

Risques infectieux liés à la maintenance et à la manipulation des animaux de laboratoire pour le personnel travaillant dans les animaleries

N. BLANCHIN, G. ABADIA, A. LEPRINCE (*)

Le risque infectieux est une préoccupation constante pour les responsables des unités animales et les médecins chargés d'en surveiller le personnel, même si le nombre total des animaux d'expérience utilisés annuellement ne cesse de diminuer (4 800 000 en 1985 [1], 3 300 000 en 1990 [tableau I]). Le coût des animaux est de plus en plus élevé ; ils sont remplacés par des techniques de culture cellulaire (dans les indications de production et de contrôle des vaccins, par exemple), notamment sous la pression des « ligues de défense des animaux ». Mais pour un effectif animal décroissant, le personnel des unités animales semble en revanche assez stable. Une enquête nationale réalisée en 1985 (tableau II) recense 2 195 personnes, dont 1 571 directement affectées aux soins des animaux et à la maintenance de l'animalerie. Les 624 personnes restantes sont en majorité des chercheurs et techniciens manipulant les animaux pour leurs expériences ; leur nombre est probablement largement sous-estimé. En effet, les étudiants ou les chercheurs travaillant partiellement dans certaines unités animales n'ont pas le statut du laboratoire et ne sont pas pris en compte.

En France, beaucoup d'unités de recherche disposent de leur propre animalerie, souvent de petite taille. Selon l'enquête de 1985 [1], 759 unités animales ont été recensées, auxquelles il faut rajouter une trentaine d'établissements éleveurs ou fournisseurs ; 87,5 % de ces établissements n'emploient pas plus de 5 personnes. Ces caractéristiques rendent probablement difficile la prise en charge de leurs travailleurs. De même, la multiplication des installations est un obstacle technique et financier à la mise en place des mesures de protection adaptées.

Parmi les différents animaux utilisés, par espèce (tableau I), les rongeurs représentent à eux seuls plus de 90 % des animaux utilisés (3 340 000 en 1990). Néanmoins, en chiffre absolu, les autres espèces ne sont pas négligeables, en particulier les singes : plus de 2 000 sujets par an. Ce chiffre est bien inférieur à celui de 1976 où 8 000 singes étaient utilisés annuellement, mais tend à se stabiliser du fait de l'utilisation de certaines espèces dans la recherche sur le SIDA.

L'étude des problèmes liés à la manipulation des mammifères, soit 95 % des espèces utilisées en expérimentation, est l'objet de ce travail. Les autres espèces ne sont utilisées que dans le cadre de recherches très spécifiques ; du fait de leur éloignement phylogénique par rapport à l'homme (poissons et amphibiens notamment), les risques infectieux pour leur manipulateur sont très faibles. De même, les risques engendrés par les animaux transgéniques – qui vont probablement connaître une utilisation croissante dans l'avenir – ne seront pas abordés. Ces animaux sont en effet susceptibles de présenter des pathologies infectieuses très particulières du fait d'états immunitaires modifiés ou de l'utilisation de vecteurs rétroviraux par exemple. En raison du développement récent de ces modèles expérimentaux, les données sur les risques liés à leur manipulation manquent encore. Encore rares et chers, ces animaux ne sont utilisés que par des laboratoires très spécifiques, disposant de hauts niveaux de sécurité biologique qui permettent à la fois de protéger l'homme contre un risque infectieux potentiel, mais aussi et surtout ces animaux, souvent très fragiles contre les germes d'origine humaine. Enfin, le problème des germes inoculés aux animaux utilisés comme modèles expérimentaux de pathologies bactériennes, virales ou parasitaires ne sera pas évoqué. Ce domaine nécessiterait d'aborder l'ensemble de la pathologie infectieuse dans des conditions d'expérimentation et de risque assez proches de celles des études sur cultures cellulaires.

(*) INRS, service Etudes et Assistance médicales, Paris.

De nombreuses recommandations existent, ainsi qu'une directive européenne (en cours de transposition en droit français) sur la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents biologiques au travail [2] (notamment sur les niveaux de sécurité biologique à mettre en œuvre en fonction du micro-organisme manipulé). Cet article se limite donc à l'étude des agents infectieux propres à l'animal et potentiellement transmissibles à l'homme, c'est-à-dire aux zoonoses et aux maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux, et cela uniquement chez les mammifères.

1. PRINCIPAUX AGENTS INFECTIEUX D'ORIGINE ANIMALE POUVANT ENGENDRER UNE PATHOLOGIE CHEZ L'HOMME DANS LES CONDITIONS DE MANIPULATION DES UNITES ANIMALES

L'inventaire des principales zoonoses véhiculées par les espèces de mammifères utilisées en expérimentation animale n'envisage que les agents infectieux pouvant consti-

tuer un risque dans les conditions d'utilisation des animaux en laboratoire ou animalerie. Sont ainsi exclues : la plupart des affections parasitaires (paludisme, leishmaniose...) ou la maladie de Lyme par exemple, qui nécessitent un insecte vecteur et donc un biotope particulier pour leur transmission ; les pathologies nécessitant l'ingestion de viande ou de lait d'origine animale (tænia...) pour être transmissible à l'homme. Enfin, pour une pathologie donnée, les modes de contamination possibles retenus sont ceux réellement envisageables dans une animalerie.

Pour chaque agent biologique est défini un niveau de pathogénicité pour l'homme selon la classification adoptée dans la directive du Conseil européen du 26 novembre 1990 [2] (1) :

- un agent biologique du groupe 1 n'est pas susceptible de provoquer une maladie chez l'homme ;

- un agent biologique du groupe 2 peut provoquer une maladie chez l'homme et constituer un danger pour les travailleurs ; sa propagation dans la collectivité est improbable ; il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficace ;

(1) Une classification des différents agents pathogènes fait l'objet d'une proposition de directive du Conseil [3]. C'est la classification de cette proposition de directive qui a été retenue dans ce travail.

