. C'est notamment un enjeu pour la qualité et la traçabilité de la décontamination.

Alors que l'essentiel des équipements est conforme à la réglementation, la mission a constaté la grande difficulté à mettre en adéquation locaux, équipements et pratiques au regard des difficultés de décontamination.

Ainsi, sans que les pratiques diffèrent de façon massive, il n'existe pas d'harmonisation en termes de modalités de désinfection et de décontamination des matériels et surfaces potentiellement contaminés par des prions infectieux. De même, l'usage et les performances d'autres prionicides que l'eau de Javel et la soude ne sont pas partagés entre équipes.

5.6. La gestion des déchets et des effluents

5.6.1. La gestion interne aux établissements

Les déchets solides, parfois après trempage dans une solution chimique à base de soude ou d'eau de Javel, voire un autre produit prionicide, sont, selon des modalités décrites dans des procédures internes, autoclavés avant leur sortie des enceintes de niveau 3 ou des établissements. Les barèmes d'autoclavage appliqués varient légèrement (133 ou 134°C, 3 bars, 18 ou 20 mn) selon les sites et peuvent être renforcés dans un site pour certaines souches (30 min).

Les déchets liquides et effluents susceptibles d'être contaminés, sont inactivés chimiquement (soude, eau de Javel ou autre) pendant au moins 12 heures, souvent 24 heures voire plus, parfois deux fois ou successivement avec deux produits différents, dans les enceintes de confinement. Ils sont parfois solidifiés puis traités comme les déchets solides (autoclavage puis élimination dans des installations autorisées). Dans

le cas contraire, ils sont éliminés dans des filières spécialisées ou traités dans des installations spécifiques de traitement à l'intérieur des établissements de recherche (autoclavage et neutralisation chimique avant rejet), cas le plus fréquent en confinement de niveau 3.

5.6.2. La sortie des déchets des établissements de recherche

Les traitements précédemment évoqués permettent une réduction significative mais non une élimination totale des prions. De ce fait, ces DASRI ATNC sont ensuite éliminés dans des installations autorisées à cet effet.

Les conventions d'élimination des DASRI solides prévoient leur destruction dans des UIOM autorisées à cet effet. Les DASRI liquides non traités dans des installations de traitement internes sont éliminés comme déchets présentant un risque chimique.

Il a été rapporté à la mission que, depuis plusieurs années, il n'était plus possible de signaler, pour les déchets liquides, ceux qui présentent à la fois un risque chimique et un risque biologique (ATNC). Toutefois, ceci ne pose pour la mission pas de difficulté particulière dans la mesure où les températures d'incinération des déchets chimiques sont supérieures à 850°C, correspondant à la température réglementaire pour les ATNC.

Ainsi, la mise en œuvre rigoureuse des prétraitements internes et d'une élimination ultérieure conforme doit perdurer.

Recommandations

Au regard de l'importance de maintenir une expertise scientifique sur un champ de recherche intéressant la santé publique d'une part, en fonction des constats faits par la mission d'autre part et, enfin, en tenant compte des incertitudes scientifiques mises en exergue par les chercheurs auditionnés, la mission estime nécessaire de clarifier le cadre réglementaire, d'améliorer le contrôle interne des laboratoires et l'accompagnement des agents et de renforcer les mesures de prévention du risque de transmission accidentelle.

À ces fins, les recommandations de la mission sont les suivantes.

Recommandation n° 1 : Identifier ou organiser un cadre interministériel de suivi des enjeux de recherche, de santé publique et de sécurité traitant des prions et des prion-like ou propagons.

La poursuite de travaux spécifiques et le maintien d'une expertise scientifique de haut niveau en matière de prions et possiblement de prion-like ou propagons constituent un enjeu pour la recherche, la santé publique et la sécurité de l'ensemble des agents manipulant ou exposés à des ATNC.

Au regard des problèmes d'harmonisation et d'articulation interministérielle constatés par la mission et intéressant les ministères en charge de la recherche, de la santé, de l'agriculture, du travail ainsi que de l'environnement, une structure interministérielle *ad hoc* serait la plus appropriée. Toutefois, compte tenu de la politique de transformation publique visant à réduire les instances et commissions spécialisées, il pourrait être opportun d'organiser un système de suivi et d'expertise au sein d'un organisme ou d'une agence nationale existante. Plus globalement, la mission estime nécessaire que soit engagée, si possible dans un cadre interministériel, une réflexion sur l'opportunité, les modalités et les moyens de disposer au niveau national d'un recensement des unités manipulant tout ou partie des agents biologiques pathogènes.

Recommandation n° 2 : Clarifier le cadre réglementaire par une instruction réglementaire relative aux mesures de sécurité dans les laboratoires manipulant des prions voire intégrant les laboratoires manipulant des prion-like ou propagons.

Cette instruction réglementaire aurait pour objet d'actualiser et d'harmoniser la réglementation en vigueur et de cadrer les responsabilités en matière de formation et de conduite à tenir en cas d'accident. Pour ce faire, elle viserait à :

- rappeler l'ensemble des textes applicables en matière d'ATNC, y compris le cas échéant en élargissant la réglementation existante, notamment émanant du ministère de la santé, aux laboratoires de recherche et en précisant les mesures également applicables aux laboratoires manipulant des prion-like ou propagons ;

- clarifier le classement des souches prions actuellement manipulées dans les laboratoires de recherche dans l'attente d'un éventuel nouveau processus de classement pour les souches émergentes et proposer l'intégration des prion-like ou propagons manipulés dans les laboratoires de recherche dans le classement actuel ;
- rappeler la nécessaire vigilance sur la sécurisation des lieux de stockage hors enceintes confinées ;
- rappeler les mesures d'élimination des DASRI susceptibles de contenir des ATNC et la nécessité d'une vigilance sur les conventions afférentes ;
- préciser les formes de traçabilité et la durée minimale de formation des agents manipulateurs ;
- cadrer la conduite à tenir en cas d'accident dans l'attente d'une confirmation scientifique des mesures prophylactiques les plus adaptées.

Recommandation n° 3 : Renforcer le contrôle de ces activités de recherche par une instruction réglementaire aux EPST, EPIC et EPSCP tutelles de laboratoires de recherche manipulant des prions.

Cette instruction réglementaire aurait pour objet de systématiser l'identification et l'accompagnement des équipes manipulant des ATNC et des propagons. Pour ce faire, cette instruction viserait à :

- informer les établissements et organismes de l'hypothèse d'un voire de deux cas de transmission accidentelle professionnelle par bref contact avec des prions infectieux ;
- demander aux établissements et organismes de mettre en place des outils et bases de données recensant les équipes manipulant des prions pour transmission à la structure interministérielle et sinon aux administrations centrales concernées ;
- demander aux EPST et établissements d'établir un système de déclaration aux ISST ministériels, équivalent à la déclaration auprès de l'inspection du travail pour les EPIC, ainsi qu'aux médecins du travail des équipes concernées ;
- rappeler l'obligation de finalisation et de signature des conventions de site multi-tutelles et, en toute hypothèse, proposer de prévoir une annexe santé et sécurité au travail distincte ;
- inviter les établissements et organismes à désigner des référents L2-L3 par unité concernée ;
- inviter les établissements et organismes à rédiger et actualiser les DUER en en faisant des outils de prévention, comme prévu par la réglementation, prenant davantage en compte la spécificité prion. Afin de renforcer l'évaluation fine des risques, préférentiellement par poste et manipulation, le DUER doit s'appuyer sur une analyse pertinente qui soit fonction des manipulations effectuées et décrive les mesures de prévention mises en œuvre, les moyens de vérification de leur application adoptés et être révisé à chaque évolution des travaux de recherche ;
- inviter les établissements et organismes à mettre en place, y compris selon des modalités mutualisées, un programme de formation des responsables d'équipe, des référents de prévention et des médecins du travail portant sur les risques spécifiques et les modalités de leur évaluation fine en matière d'ATNC, notamment de prion ;
- inviter les établissements et organismes à se coordonner en matière de médecine du travail et de mesures d'accompagnement destinées au personnel visant à prendre en compte, le cas échéant, la pénibilité des manipulations propres aux prions.

La formation et l'accompagnement des chefs d'équipe, voire une réflexion sur leur statut au regard des responsabilités leur incombant en matière de prévention et de sécurité, constituent une dimension sur laquelle il serait opportun que le ministère attire l'attention des organismes et établissements.

L'intérêt de l'extension des dispositions listées ci-dessus aux laboratoires manipulant des prion-like ou propagons est à évaluer par les ministères en charge. À partir d'une expertise scientifique⁴⁵ et d'une identification des laboratoires concernés, il s'agirait de procéder à une évaluation du risque et des éventuelles mesures à prendre pour les laboratoires concernés.

⁴⁵ Au regard de laquelle les conclusions d'ateliers internationaux devraient être prochainement publiées, à savoir l'atelier tenu en mai 2018 aux États-Unis sous l'égide du National Institute of Aging et l'atelier tenu à l'automne 2019 à Londres cités au chapitre 2.4.

Recommandation n° 4 : Créer un suivi réglementaire d'exposition post-professionnelle pour les agents exposés aux prions et aux prion-like ou propagons.

Compte tenu des délais d'incubation et de la gravité résultant d'une exposition aux prions et, potentiellement, à titre de précaution, aux propagons, il s'agirait d'étendre à ces ATNC les dispositions réglementaires existantes pour les agents cancérogènes mutagènes toxiques pour la reproduction dont l'amiante, telles que prévues par le décret n° 2009-1546 du 11 décembre 2009 relatif au suivi médical post-professionnel des agents de l'État exposés à un agent cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction et la circulaire du 18 août 2015 relative aux modalités du suivi médical post professionnel des agents de l'État exposés à une substance cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction.

Ainsi :

- devrait être organisé un dispositif de traçabilité des expositions pour chaque agent concerné (nature du travail réalisé, période, procédé de travail utilisés, moyens de prévention collective et individuelle...) ;
- seraient conservés dans le dossier médical de chaque agent concerné les éléments visés pour transmission au service du personnel de l'administration et au médecin de prévention en cas de mobilité ;
- serait établie en fin d'activité professionnelle une attestation d'exposition.

Recommandation n° 5 : Harmoniser les mesures de prévention et de sécurité par un guide de bonnes pratiques à établir sous douze mois.

Il s'agirait d'établir un cadre commun précisant la mise en œuvre opérationnelle, pour la manipulation des prions, voire des prion-like ou propagons, des mesures listées par l'annexe V de l'arrêté du 16 juillet 2007 fixant les mesures techniques de prévention, notamment de confinement, à mettre en œuvre dans les laboratoires. À partir de l'évaluation fine des risques, les responsables d'équipe disposeraient ainsi d'un référentiel à partir duquel ils motiveraient le recours ou l'adaptation des mesures recommandées en fonction des conditions propres à leurs locaux et activités expérimentales.

Ce cadre commun viserait les manipulations à risque, les modalités et les produits de décontamination.

Ce cadre commun devrait se fonder sur une revue collective des meilleures pratiques adoptées notamment pour les manipulations d'anesthésie, d'inoculation et de prélèvements sur animaux ainsi des procédés d'ouverture des centrifugeuses et incubateurs. Il intégrerait les manipulations susceptibles d'être automatisées et le matériel et les équipements afférents. Il faciliterait la rédaction des DUE.