TABLEAU I
Utilisation d'animaux vertébrés en 1990 [23]

Espèces	Secteur privé (107)	Secteur public (508)	Total (615)	%
Souris	1 489 681	569 899	2 059 580	—
Rats	610 028	219 013	829 041	
Cobayes	99 523	18 857	118 380	
Hamsters dorés	10 144	15 066	25 210	
Hamsters chinois	300	56	356	
Autres rongeurs	4 426	2 191	6 617	
Sous-total rongeurs	2 214 102	825 082	3 039 184	
Lapins	53 763	45 439	99 202	2,96
Prosimiens		280	280	—
Singes du Nouveau Monde	231	151	382	
Singes de l'Ancien Monde	948	450	1 398	
Singes anthropoïdes		12	12	
Sous-total singes	1 179	893	2 072	0,06
Chiens	6 822	525	7 347	—
Chats	2 013	511	2 524	
Furets	284	27	311	
Autres carnivores	24	223	247	
Porcs	5 050	10 155	15 205	
Caprins et ovins	503	3 732	4 235	
Bovins	812	1 613	2 425	
Chevaux, ânes et croisements	1	257	258	
Autres mammifères		322	322	
Sous-total autres mammifères	15 509	17 365	32 874	
Oiseaux	37 519	45 154	82 673	2,47
Reptiles		852	852	—
Amphibiens	118	30 411	30 529	
Poissons	40	54 883	54 923	
Sous-total autres espèces	158	86 146	86 304	2,58
Total	2 322 230	1 020 079	3 342 309	100,00

TABLEAU II
Qualification des personnels affectés
aux unités animales [1]

Effectifs de personnels (%)	Statut		Tous statuts
	Public	Privé	
Nombre total de personnes	1 413	782	2 195
Nombre d'ingénieurs	63 (4)	4 (1)	67 (3)
Nombre de techniciens	258 (18)	48 (6)	306 (14)
Nombre d'aides techniques	434 (31)	32 (4)	466 (21)
Nombre de cadres supérieurs	92 (7)	21 (3)	113 (5)
Nombre de cadres	47 (3)	75 (10)	122 (6)
Nombre d'agents de maîtrise	19 (1)	62 (8)	81 (4)
Nombre de techniciens animaliers	148 (10)	174 (22)	322 (15)
Nombre d'animaliers	335 (24)	311 (40)	646 (29)

– un agent biologique du groupe 3 peut provoquer une maladie grave chez l'homme et constituer un danger sérieux pour les travailleurs ; il peut présenter un risque de propagation dans la collectivité, mais il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficace ;

– un agent biologique du groupe 4 provoque des maladies graves chez l'homme et constitue un danger sérieux pour les travailleurs ; il peut présenter un risque élevé de propagation dans la collectivité ; il n'existe généralement pas de prophylaxie ni de traitement efficace.

Les données concernant les principales zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux (mammifères) [4 à 18] sont recensées dans les tableaux III, IV, V (sans prétendre à l'exhaustivité). Il est clair que toutes ces pathologies ne sont pas à mettre sur un même niveau de gravité ou de fréquence. Le chapitre suivant apportera une pondération à l'importance respective de chacun de ces risques (certains n'étant pas repris du fait de leur caractère anecdotique).

2. RISQUES REELS EN FONCTION DES ANIMAUX MANIPULES ET DE LEUR PROVENANCE

Les données quantitatives sur les cas de pathologie infectieuse d'origine animale chez les employés des unités animales sont difficiles à obtenir, (les enquêtes sont souvent basées sur une déclaration volontaire avec de nombreux biais possibles). Par ailleurs, les principales études disponibles [19 à 22] prennent en compte l'ensemble du risque infectieux dans les laboratoires de recherche et ne permettent pas d'individualiser les problèmes spécifiques aux animaleries. Au mieux, il est possible, comme dans l'enquête du National Animal Disease Center de 1987 [20], de connaître le poste du sujet au moment où sa pathologie a été enregistrée. Mais la distinction entre les pathologies transmises par un animal volontairement inoculé avec un germe précis et les zoonoses non contrôlées par l'expérimentateur, problèmes très différents, reste malaisée. Dans le premier cas, le germe est connu, étudié sur un modèle animal dans des conditions de sécurité en théorie parfaitement définies selon la nature du risque. Dans le second cas, le germe est éventuellement envisagé, mais le risque peut être mal quantifié et la prévention difficile à définir.

Ce dernier aspect est ici examiné dans le but de mettre en place les lignes directrices de prévention lors de la maintenance et de la manipulation des animaux de laboratoire. Une synthèse des problèmes infectieux représentant une menace réellement préoccupante pour les employés des unités animales est effectuée en utilisant une approche par espèce animale. En l'absence de données quantitatives, une démarche prospective sur le terrain a été adoptée, par rencontre des responsables d'unités animales, des fournisseurs d'animaux de laboratoire, des vétérinaires chargés de la surveillance de ces animaux et des médecins du travail ayant à suivre des employés d'unités animales.

Les informations recueillies ont été confrontées aux données de la littérature sur chaque pathologie mentionnée comme étant un risque ressenti. Il est important de souligner que ce travail n'a qu'une validité limitée dans le temps, du fait de la variabilité de l'état sanitaire des animaux selon leurs conditions de production ou leur origine et de l'évolutivité constante de la pathologie infectieuse et en particulier virale (découverte de nouveaux agents).

2.1. Problèmes liés aux ruminants et aux porcs

Seuls 7 000 ruminants (soit 0,2 % de l'ensemble des animaux d'expérimentation) sont utilisés annuellement en France pour les besoins de la recherche (tableau I) contre environ 15 000 porcs. Ces derniers appartiennent à la seule espèce animale dont les besoins pour la recherche ont augmenté du fait de l'utilisation croissante de leurs souches naines (mini- et micro-porcs). Du fait des problèmes inhérents à leur taille, il s'agit d'animaux dits conventionnels ou holoxéniques (tableau VI), c'est-à-dire élevés de façon standard, sans aucune précaution particulière (hormis certains élevages de porcs EOPS ; cf. § 2.3).

En pratique, ces animaux ne posent donc pas de problèmes sanitaires différents de ceux rencontrés dans l'élevage du bétail pour l'agroalimentaire. Ainsi, en dehors des pathologies bactériennes classiques (charbon, brucellose, pasteurellose, rouget du porc et tuberculose zoonique dont la prévalence est contrôlée par l'abattage systématique des animaux malades), les interrogations concernent principalement les risques liés aux rétrovirus en particulier le Bovine leukosis virus, très proche des virus HTLV 1 et 2 de l'homme.

Néanmoins, du fait de l'éloignement phylogénique de l'homme par rapport aux ruminants, le risque d'intégration au génome humain d'un rétrovirus d'origine bovine ou ovine paraît très peu probable. Il est à noter en revanche que le risque de transmission à l'homme d'un agent d'une encéphalopathie spongiforme bovine (maladie des vaches folles) ou ovine (tremlante) est actuellement beaucoup plus redouté. Mais du fait du caractère neurotrope de ces virus, ce risque potentiel semble conditionné à l'ingestion de cervelle d'animaux contaminés. Cette éventualité sort du cadre de cette étude.

2.2. Problèmes liés aux chiens et aux chats

Environ 7 500 chiens et 2 500 chats sont utilisés actuellement en France pour les besoins de la recherche (soit 0,3 % de l'ensemble des animaux d'expérimentation [tableau I]). Selon l'enquête de 1985 [1], il s'agit quasi exclusivement d'animaux conventionnels (au niveau du statut microbiologique). Les risques liés à leur manipulation sont donc souvent moindres que ceux encourus par les propriétaires d'animaux de compagnie. En pratique, les problèmes se posent avec les animaux dont la provenance est indéterminée (animaux trouvés, volés...) et dont le statut sanitaire est inconnu tout au moins à l'arrivée. Actuellement, 75 % des chats et 86 % des chiens sont achetés en France [1], souvent auprès d'éleveurs et de fournisseurs professionnels qui apportent des garanties sur la provenance et sur l'état sanitaire de l'animal.

**TABLEAU III
Bactériose (1)**

Nom de l'agent étiologique	(Niveau de pathogénicité chez l'homme). Maladie provoquée	Animaux responsables	Mode de contamination	Diagnostic chez l'homme	Traitement éventuel Reconnaissance en M P
Bacillus anthracis	(3) Fièvre charbonneuse - forme cutanée le plus souvent - forme pulmonaire	Herbivores Porcs	Voie percutanée (surtout par contact avec les animaux morts, cuirs et peaux) Aérosols biocontaminés	Culture de liquide vésiculaire Hémocultures Immunofluorescence sur tissu frais ou frottis sanguin	ATB.TT Tableau 18 RG Tableau 4 RA
Brucella - abortus - melitensis - suis	(3) Brucellose	Herbivores Porcs <i>Remarque</i> : risque majeur avec les produits d'avortement	Voie percutanée (contact avec animal, fœtus, produits d'avortement, sécrétions) Aérosols biocontaminés	Hémocultures Sérodiagnostic IDR à la melitine	Vaccination (non disponible actuellement) ATB.TT Tableau 24 RG Tableau 6 RA
Campylobacter jejuni	(2) Entérite	Ruminants Chiens Chats Primates non humains	Risque « fécal-oral »	Isolement du germe dans le sang et les selles Sérodiagnostic	ATB.TT
Coxiella burnettii (Rickettsia burnettii)	(3) Fièvre Q	Ruminants Autres espèces ? (rongeurs) <i>Remarque</i> : fréquence des porteurs sains	Aérosols biocontaminés	Examen des crachats Hémocultures Sérodiagnostic	ATB.TT Tableau 53B RG Tableau 49B RA
Clostridium tetani	(2) Tétanos	Ruminants Chevaux Chiens Rongeurs Primates	Contact avec déjections (rôle des plaies et excoriations) Morsure (chien)	Clinique essentiellement Recherche directe de c.tetani au niveau de la plaie	Vaccination Séro.TT Tableau 1 RA
Erysipelothrix rhusiopathiae	(2) Erysipéloïde de Rosenbach ou Rouget du porc : - formes cutanées le plus souvent, - formes scepticémiques	Porcs Ruminants	Contact direct avec animal (rôle des plaies et excoriations)	Isolement du germe au niveau des lésions cutanées Sérodiagnostic	ATB.TT Tableau 88 RG Tableau 51 RA
Francisella tularensis	(3) Tularémie	Lagomorphes Rongeurs Primates non humains <i>Remarque</i> : rôle très contaminant des animaux malades et des carcasses	Voie percutanée Contact avec les muqueuses Aérosols biocontaminés	Isolement du germe à partir de la lésion locale, des ganglions, des expectorations Immunofluorescence sur exsudats, expectorations Sérodiagnostic	ATB.TT Tableau 68 RG Tableau 7 RA
Haverhillia moniliformis (streptobacillus moniliformis)	(2) Fièvre de Haverhill (Haverhilliose)	Rongeurs <i>Remarque</i> : fréquence des porteurs sains	Morsure	Isolement du germe dans les lésions articulaires ou le sang	ATB.TT
Leptospira interrogans	(2) Leptospirose	Rongeurs Chiens Chats Ruminants Porcs <i>Remarque</i> : fréquence des porteurs sains	Contact indirect avec les déjections des animaux au niveau de la peau et des muqueuses du nez et de la bouche	Hémocultures ECBU Sérodiagnostic	Vaccination ATB.TT Tableau 19A RG Tableau 5A RA
Lympho reticulose bénigne d'inoculation (germe du genre rothia ?)	(Agent non classé) Maladie des griffes du chat	Chats <i>Remarque</i> : le chat est un vecteur accidentel et passif	Griffures Morsures	Biopsie de ganglions Test intradermique de Hanger Rose	Guérison spontanée