La mission recommande de s'inspirer de la méthodologie adoptée pour la manipulation des MOT consistant à élaborer un guide à partir des travaux d'un groupe de travail scientifique. Elle suggère que la responsabilité et la validation finale de ce guide relève du dispositif interministériel susmentionné.

Recommandation n° 6 : Engager un programme de recherche inter-organismes et établissements concernant les voies et modalités de contamination et de dissémination dans l'organisme ainsi que les mesures prophylactiques adaptées en cas de contact avec des prions et des prion-like ou propagons.

Ce programme de recherche pourrait viser l'étude de la sécurité des personnes amenées à travailler en contact avec les prions et les prion-like ou propagons, dans une approche combinant recherche fondamentale et recherche clinique.

Il pourrait être engagé dans le cadre des programmes de l'ANR et, sinon, selon un dispositif inter-organismes *ad hoc*.

Recommandation n° 7 : Élargir les missions du CNR à l'expertise en matière de sécurité et de prévention des contaminations professionnelles accidentelles.

Compte tenu des incertitudes scientifiques impactant les risques professionnels et la santé publique, il apparaît à la mission que les autorités ministérielles et les agences nationales en charge doivent pourvoir s'appuyer sur l'expertise scientifique du CNR.

À cette fin :

- soit conformément au deuxième alinéa de l'article D. 1413-46.-I du code de la santé publique relatif aux missions des CNR, le ministre chargé de la santé ou l'Agence nationale de santé publique pourrait formellement solliciter l'expertise de l'actuel CNR en matière de mesures de prévention au regard des risques professionnels liés aux ATNC ;
- soit le MESRI et le MAA, en lien avec le ministère chargé de la santé, pourraient confier une mission spécifique au CNR sur cette thématique, cette mission étant susceptible d'inclure l'animation du groupe de travail mentionné dans la recommandation relative au guide de bonnes pratiques.

Le cas échéant, cette expertise pourrait s'appuyer sur des éléments de parangonnage.



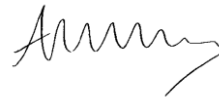
Laurent Bonneau



Ariane Azéma



Olivier Lapôtre



Anne-Marie Romulus
*Inspectrices générales de l'éducation,
du sport et de la recherche*

Claire Gaudot



Laure Villarroya-Girard
*Inspectrice santé et sécurité au travail de
l'enseignement supérieur et de la recherche*

Inspecteurs généraux de santé publique vétérinaire

Récapitulatif des encadrés

Encadré 1 : Le Centre national de référence (CNR) agents transmissibles non conventionnels (ATNC) et le Laboratoire national de référence (LNR) encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST)	5
Encadré 2 : La communauté scientifique « prions »	6
Encadré 3 : Application des dispositions du code du travail pour les établissements publics ou privés	7
Encadré 4 : Différences structurelles entre les locaux de confinement de niveau 2 et de niveau 3...	8
Encadré 5 : Les approches nationales et internationales distinctes pour la conduite à tenir en cas d'accident	21
Encadré 6 : Formation : les obligations réglementaires renforcées dans le champ du risque biologique	24
Encadré 7 : Point sur les techniques d'amplification	29

Annexes

Annexe 1 :	Lettres de saisine.....	39
Annexe 2 :	Rappel sur la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), les prions, l'origine des décès en France depuis 1992 et certains enjeux de santé publique liés	40
Annexe 3 :	Éléments relatifs aux prion-like ou propagons	42
Annexe 4 :	Liste des équipes de recherche travaillant sur des prions infectieux et des animaleries ou plateformes techniques associées	43
Annexe 5 :	Liste des documents demandés par la mission aux équipes de recherche	44
Annexe 6 :	Liste des laboratoires de diagnostic en santé humaine	45
Annexe 7 :	Liste des personnes rencontrées.....	46
Annexe 8 :	Problématique des aérosols.....	47
Annexe 9 :	Liste des textes réglementaires spécifiques touchant à la sécurité et applicables aux laboratoires de recherche en cas de manipulation de prions.....	48
Annexe 10 :	Mesures techniques spécifiques de prévention et de confinement dans les laboratoires de recherche selon le classement des agents biologiques pathogènes.....	49
Annexe 11 :	Dispositions spécifiques traitant des agents pathogènes et/ou des ATNC ne s'appliquant pas aux laboratoires de recherche	51
Annexe 12 :	Guides à portée nationale ou internationale incluant le risque biologique	52

Lettre de mission



*Ministère de l'Enseignement supérieur
de la Recherche et de l'Innovation*

Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation

Les directeurs de cabinet

Paris, le 26 JUIL. 2019

Note à l'attention de

*Madame la chef de service de l'Inspection générale de l'administration,
de l'éducation nationale et de la recherche (IGAENR)*

*Monsieur le vice-président du Conseil général de l'alimentation,
de l'agriculture et des espaces ruraux (CGAAER)*

La communauté scientifique a été profondément marquée par le décès d'une jeune femme atteinte d'une pathologie correspondant à un variant de la maladie de Creutzfeldt-Jacob. Une enquête est actuellement en cours pour déterminer les circonstances dans lesquelles la contamination a pu avoir lieu. A ce stade, la récente étude de Santé Publique France relève que la victime « a été *possiblement* exposée dans son enfance par voie alimentaire à l'instar de la population générale, et a également été *possiblement* exposée à des protéines prions d'origine humaine dans un contexte professionnel (laboratoire de recherche) ».