Nom de l'agent étiologique	(Niveau de pathogénicité chez l'homme) Maladie provoquée	Animaux responsables	Mode de contamination	Diagnostic chez l'homme	Traitement éventuel Reconnaissance en M P
Mycobacterium - africanum - bovis - tuberculosis - non tuberculeuses	(3) Tuberculose zoonique	Herbivores Porcs Chiens Chats Primates non humains	Aérosols biocontaminés	Culture des mycobactéries à partir du produit pathologique	Vaccination ATB.TT Tableau 40 A.B. RG Tableau 16 A.B. RA
Pasteurella multocida	(2) Pasteurellose - formes locales, - agent de surinfection pulmonaire, - forme généralisée exceptionnelle.	Chiens Chats Herbivores Porcs Rongeurs Lagomorphes <i>Remarque :</i> fréquence des porteurs sains. Portage salivaire très important chez le chat (50-90%) et le chien (30%)	Griffures Morsures Voie transcutanée (plaies, excoriations)	Isolement du germe au niveau des blessures Sérodiagnostic	ATB.TT Tableau 86 RG Tableau 50 RA
Pseudomonas mallei	(3) Morve	Solipedes	Voie percutanée Aérosols biocontaminés (muqueuses nasales et conjonctivales)	Isolement du germe à partir des sécrétions nasales ou dermiques IDR à la malléine Sérodiagnostic	ATB.TT
Toutes Salmonella dont Salmonella typhi et paratyphi	(3) Salmonellose	Primates non humains Chiens Chats Herbivores Porcs <i>Remarque :</i> fréquence des porteurs sains	Risque de type «fécal-oral» Rôle des insectes vecteurs mécaniques (mouches ...)	Coprocultures Sérodiagnostic	Vaccination ATB.TT
Shigella - dysenteriae - flexneri - sonnei	(3) Dysenterie bacillaire	Primates non humains	Risque de type «fécal-oral» Rôle des insectes vecteurs	Coprocultures Sérodiagnostic	ATB.TT
Spirillum minus	(2) Sodoku	Rongeurs <i>Remarque :</i> infection inapparente chez le rat	Morsures	Isolement du germe au niveau de la plaie	ATB.TT
Yersinia pestis	(3) Peste - forme bubonique - forme pulmonaire	Rongeurs	Puce du rat Morsures Voie transcutanée (plaies, excoriations)	Isolement du germe par ponction d'un bubon Hémocultures Sérodiagnostic	ATB.TT
Yersinia pseudotuberculosis	(2) Pseudo tuberculose	Rongeurs Lagomorphes Chiens Chats Ruminants Porcs Primates non humains	Contact avec déjections (risque «fécal-oral») Morsure	Isolement du germe au niveau des ganglions mésentériques Sérodiagnostic	ATB.TT

(1) Abréviations utilisées dans les tableaux III à V :

ATB.TT : Antibiothérapie
Séro.TT : Sérothérapie
TT : Traitement
IDR : Intradémoréaction
RG : Régime général de la Sécurité sociale
RA : Régime agricole

TABLEAU IV
Viroses (1)

Nom de l'agent étiologique	(Niveau de pathogénicité chez l'homme) Maladie provoquée	Animaux responsables	Mode de contamination	Diagnostic chez l'homme	Traitement éventuel Reconnaissance en M P
Arenaviridae - Lassa fever virus - Lymphocytic choriomeningitis virus - Junin virus - Machupo virus	(4) Fièvre de Lassa (3) Chorioméningite lymphocytaire (4) Fièvre hémorragique d'Argentine (4) Fièvre hémorragique de Bolivie	Rongeurs <i>Remarque :</i> animaux porteurs sains	Contact direct avec l'animal ou ses déjections (voie percutanée et transcutanée) Aérosols biocontaminés	Isolement du virus Sérodiagnostic	Pas de TT
Bunyaviridae - Virus de Hantaan	(3) Fièvre hémorragique avec syndrome rénal	Rongeurs <i>Remarque :</i> animaux porteurs sains	Contact direct avec l'animal ou ses déjections (voie percutanée et transcutanée) Aérosols biocontaminés	Sérodiagnostic	Pas de TT
Filoviridae - Ebola virus - Marburg virus	(4) Maladie d'Ebola (4) Maladie de Marburg	Primates non humains Autres espèces ?	Contact direct avec l'animal ou ses déjections ? Aérosols biocontaminés ?	Isolement et caractérisation du virus Sérodiagnostic	Pas de TT
Hépatite A (virus de l')	(2) Hépatite A	Primates non humains	Risque de type «fécal oral»	Isolement et caractérisation du virus Sérodiagnostic	Vaccination Pas de TT
Hépatite B (virus de l')	(3) Hépatite B	Primates non humains	Contact avec du sang contaminé Morsure	Sérodiagnostic	Vaccination TT ?
Herpès viridae Virus B	(3) Herpès B du singe	Primates non humains	Voie transcutanée (morsure, rôle des excoriations) Aérosols biocontaminés ?	Isolement et caractérisation du virus Sérodiagnostic	Antiviraux ? Acyclovir®
Pox viridae - Monkey Pox virus - Tana Pox virus - Yaba Pox virus	(3) (2) (2) Variole des singes	Primates non humains	Contact direct avec l'animal (lésions et croûtes cutanées)	Isolement et caractérisation du virus Sérodiagnostic	Vaccination (non disponible actuellement) Pas de TT
Rhabdoviridae Rabies virus	(3) Rage	Chiens Chats Primates non humains Mammifères sauvages <i>Remarque :</i> le délai d'incubation peut être extrêmement prolongé (supérieur à 3 mois) notamment chez les singes	Morsure	Isolement et caractérisation du virus	Vaccination Pas de TT Tableau 56 RG Tableau 30 RA
Rétroviridae - SIV (2) - BLV - VISNA - EIAV - CAEV	(Agents non classés) SIDA du singe Virus de la leucémie bovine Lentivirus du mouton Virus de l'anémie infectieuse du cheval Virus des arthrites et des encéphalites caprines	Primates non humains Bovins Ovins Chevaux Caprins	Contact avec du sang contaminé ? (aucun cas humain documenté jusqu'à ce jour)	Isolement et caractérisation du virus Sérodiagnostic	Pas de TT
Togaviridae - Virus de la fièvre jaune - Virus de la dengue	(3) Fièvre jaune (3) Dengue	Primates non humains	Piqûre ou blessure instrumentale Piqûre par <i>Aedes aegypti</i>	Isolement et caractérisation du virus Sérodiagnostic	TT symptomatique

(1) Par mesure de précaution, ce virus est assimilé à la classe 3.