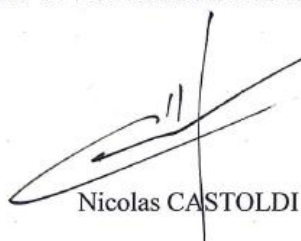
La sécurité des conditions de travail et des installations dans la conduite des activités de recherche est essentielle. Elle doit être garantie à nos concitoyens qui peuvent s'interroger dans un contexte où leur confiance dans la science est fragile.

Dans ce contexte et en accord avec les dirigeants des établissements de recherche et d'enseignement supérieur concernés, nous souhaitons confier à l'IGAENR, à l'inspection santé et sécurité au travail du MESRI ainsi qu'au CGAAER une mission destinée à évaluer les plans de maîtrise de la sécurité dans les laboratoires de recherche sur les prions et à proposer des recommandations tant en termes d'amélioration des dispositifs et pratiques existants que de possibles actions nouvelles à prendre en la matière.

La mission mobilisera l'expertise du Centre et du Laboratoire nationaux de référence qui assurent la coordination des laboratoires travaillant sur les prions, respectivement dans les domaines de la santé humaine et animale.

La mission veillera aussi à rassembler des éléments sur les meilleures pratiques en matière de sécurité dans des laboratoires de recherche travaillant sur les prions dans d'autres pays, notamment aux Etats-Unis et au Royaume Uni.

Nous attacherions du prix à ce que votre rapport nous soit remis d'ici la fin de l'année 2019. La synthèse de vos évaluations et de vos recommandations sera rendue publique.


Nicolas CASTOLDI


Isabelle CHMITELIN

Rappel sur la maladie de Creutzfeldt-Jacob (MCJ), les prions, l'origine des décès en France depuis 1992 et certains enjeux de santé publique liés

La maladie de Creutzfeldt-Jacob (MCJ) est une maladie rare (3 199 cas diagnostiqués en France entre 1992-2019) qui peut être d'origine inconnue dite sporadique, génétique, ou encore provoquée par un traitement médical, elle est alors iatrogène (comme par exemple les traitements par hormone de croissance). Elle est également, pour 28 décès en France, le fait du variant de la maladie de Creutzfeldt-Jacob (vMCJ) lié à l'ingestion de tissus de bovins atteints d'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) et concernant des patients présentant jusqu'ici le même génotype, sachant qu'il existe également pour le vMCJ quelques cas de contamination par transfusion sanguine mais constatés uniquement au Royaume-Uni. Les décès attestés du fait du vMCJ se sont révélés très limités au regard des projections initiales issues de modélisations faites au début des années deux mille.

Les prions relèvent des agents transmissibles non conventionnels (ATNC) en ce qu'ils ne sont ni des bactéries ni des virus mais des protéines responsables des encéphalopathies spongiformes subaiguës transmissibles (ESST), qui sont des maladies cérébrales dégénératives rares, progressives et fatales. Ces maladies touchent la plupart des mammifères : bovins (vache folle), petits ruminants (tremblante), des cervidés sauvages (dépérissement chronique) et l'homme (kuru, maladie de Creutzfeldt-Jacob MCJ et variant de la maladie de Creutzfeldt-Jacob vMCJ).

Quand elles prennent, pour une raison encore non identifiée, une forme anormale, les protéines prions ont pour caractéristique de contaminer les autres protéines normales et, dans le cas d'une contamination par voie alimentaire (vMCJ), de gagner le système nerveux central en suivant les nerfs innervant le tube digestif. En outre, elles sont capables, tout particulièrement en ce qui concerne le vMCJ de franchir, sous certaines conditions, la barrière d'espèces. Enfin, elles sont particulièrement résistantes à la décontamination.

Origine des cas de décès humains de MCJ et de vMCJ en France 1992-2019

Origine de la MCJ et vMCJ	Sporadique	génétique	iatrogène	vMCJ
nombre de cas	2770	269	132	28
% du total	86,6 %	8,4 %	4,1 %	0,9 %

Source : Santé Publique France, traitement mission

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-infectieuses-d-origine-alimentaire/maladie-de-creutzfeldt-jakob/donnees/#tabs>

À ce jour, aucune MCJ ou vMCJ d'origine professionnelle (par coupure, piqûre, ingestion ou inhalation) n'a été attestée en France ni ailleurs selon les trois études disponibles à la connaissance de la mission à l'exception des interrogations entourant le décès d'un vétérinaire italien en 2016 du vMCJ⁴⁶, sachant que la durée d'incubation peut-être très longue (50 ans) et est asymptomatique jusque quelques mois avant le décès, le diagnostic ne pouvant être établi que post-mortem. Or, le décès intervenu en juin 2019, résultant du vMCJ, mais dont l'origine ne peut être définitivement attestée, confirme la possibilité d'une telle éventualité.

Un article scientifique paru en juillet 2020 dans le *New England Journal of Medicine*⁴⁷ précise les interrogations soulevées par le décès de juin 2019. Ainsi, dans l'hypothèse d'une contamination professionnelle, celle-ci serait la résultante d'une piqûre ayant entraîné un bref contact avec du matériel contaminé, la période d'incubation serait similaire à celle des patients contaminés par transfusion impliquant

⁴⁶ À savoir une publication gouvernementale américaine de 2009 cf. <https://www.cdc.gov/labs/pdf/CDC-BiosafetyMicrobiologicalBiomedicalLaboratories-2009-P.PDF> p. 282 ; le rapport britannique de surveillance de MCJ de 2017 <https://www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/report26.pdf> p. 17 (dont trois cas d'exposition professionnelle) ; une méta-analyse au niveau du réseau européen de surveillance (EuroCJD) des décès de près de 300 professionnels dont pathologistes mais aussi dentistes, etc. susceptibles d'avoir été contaminés cf. <https://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V17N15/art20144.pdf>

Concernant le cas italien, il en est fait état par M. Pocchiari cité in JP Brandel, MB Vlaicu, A. Culeux et ali, *Variant Creutzfeldt-Jakob Disease Diagnosed 7.5 Years after Occupational Exposure*, New England Journal of Medicine, 2020 ; 383 :83-85.