TABLEAU V
Parasitoses, ectoparasitoses et champignons (*)

Nom de l'agent étiologique	(Niveau de pathogénicité chez l'homme) Maladie provoquée	Animaux responsables	Mode de contamination	Diagnostic chez l'homme	Traitement éventuel Reconnaissance en M P
Entamoeba histolytica	(2) Amibiase	Primates non humains	Risque de type «fécal-oral»	Coprocultures Sérodiagnostic	TT antiamibien
Ankylostome – Ankylostoma duodenale – Necator americanus	(2) Ankylostomiase	Chiens Chats Primates non humains	Risque de type «fécal-oral»	Recherche des œufs dans les matières fécales	TT antiparasitaire
Dermatophytes – Microsporum canis – Trichophyton mentagrophytes – Trichophyton verrucosum – Trichophyton rubrum – Trichophyton interdigitale	(2) Teignes Dermatophyties de la peau glabre Intertrigos Onyxis	Chats Chiens Rongeurs Bovins Primates non humains <i>Remarque :</i> existence d'une identité entre les souches des singes et de l'homme (dites anthropophiles)	Contact direct avec l'animal infecté Contact indirect avec des spores portées par les poils et squames épidermiques rejetées par les animaux	Isolement et mise en culture du champignon	TT antifongique Tableau 46 A,B,C RG Tableau 15 A,B,C RA
– Sarcoptes Scabiei – Notoedres cati	(Agents non classés) (2) Gales zoonosiques et pseudogales	Lapins Chiens Chats Primates non humains Ruminants	Contact étroit avec animal infecté	Mise en évidence des acariens au niveau des lésions cutanées	TT acaricide
– Echinococcus granulosus – Echinococcus multilocularis	(3) Hydatidose Echinococose alvéolaire	Chiens Chats (pour Echinococcus multilocularis seulement) <i>Remarque :</i> les chiens et chats infectés sont asymptomatiques	Contact étroit avec l'animal parasité (ingestion des œufs dispersés sur son pelage) Possibilité de contamination de l'alimentation par les mouches coprophages	Sérodiagnostic	TT antiparasitaire
Oesophagostome – O.stephanostomum – O.bifurcurum – O.aculeatum – Ternidens diminutus	(2) Larva migrans digestive	Primates non humains	Risque de type «fécal-oral»	Recherche des œufs dans les matières fécales Sérodiagnostic	TT antiparasitaire
Enterobius vermicularis	(Agent non classé) Oxyurose	Primates non humains	Risque de type «fécal-oral»	Recherche des œufs dans les matières fécales	TT antiparasitaire
Strongyloïdes stercoralis	(2) Larva migrans cutanée	Chiens Chats Primates non humains	Passage du germe par voie transcutanée	Mise en évidence du parasite par biopsie au niveau des lésions cutanées	TT antiparasitaire
– Toxocara cani – Toxocara cati – Toxocara leonida	(2) Larva migrans viscerale	Chiens Chats <i>Remarque :</i> la parasitémie est surtout importante chez les jeunes sujets		Risque de type «fécal-oral» (ingestion des œufs éliminés par les selles)	Sérodiagnostic
Toxoplasma gondii	(2) Toxoplasmose Gravité de la primo-infection chez la femme enceinte et les immunodéprimés	Chats Carnivores sauvages	Risque de type «fécal-oral» (contamination de la nourriture par des matières fécales de chat renfermant des oocystes)	Sérodiagnostic	TT antiparasitaire
Trichiuris trichiura	(2) Trichiurose	Chiens Primates non humains	Risque de type «fécal-oral»	Mise en évidence des œufs dans les selles	TT antiparasitaire

(*) Le champ de la directive ne couvre pas les ectoparasites.

A propos de la politique d'élevage, au sein d'une série de 10 mesures, une circulaire du ministère de la Recherche et de la Technologie [23] a stipulé, en janvier 1992, que « tous les animaux utilisés par les laboratoires devront, d'ici la fin de l'année 1993, provenir exclusivement d'élevages spécialisés ». Jusqu'à cette date, les animaux n'en provenant pas, principalement les sujets importés, peuvent poser des problèmes. Cependant, la circulaire du ministère de la Recherche et de la Technologie du 23 octobre 1991 [24] précise pour les sujets directement importés que :

« - les chiens et les chats devront être âgés d'au moins 3 mois,

« - les chiens devront être vaccinés contre la rage, la maladie de Carré, la parvovirose et l'hépatite contagieuse,

« - les chats devront être vaccinés contre la rage et la leucopénie infectieuse,

« - pour les animaux en provenance de pays indemnes de rage, le certificat de vaccination antirabique est remplacé par un certificat attestant que l'animal provient d'un pays indemne de rage depuis plus de 3 ans et qu'il a séjourné dans ce pays depuis plus de 6 mois ou depuis sa naissance ».

Ainsi, les risques à craindre avec ces animaux de provenance mal déterminée sont essentiellement : la leptospirose, la lymphoréticulose bénigne d'inoculation (chat), la tuberculose zoonique, la pasteurellose, le tétanos, les salmo-

nelloses, la toxoplasmose (chat), les dermatophyties, les gales zooniques et les larva migrants. De façon beaucoup plus exceptionnelle, si les animaux proviennent de zones d'endémies, l'hydatidose peut être redoutée.

Pour les animaux provenant d'élevages spécialisés, les risques incriminés précédemment ne sont pas nuls (il ne s'agit pas d'animaux hétéroxéniques ou gnotoxéniques [tableau VI]) mais certainement extrêmement limités. Néanmoins, comme ces animaux sont regroupés à l'intérieur des animaleries, ces risques peuvent être potentialisés, des précautions systématiques doivent être prises (cf. § 3.1.2.).

2.3. Problèmes liés aux rongeurs et aux lagomorphes

Les rongeurs et lagomorphes représentent plus de 90 % des animaux utilisés en expérimentation. Hormis dans de rares unités travaillant avec des rongeurs sauvages, tous ces animaux proviennent d'élevages spécialisés et ont un statut sanitaire défini au départ (tableau VI). On distingue classiquement deux catégories.

Les animaux à flore connue, dits gnotobiontiques, qui peuvent être :

- axéniques ou sans germe,

TABLEAU VI
Terminologie des animaux de laboratoire
en fonction de leur état sanitaire

	Animal gnotobiontique		Animal agnotobiontique		
	Axénique Sans germe Germ free Axenic	Gnotoxénique Animal à flore définie (Microbially defined)	SSC ^{UP} (Statut sanitaire contrôlé)	Hétéroxénique IOPS ou EOPS (Indemne ou Exempt d'Organismes Pathogènes Spécifiques) SPF (Specific Pathogen Free)	Holoxénique Conventionnel Conventional
Définition	N'héberge aucune espèce microbienne vivante décelable	Héberge exclusivement une ou plusieurs espèces microbiennes vivantes, connues et décelables	Statut sanitaire contrôlé pour usages particuliers	Héberge plusieurs micro-organismes : a) flore microbienne non pathogène, définie,ensemencée volontairement b) flore microbienne non pathogène pour l'espèce acquise spontanément dans l'animalerie, le plus souvent au contact de l'homme.	Héberge n'importe quel micro-organisme pathogène ou non.
Milieu d'élevage	Isolateur	Isolateur	Isolateur Cage à couvercle filtrant	Enceinte protégée Zone protégée	Local sans précautions particulières
Obtention	Obtenu par hystérectomie ou hystérotomie aseptique.	Dérivé du sujet axénique ensemencé volontairement avec une ou plusieurs espèces microbiennes connues.	Dérivé du sujet axénique ensemencé avec la flore d'un animal SPF ne comprenant pas de germe opportuniste.	Dérivé du sujet axénique ou gnotoxénique qui acquiert une microflore provenant de son environnement.	Aucune procédure spéciale.

Source : IFFA - CREDO - Animaux de laboratoire, 1990, 139 p.

– gnotoxéniques, c'est-à-dire contaminés par un ou plusieurs germes connus.

Les animaux à flore inconnue, dits agnotobiontiques, qui peuvent être :

- conventionnels ou holoxéniques,
- EOPS (exempts d'organismes pathogènes spécifiques),
- SSC (à statut sanitaire contrôlé).

Seuls les animaux agnotobiontiques peuvent poser des problèmes infectieux puisque par définition leur flore n'est pas connue. Les animaux EOPS et SSC ne représentent pas un risque infectieux pour l'homme, en raison de leur mode d'obtention et de leurs conditions d'élevage.

En réalité, ces affirmations doivent être nuancées en fonction des conditions réelles de maintenance et d'expérimentation. Ainsi, selon l'enquête de 1985 [1], 58 % des souris, 54 % des rats et 12 % des cobayes sont déclarés EOPS à leur réception dans les animaleries et seuls 16 % des souris, 9 % des rats et 1 % des cobayes sont considérés comme EOPS sur place. Ces différences traduisent les modifications de statut sanitaire en cours de maintenance dans les animaleries. En effet, si les animaux (gnotobiontiques et à SSC) ne sont pas maintenus en isolateur ou en enceinte protégée, il existe des risques de transmission d'agents pathogènes entre animaux par contact direct, morsure, griffure, voie sexuelle ou même par aérosols biocontaminés. Pour les zoonoses, dont sont en principe exempts les animaux d'élevage, le risque provient de la contamination par des rongeurs sauvages qui parviennent à s'infiltrer dans les animaleries et parfois même dans les cages. L'inoculation accidentelle d'un virus à des animaux par le biais d'une culture cellulaire contaminée constitue un autre type de risque, comme en témoigne la survenue d'une épidémie de chorioméningite lymphocytaire en 1984 aux USA [25].

Néanmoins, bien que des millions de rongeurs et lagomorphes soient utilisés annuellement en France, que plusieurs centaines de personnes les manipulent et les cotoient quotidiennement et que les griffures et morsures soient extrêmement fréquentes (le plus souvent non déclarées), le risque infectieux lié à la manipulation de ces animaux est minime. Ainsi, pour les pathologies bactériennes, telles que la leptospirose, la pasteurellose, la tularémie, la fièvre Q, l'Haverhilliose, le Sodoku ou la peste, les cas de contamination dans les unités animales sont exceptionnels. Les seuls agents infectieux légitimement préoccupants – non du fait de leur fréquence mais de leur gravité – sont les virus du groupe des Arenaviridæ et le virus de Hantaan.

2.3.1. La chorioméningite lymphocytaire

Parmi le groupe des Arenaviridæ, seul le virus ubiquitaire de la chorioméningite lymphocytaire constitue une menace en France. Le virus de Lassa est jusqu'à ce jour limité à l'Afrique, et ceux de Junin et Machupo à l'Amérique du Sud. Il faudrait envisager un contact (voie sexuelle surtout) entre un rongeur sauvage contaminé originaire d'Afrique ou d'Amérique du Sud et un rongeur européen pour que le virus ait des chances de se développer en Europe. Cette hypothèse paraît peu probable mais non strictement nulle, notamment au sein d'une unité animale qui travaillerait sans précautions suffisantes sur des rongeurs exotiques...

En revanche, le risque de chorioméningite lymphocytaire est bien réel et des cas de contamination humaine ont été récemment enregistrés aux USA [25] et en Europe, en particulier en France. La transmission du virus à l'homme se fait par contact direct avec les animaux infectés (le plus souvent asymptomatiques) ou leurs déjections. Les aérosols (éternuements de rongeurs, poussières souillées par les déjections...) sont probablement une voie de contamination. En cas d'animaux infectés, le risque de transmission à l'homme dans les conditions de travail d'une animalerie standard

semble élevé. Selon un rapport américain de 1992 [25], 8 des 90 employés d'une unité animale ont été contaminés (sur les 90 employés, seuls 31 s'occupaient régulièrement des animaux : nettoyage des cages, changement des litières, alimentation...).