⁴⁷ JP Brandel, MB Vlaicu, A. Culeux et ali, *Variant Creutzfeldt-Jakob Disease Diagnosed 7.5 Years after Occupational Exposure*, New England Journal of Medicine, 2020 ; 383 :83-85.

une dose infectante de l'ordre d'un concentré de globules rouges, le recours à l'immersion de la plaie dans l'eau de Javel diluée à 2 % aurait été insuffisant pour prévenir la dissémination. En ce cas, en termes de prévention du risque professionnel et de santé publique, il s'agirait de :

- renforcer les mesures de protection au sein des laboratoires de recherche, de neuropathologie et d'autopsie ainsi que parmi les équipes de neurochirurgie pour limiter toute exposition accidentelle par information et formation des professionnels ;
- définir et valider expérimentalement des procédures de décontamination et des traitements post-accident efficaces ;
- travailler sur les mécanismes de dissémination des prions infectieux dans le corps humain notamment via la voie périphérique et les cellules phagocytaires dans le système lymphatique.

Par ailleurs, outre ce risque concernant les personnels des laboratoires et les personnels de santé, les débats scientifiques, tels que compris par la mission, laissent ouverts trois autres types de risque en termes de santé publique tenant aux enjeux mal connus d'évolution des protéines prions et de franchissement inter-espèces⁴⁸ :

- concernant le vMCJ, l'hypothèse existe qu'une deuxième vague, liée à une durée plus longue d'incubation sur des individus au profil génétique différent de ceux de la première vague, se produise dans les années à venir. Selon un article de recherche britannique, paru en 2013 dans le *British medical journal*, le taux de porteur asymptomatique du prion vMCJ serait au Royaume-Uni de l'ordre de 1/2 000⁴⁹ ;
- concernant l'ensemble des formes de MCJ, la remarquable résistance du prion infectieux aux procédés usuels de décontamination soulève des enjeux de stérilisation des dispositifs médicaux et particulièrement les dispositifs médicaux réutilisables. Pour y répondre, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a réactualisé en 2018 le protocole standard prion élaboré en 2011 afin d'établir, à l'horizon 2021, la liste actualisées des prionocides agréés⁵⁰ ;
- la maladie du dépérissement chronique touchant les cervidés sauvages, en développement en Amérique du nord depuis une cinquantaine d'années et depuis 2016 dans les pays du nord de l'Europe, est, en l'état des connaissances, non transmissible à l'homme mais elle repose sur une voie de contamination nouvelle via les sécrétions salivaires et urinaires et les fèces en contact avec les zones d'herbe à brouter.

⁴⁸ A. HUOR et al, <https://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.19157371116>

⁴⁹ Cf. N. Gill et al, <https://www.bmj.com/content/347/bmj.f5675>

⁵⁰ Voir le site de l'ANSM consacré au Protocole standard prion (PSP) afin de lutter contre les infections liées aux soins : [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Creutzfeldt-Jakob-et-produits-de-sante/Protocole-Standard-Prion-lutte-contre-les-infections-liees-aux-soins/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Creutzfeldt-Jakob-et-produits-de-sante/Protocole-Standard-Prion-lutte-contre-les-infections-liees-aux-soins/(offset)/0)

Éléments relatifs aux « prion-like » ou « propagons »

Depuis plus d'une décennie, l'existence de mécanismes « prion-like » a été confirmée pour plusieurs protéines impliquées dans des maladies dégénératives autres que les maladies à prion, tout particulièrement pour la bêta amyloïde (maladie d'Alzheimer), la protéine Tau (maladie d'Alzheimer, démences fronto-temporales), l'alpha-synucléine (maladie de Parkinson, maladie à corps de Lewy), la protéine TDP43 (démences fronto-temporales, maladie du motoneurone) et la protéine FUS (démences fronto-temporales). Parmi ces mécanismes « prion-like », l'hypothèse de formes similaires de propagation entre cellules et d'une transmission intra et inter-espaces a fait l'objet de plusieurs recherches et publications. Il s'agit notamment de la première observation d'une transmission intercellulaire de protéines d'alpha-synucléine de cerveaux humains atteints de la maladie à corps de Lewy faite en 2008 et, plus encore, de la démonstration d'une transmission humaine de bêta amyloïde suite à l'injection d'hormone de croissance, publiée en 2015, et de greffe de dure-mère, publiée l'année suivante, publications ayant entraîné tout une rétrospective sur l'origine et les conditions de patients décédés de MCJ ou d'autres maladies neurodégénératives.

Ainsi, à la lecture d'un article de synthèse de 2019 consulté par la mission⁵¹, sont désormais avérées la transmission expérimentale inter-animale d'une même espèce pour les quatre protéines précitées (la bêta amyloïde, la protéine Tau, l'alpha-synucléine, la protéine TDP 43), la transmission expérimentale humaine aux animaux pour la bêta amyloïde et l'alpha-synucléine (mais non pour Tau et TDP 43) et la transmission humaine à des modèles cellulaires pour l'ensemble les quatre protéines précitées.

Concernant la transmission interhumaine, elle n'est à ce jour estimée probable que pour la bêta amyloïde. Pour ce qui est de la transmission de l'animal vers l'homme, elle n'est à ce jour attestée que pour la protéine prion (ESB).

Toutefois, selon la publication précitée, l'absence de cas avérés d'une possible transmission interhumaine pour les protéines alpha-synucléine, Tau et TDP 43 ne constitue pas une démonstration définitive. Plusieurs hypothèses explicatives distinctes sont ainsi évoquées à ce stade : soit les spécificités morphologiques distinguant les protéines prions et bêta amyloïde (extracellulaire et transmembranaire) et les protéines Tau, alpha-synucléine et TDP 43 (cytoplasmique) ; soit des durées d'incubation différentes, excédant possiblement la durée de vie humaine, pour les protéines Tau, alpha-synucléine et TDP 43 ; soit des seuils distincts de concentration provoquant des protéinopathies ; soit enfin la possible incidence de contextes environnementaux contribuant ou non au développement de protéinopathies, par exemple l'exposition à des pesticides.

En toute hypothèse, ces protéines dites « prion-like » ou préférablement « propagons » soulèvent trois types d'enjeux :

- les procédures d'inactivation et de décontamination, sachant que, par exemple, la bêta-amyloïde et l'alpha-synucléine, comme la protéine prion, ne sont pas inactivées par le formol, adhèrent remarquablement au métal et résistent aux procédures habituelles de décontamination biologique ;
- les possibles transmissions iatrogènes ;
- les procédures de prévention en matière de manipulations expérimentales.

⁵¹ Rédigé par l'équipe britannique ayant mis à jour la transmission bêta amyloïde : Z. Jaunmuktane and S. Brandner, *Invited review : The Role of prion-like mechanisms in neurodegenerative diseases*, Neuropathology and Applied Neurobiology, décembre 2019. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/nan.12592>

**Liste des équipes de recherche travaillant sur des prions infectieux et des animaleries
ou plates-formes techniques associées**

- l'équipe [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- l'unité [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- l'équipe [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- l'équipe [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- le groupe [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- le groupe [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- le service d'étude [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- l'équipe [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- l'équipe [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]

Liste des documents demandés par la mission aux équipes de recherche

1. Présentation succincte des thématiques et activités du laboratoire
2. Règlement intérieur du laboratoire
3. Document unique d'évaluation des risques (DUER)
4. Organigramme du laboratoire
5. Convention entre tutelles le cas échéant
6. Contrats de service avec prestataires externes (déchets, maintenance des équipements, prestations zootechniques le cas échéant)
7. Le cas échéant, dispositifs de recherche réglementée (type MOT, OGM) auquel est soumis le laboratoire en raison des agents pathogènes étudiés
8. Documents relatifs aux contrôles périodiques et à la maintenance des installations techniques (PSM, centrifugeuses, ventilations mécaniques...)
9. Programme et bilan des formations en lien avec risques biologiques
10. Procédure d'habilitation pour manipulation de matériau recelant des prions
11. Organisation du suivi médical, dont date de la dernière visite, fréquence, point spécifique
12. Procédures et consignes en lien avec les manipulations : modes opératoires, gestion des déchets (notamment documents de traçabilité), etc.
13. Procédures en cas d'accident, documents de traçabilité des accidents enregistrés
14. Procédures d'évaluation et de maîtrise du risque lié à l'intervention d'entreprises extérieures (plan de prévention)
15. Rapports d'audit éventuels au cours des 3 dernières années
16. Documents de contrôles ou d'inspection sur les 3 dernières années.
17. Tout document qui vous semble pertinent
18. Liste des personnes (nom, fonction) avec lesquelles la mission s'entretiendra

Liste des laboratoires de diagnostic en santé humaine

Laboratoires de diagnostic *ante mortem* en santé humaine

- Service [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- Service [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- Laboratoire de [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- Laboratoire de [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- Laboratoire [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]

Laboratoires de diagnostic *post mortem* en santé humaine

- Service de [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- Laboratoire de [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- Département [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- Service [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- Département [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- Laboratoire [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- Pôle [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- Laboratoire [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- Hôpital [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- Laboratoire [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- Département [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- Service [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- Laboratoire [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- Laboratoire [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- Laboratoire [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]
- Service [Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l'administration]

Liste des personnes rencontrées

[Partie non communicable – articles L. 311-6 s. du code des relations entre le public et l’administration]

Problématique des aérosols

L'acceptation du terme « aérosol » varie selon les sources et l'usage.

En chimie⁵², l'aérosol est un colloïde constitué par une dispersion de petites particules liquides ou solides dans un gaz, l'ordre de grandeur de la taille des particules étant inférieure ou égale à quelques centaines de nanomètres.

Suite au questionnement mené par la mission auprès de l'INRS⁵³, en termes de prévention et de mesure des risques d'exposition aux polluants présents dans l'air, existent plusieurs normes. La norme NF EN 1540 (2012) définit les aérosols comme étant « *les particules en suspension dans l'air et le mélange de gaz (et de vapeur) dans lequel elles sont en suspension* »^a et la norme NF X43-257 de 2016 précise qu'il s'agit de « *l'ensemble constitué par un milieu gazeux et les particules, solides et/ou liquides, en suspension dans ce milieu gazeux* »^b. Dans ce cadre, les particules sont conventionnellement considérées comme en suspension si leur vitesse limite de chute maximale n'excède pas 0,25 m.s⁻¹. Dans l'air immobile, à la température de 20 °C et à la pression atmosphérique normale (1013 hPa), cette vitesse correspond sensiblement à celle atteinte par une sphère de diamètre 100 µm et de masse volumique 103 kg.m⁻³.