Classiquement, la période d'incubation chez l'homme est de 1 à 3 semaines. La symptomatologie se limite le plus souvent à un épisode pseudogrippal (fièvre, troubles digestifs, malaise, myalgies...), spontanément résolutif en quelques jours, ce qui fut le cas pour les 8 sujets de l'épidémie américaine. Mais la symptomatologie peut évoluer également vers une méningite ou une méningo-encéphalite pouvant laisser des séquelles neurologiques définitives (atteintes sensitivo-motrices notamment) ; des formes mortelles ont été décrites.

Le diagnostic repose sur l'examen des rongeurs suspects (puisque l'infection peut entraîner chez eux une symptomatologie aiguë), sur l'isolement du virus à partir du sang ou du liquide céphalo-rachidien et sa caractérisation en culture cellulaire et sur les méthodes de sérodiagnostic (IFA et ELISA) chez les sujets contaminés et les animaux suspects.

2.3.2. Le virus de Hantaan

Second risque inquiétant lié à la manipulation des rongeurs, le virus de Hantaan est surtout préoccupant en Asie, en particulier au Japon où plus de 100 cas ont été observés parmi les employés d'animaleries [26, 27], ainsi qu'en URSS où il semble que plusieurs centaines de cas soient survenus dans les laboratoires [4]. En Europe, seuls 3 cas ont été décrits en Belgique chez des employés d'animalerie [27, 28].

La variabilité de la symptomatologie est un argument en faveur de l'existence de sérotypes différents selon les pays. Elle est plus souvent grave en Asie : forme classique de fièvre hémorragique avec syndrome rénal et mortalité non négligeable, plus bénigne en Europe. Néanmoins, en France des formes sévères avec atteinte rénale et manifestations hémorragiques ont été observées.

Pour mémoire, classiquement, la maladie survient 1 à 3 semaines après le contage par un animal porteur du virus (contact direct ou rôle des aérosols biocontaminés). La maladie débute par un syndrome pseudogrippal ; au bout de quelques jours, surviennent des troubles digestifs, des signes hémorragiques et une atteinte rénale avec protéinurie, hématurie et oligurie. Dans les formes graves, l'oligurie s'aggrave avec insuffisance rénale aiguë pouvant aboutir à la mort en l'absence de traitement adapté.

En Europe, les formes modérées (sans insuffisance rénale) ou bénignes (simple épisode grippal) prédominent, mais rendent le diagnostic plus difficile. Celui-ci repose alors sur les techniques de sérodiagnostic (ELISA, RIA, IFA ou inhibition d'hémagglutination) chez les animaux suspects et chez l'homme chez qui il est possible de rechercher les IgM pendant la première semaine de la maladie.

Au total, lors de l'acquisition de rongeurs et lagomorphes provenant exclusivement d'élevages spécialisés, il existe une garantie sur l'absence de certaines zoonoses, dont la chorioméningite lymphocytaire et la maladie de Hantaan. Encore faut-il s'assurer auprès du fournisseur que le statut sérologique des animaux est bien contrôlé. Le risque de zoonose peut provenir d'une contamination secondaire, le plus souvent à partir de rongeurs sauvages, mais aussi à partir d'animaux de laboratoire déjà infectés ou enfin par le biais d'une culture cellulaire accidentellement contaminée. Des études sérologiques menées en France en 1984 sur des rongeurs sauvages [28] ont montré que dans certaines régions comme la Mame, une forte proportion d'animaux étaient porteurs du virus. Ceci doit inciter à prendre toutes les mesures nécessaires pour éviter l'introduction de rongeurs sauvages dans les animaleries, point primordial de la prévention.

2.4. Problèmes liés aux primates non humains

Avec environ 2 000 sujets utilisés annuellement en France, le groupe des primates représente une faible part (0,06 %) de l'ensemble des animaux d'expérience. Ce chiffre est relativement stable depuis 10 ans, en partie du fait des besoins en primates pour la recherche sur le SIDA, qui compensent la diminution de l'utilisation de ces animaux dans d'autres domaines. Selon une thèse vétérinaire de 1989 [29], l'utilisation des primates se répartit dans différents secteurs d'activité :

- pharmacologie-toxicologie : 62,4 %,
- biologie et pathologie de la reproduction : 9,6 %,
- biologie comportementale : 8,3 %,
- pathologie infectieuse : 8,2 %,
- neurophysiologie : 5,1 %,
- autres : 6,4 %.

Du fait de leur proximité phylogénétique avec l'homme, les primates demeurent des modèles expérimentaux difficilement remplaçables dans un certain nombre de recherches. En contrepartie, l'étroitesse des liens biologiques et génétiques entre les deux espèces explique la sensibilité de l'homme à de nombreux agents infectieux du singe et vice versa. Enfin, même pour des agents ayant une grande spécificité d'hôte comme les rétrovirus, la fréquence des mutations génétiques rend toujours possible la transmission de ces agents à l'homme, le cas du VIH 2 en est une illustration [30].

Pour ces raisons, les primates sont les animaux qui présentent les risques les plus importants dans les animaleries. Ces risques sont potentialisés par leur caractère sauvage et souvent agressif. En dépit des précautions prises lors de leur manipulation, les morsures et griffures ne sont pas exceptionnelles [31, 32]. Les primates crient beaucoup et très fort, générant une grosse quantité d'aérosol de salive. De par leur force et leur taille (animaux pesant parfois plus de 10 kg), ces animaux posent des problèmes techniques de maintenance notamment pour l'élimination des déchets (nourriture, déjections...).

La provenance des primates et leurs voies d'importation sont un des principaux problèmes. Actuellement en France, 90 % des singes utilisés seraient des animaux sauvages capturés. Ceci n'est pas généralisable à tous les pays ; les États-Unis notamment privilégient l'élevage. Mais du fait des difficultés techniques et du coût, les expériences d'élevage de primates restent limitées en France. Il faut cependant mentionner le centre de primatologie de l'université Louis-Pasteur de Strasbourg dont les résultats sont encourageants et qui, à terme, a pour objectif de fournir les besoins de la recherche publique en France (soit environ 40 % des besoins nationaux).