Dans l'usage courant au sein de la plupart des laboratoires visités, le risque « aérosol » est compris comme lié à la capacité d'un gaz (l'air) à transporter des particules liquides ou solides, quelle que soit leur dimension et quel que soit le mode de leur émission. Il concerne, en particulier, certaines manipulations capables de produire des particules en suspension dans l'air, telles que la centrifugation ou la sonication, ou encore d'autres manipulations de liquides voire de litières, par conséquent susceptibles de générer des aérosols.

Ces aérosols peuvent, au voisinage des voies respiratoires, être inhalés ou encore se déposer sur des surfaces et des matériels, sur des muqueuses ou la peau, si non protégées, en fonction notamment de leur diamètre aérodynamique.

^a Norme NF EN 1540 : Exposition sur les lieux de travail - Terminologie, février 2012.

^b Norme NF X43-257 : Qualité de l'air – Air des lieux de travail – Prélèvement d'aérosol à l'aide d'une cassette (orifice 4 mm), août 2016.

Source : Mission

⁵² R. Perrin, JP Scharff, *Chimie industrielle*, éditions Masson, 1997 et P. W. Atkins, J. De Paula, *Chimie physique*, éditions De Boeck, 2013.

⁵³ Par échange courriel du 9 juin 2020 et transmission de la fiche *Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimique en France, Aide-mémoire technique ed. 984*, INRS octobre 2016.

Liste des textes réglementaires spécifiques touchant à la sécurité et applicables aux laboratoires de recherche en cas de manipulation de prions

Classement des agents biologiques

Article R. 4421-3 du code du travail définissant et classant les agents biologiques et arrêté du 18 juillet 1994 fixant la liste des agents biologiques pathogènes modifié par l'arrêté du 27 décembre 2017 relatif à la liste des agents biologiques pathogènes et aux mesures techniques de prévention à mettre en œuvre dans les laboratoires où les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à des agents biologiques pathogènes.

Prévention du risque biologique

Articles R. 4421-1 à R. 4427-5 inscrits dans le titre II risque biologique du livre IV prévention de certains risques d'exposition de la quatrième partie réglementaire du code du travail relatif à la santé et sécurité au travail ; décret 2008-244 du 7 mars 2008 relatif au code du travail détaillant les mesures de réduction d'exposition des travailleurs à un agent biologique dangereux ainsi que les mesures de conduite à tenir en cas d'accident et de formation à la sécurité ; 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.

Déchets : désinfection, emballage, transports

Articles R. 1335-1 à R. 1335-8-1B inscrits dans la section 1 déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés du chapitre V Pollution atmosphérique et déchets du titre III prévention des risques sanitaires liés à l'environnement et au travail du livre III protection de la santé et environnement de la première partie protection générale de la santé de la partie réglementaire du code de la santé publique, modifiée par le décret n° 2016-1590 du 24 novembre 2016 relatif aux déchets assimilés à des déchets d'activités de soins à risques infectieux et aux appareils de prétraitement par désinfection ; arrêtés du 14 octobre 2011 et du 20 mai 2014 relatifs au contrôle des filières d'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques, aux modalités d'entreposage des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques ; arrêté du 27 juin 2016 relatif à l'emballages des déchets d'activités de soins à risques infectieux (DASRI) et assimilés et des pièces anatomiques d'origine humaine

Article L. 541-2 du code de l'environnement : relatif à la responsabilité de la gestion des déchets par le producteur des déchets modifié par l'ordonnance n° 2010-1579 du 17 décembre 2010 portant diverses dispositions d'adaptation au droit de l'Union européenne dans le domaine des déchets.

Article L. 228-3 du code rural et de la pêche maritime relatif à la propagation (volontaire ou par inobservation de règlements) des maladies animales réglementées.

Dispositions relatives au laboratoire national de référence et au centre national de référence dans le champ des prions

Article L. 202-2 du code rural et de la pêche maritime définissant les missions des laboratoires nationaux de référence et arrêté du 26 août 2019 modifiant l'arrêté du 29 décembre 2009 désignant les laboratoires nationaux de référence dans le domaine de la santé publique vétérinaire et phytosanitaire.

Article L. 1413-3 et articles D. 1413-46 à D. 1413-57 du code de la santé publique et décret n° 2016-806 du 16 juin 2016 relatif aux centres nationaux de référence (CNR) pour la lutte contre les maladies transmissibles définissant les missions des CNR et arrêté du 7 mars 2017 modifié fixant la liste des CNR, des centres nationaux de référence-laboratoires coordonnateurs et laboratoires associés et des centres nationaux de référence-laboratoires experts.

Au cadre réglementaire de sécurité et de prévention dans ces laboratoires s'ajoutent les réglementations encadrant l'usage d'animaux à des fins scientifiques (code rural et de la pêche maritime, article L. 214-3).

**Mesures techniques spécifiques de prévention et de confinement dans les laboratoires de recherche
selon le classement des agents biologiques pathogènes**

Tableau extrait de l'annexe V de l'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.

MESURES DE CONFINEMENT DANS LES SALLES dédiées aux activités techniques	NIVEAUX DE CONFINEMENT		
	2	3	4
a) Conception			
1. Accès via un sas muni de portes asservies ne pouvant pas s'ouvrir simultanément.	Non	Oui	Oui
2. Possibilité de fermer hermétiquement la salle dédiée aux activités techniques pour permettre la désinfection.	Optionnel	Oui	Oui
3. Filtration de l'air entrant de la salle dédiée aux activités techniques (filtre HEPA).	Non	Oui	Oui
4. Filtration de l'air extrait dans la salle dédiée aux activités techniques (filtre HEPA).	Non	Oui	Oui, double filtre HEPA
5. Fenêtres fermées pendant la manipulation.	Oui	Oui, hermétiquement closes	Oui, hermétiquement closes et incassables
6. Maintien d'une pression négative dans la salle dédiée aux activités techniques par rapport aux zones voisines.	Non	Oui	Oui
7. Système d'alarme pour détecter tout changement anormal de la pression de l'air.	Non	Oui	Oui
8. Approvisionnement en énergie électrique de secours.	Non	Optionnel	Oui
9. Système de ventilation de secours.	Non	Optionnel	Oui
b) Aménagements internes			
1. Présence d'au moins un poste de sécurité microbiologique.	Oui	Oui	Oui
2. Vêtements de protection.	Oui	Oui	Oui. Change complet avant l'entrée et la sortie de la salle dédiée aux activités techniques
3. Surfaces imperméables à l'eau, résistantes aux agents de nettoyage et de désinfection sans endroits inaccessibles au nettoyage.	Oui : sols et murs (1)	Oui : sols, murs et plafonds	Oui : sols, murs et plafonds

4. Présence d'une douche.	Non	Optionnel. Si oui, à proximité de la salle dédiée aux activités techniques	Oui. Douche de décontamination entre la salle dédiée aux activités techniques et le sas d'habillage du scaphandre
5. Présence d'un autoclave.	Optionnel. Si oui, facilement accessible et, si possible, dans le bâtiment	Oui, dans la salle dédiée aux activités techniques, à double entrée ou à proximité immédiate (2)	Oui, dans la salle dédiée aux activités techniques, double entrée
6. Cages, moyens de contention, procédures d'euthanasie appropriés aux espèces animales.	Oui	Oui	Oui
c) Pratiques opératoires			
1. Stockage des agents biologiques dans un lieu sécurisé.	Oui	Oui	Oui
2. Manipulation des matières infectées et de tout animal contaminé dans un système approprié de confinement (3).	Oui	Oui	Oui
3. Inactivation des déchets.	Optionnel, avant leur sortie de l'établissement	Oui, avant leur sortie de l'établissement	Oui, avant leur sortie de la salle dédiée aux activités techniques
4. Inactivation des agents biologiques dans les effluents par des moyens appropriés.	Optionnel	Oui	Oui
<p>Oui : exigence.</p> <p>Non : pas d'exigence.</p> <p>Optionnel : doit être décidé, au cas par cas, sur la base de l'évaluation des risques, à la suite de laquelle ces mesures devront - ou non-être appliquées.</p> <p>(1) Pour les installations existantes, cette exigence est applicable au plus tard deux ans après la publication du présent arrêté.</p> <p>(2) Mise en place de procédures validées, permettant le transfert vers un autoclave extérieur au local, conférant la même protection et contrôlées dans leur déroulement.</p> <p>(3) Lorsque des animaux de laboratoire sont délibérément contaminés par un ou plusieurs agents biologiques pathogènes, ils doivent être manipulés ou hébergés dans des locaux répondant aux conditions et niveaux de confinement requis du fait de la classification du ou des agents pathogènes utilisés.</p>			

Dispositions spécifiques traitant des agents pathogènes et/ou des ATNC ne s'appliquant pas aux laboratoires de recherche

Dispositions réglementaires en application des articles R. 4424-7 à R. 4424-11 prévoyant des dispositions particulières pour certaines activités

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.

Arrêté du 10 juillet 2013 relatif à la prévention des risques biologiques auxquels sont soumis certains travailleurs susceptibles d'être en contact avec des objets perforants.

Circulaires et instructions administratives

Circulaire DGS/SD5C/DHOS/E2/DRT/CT1/CT2 n° 2004-382 du 30 juillet 2004 relative aux précautions à observer dans les services d'anatomie et cytologie pathologiques, les salles d'autopsie, les chambres mortuaires et les laboratoires de biologie « spécialisés ATNC », vis-à-vis du risque de transmission des agents transmissibles conventionnels (ATC) et non conventionnels (ATNC).

Instruction n° DGS/R13/2011/449 du 1^{er} décembre 2011 relative à l'actualisation des recommandations visant à réduire les risques de transmission d'agents transmissibles non conventionnels lors des actes invasifs.

Guides à portée nationale ou internationale incluant le risque biologique

Agence / Organisme / Institut / Organisation	Titre des guides
ANSES	Guide méthodologique pour l'évaluation des risques biologiques en laboratoire, 2017
CNRS	Risques biologiques- les cahiers de prévention- santé sécurité environnement, 2017
INSERM	<p>Guide de travail dans un L3, 2016, en cours de révision</p> <p>Guide du travail dans un L2, 2016</p> <p>Guide thématique : conception des L2-L3, à paraître</p> <p>Guide de travail en animalerie, 2009</p>
INRS	<p>Les prions d'origine animale en milieu de travail, 2002</p> <p>Risques biologiques en milieu de travail, 2002</p> <p>Postes de sécurité microbiologique, postes de sécurité cytotoxique, 2003</p> <p>Exposition fortuite à un agent infectieux et conduite à tenir en milieu de travail, Encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST), 2013</p> <p>Les agents biologiques, 2013</p> <p>Déchets infectieux, élimination des DASRI et assimilés, prévention et réglementation, 2013</p> <p>Les appareils de protection respiratoire, choix et protection, 2019</p> <p>Les risques biologiques en milieu professionnel, 2019</p> <p>Risques biologiques, conférence 2019</p> <p>Risques biologiques, dossier mis à jour, 2020</p>
OMS	<p>WHO Infection Control Guidelines for Transmissible Spongiform Encephalopathies. Report of a WHO Consultation, Geneva, Switzerland, 23-26 March, 1999</p> <p>Manuel de sécurité biologique en laboratoire, troisième édition, 2005</p> <p>Guide pratique sur l'application du règlement relatif au transport des matières infectieuses, 2019-2020</p>