Les problèmes dus aux primates de capture importés sont doubles :

- leur statut sanitaire n'est pas contrôlé puisque ce sont des animaux sauvages rendant l'identification des risques professionnels impossible ;
- les circuits d'importation et en particulier les zones de transit dans les aéroports, où peuvent se croiser des espèces différentes de provenances diverses dans des conditions de promiscuité défavorables, créent des situations artificielles au cours desquelles les animaux peuvent acquérir des agents infectieux auxquels ils ne sont pas exposés dans leur biotope d'origine.

Au total, les primates posent des problèmes de risque infectieux extrêmement préoccupants pour l'homme en raison :

- de la parenté phylogénétique des deux espèces,
- des difficultés de maintenance et de manipulation de ces animaux,

- de leur origine d'approvisionnement (animaux sauvages le plus souvent) et de leurs circuits d'acheminement.

Avant de détailler les principales zoonoses et maladies communes aux primates et à l'homme, il faut rappeler que l'ordre des primates est divisé en 2 sous-ordres (tableau VII).

- Les prosimiens (comportant principalement les lémuriniens), très peu utilisés en expérimentation et posant peu de problèmes infectieux.

- Les simiens, c'est-à-dire l'ensemble des singes lui-même divisé en :

- plathyriniens ou singes du Nouveau Monde,
- catarrhiniens ou singes de l'Ancien Monde.

L'approche la plus logique dans l'étude de la pathologie infectieuse du singe est celle qui considère le continent d'origine de l'animal.

2.4.1. Problèmes liés aux singes asiatiques

Ce sont les singes les plus répandus en expérimentation. Deux espèces sont prédominantes : les cynomolgus (*Macaca fascicularis*) et les rhesus (*Macaca mulatta*). Une troisième espèce pourrait connaître une utilisation grandissante dans l'avenir : le macaque à queue de cochon (*Macaca nemestrina*) semble être un excellent modèle d'étude du SIDA. Cet animal pourrait remplacer le chimpanzé, dont l'importation est aujourd'hui strictement réglementée (un seul sujet actuellement en France).

L'herpès B

Risque majeur lors de la manipulation des singes, il fait l'objet d'une très abondante bibliographie. Entre 1932 (premier cas décrit) et 1992, 30 cas de contamination humaine ont été enregistrés. Ceci relativise l'importance du risque, compte tenu des dizaines de milliers de macaques manipulés dans le monde par des milliers de personnes. La symptomatologie chez l'homme est particulièrement grave, puisque sur les 30 cas décrits, 27 se sont traduits par des encéphalites ayant entraîné 22 décès et 4 invalidités définitives. Les autres cas ont pu être stabilisés par des traitements antiviraux qui actuellement doivent être poursuivis de façon continue.

Chez les singes asiatiques, le taux de prévalence de l'infection semble extrêmement élevé, sauf parmi des sujets provenant de certaines régions, comme l'île Maurice actuellement indemne de cette pathologie. Le mode de transmission du virus parmi les singes est aujourd'hui bien connu. Il n'existe pas de contamination verticale (mère-enfant) [33], d'où la séronégativité des jeunes sujets. C'est à partir de 18 mois-2 ans (puberté) que les sujets se positivent par voie sexuelle et par morsure ou griffure essentiellement. Le rôle des aérosols biocontaminés est toujours discuté puisque des formes pulmonaires nécrotiques ont pu être provoquées expérimentalement. Cependant, en cas de maintenance en cage individuelle de sujets pendant plusieurs années, aucune séroconversion de sujets négatifs à proximité de sujets positifs n'est décrite. Une contamination accidentelle peut également survenir lors d'interventions humaines avec du matériel contaminé (aiguilles, machines à tatouer). Chez les singes, l'infection est le plus souvent inapparente, il s'agit probablement d'un portage chronique faisant suite à la forme aiguë de primo-invasion, au cours de laquelle l'animal présente des lésions herpétiques des muqueuses buccales et génitales.

Chez l'homme, le risque majeur de contamination est lié aux griffures et morsures du fait de la présence de virus dans la salive des animaux [34] ou aux blessures avec du matériel contaminé. Cependant, pour certains cas de contamination – notamment les 4 plus récents en 1991 – aucune de ces circonstances n'a pu être retrouvée, faisant envisager la responsabilité des aérosols biocontaminés dans la transmission du virus. Classiquement chez l'homme, la pa-

thologie débute quelques jours après l'accident contaminant (quand celui-ci a pu être identifié) par l'apparition de signes locaux : inflammation, prurit et apparition de vésicules. Ces signes sont particulièrement importants à détecter car ils peuvent permettre un diagnostic précoce par la demande de sérologies, mais surtout par la mise en évidence de cellules géantes (ballonnisées) en cytodagnostic de Tzanck, signant l'infection à herpès virus. Secondairement, apparaît un syndrome pseudogrippal de courte durée, qui précède l'installation de la méningo-encéphalite dont l'évolution spontanée est le plus souvent fatale. Le seul traitement efficace à l'heure actuelle est l'Acyclovir®, à condition qu'il soit instauré suffisamment tôt. Ce traitement n'est pas curateur, mais permet de bloquer l'évolution de la maladie qui est susceptible de reprendre en cas d'arrêt. Une fois prescrit, il doit l'être à vie, malgré les effets au long cours éventuels.

Plusieurs méthodes diagnostiques existent. L'isolement du virus et la mise en évidence d'effets cytopathogéniques spécifiques est certes la méthode de référence, mais elle nécessite des laboratoires travaillant en classe 3 (niveau de sécurité biologique) et ne peut donc constituer un examen de dépistage de routine. Il en est de même pour la technique de séroneutralisation (nécessitant la culture de virus pour

disposer d'antigène frais), elle n'est de ce fait quasiment plus proposée. Par contre, plusieurs méthodes de sérodiagnostic existent, leur spécificité n'est pas parfaite (réactions croisées possibles avec les autres herpès virus) mais elles sont très sensibles et donc bien adaptées en tant que test de dépistage. Le centre référence pour l'OMS à San Antonio (Texas) propose ainsi un test dérivé de la technique ELISA baptisé DIA (Dot Immunobinding Assay). Cette même équipe développe actuellement un diagnostic par la technique de western blot qui aura l'avantage d'être beaucoup plus spécifique. Mais il convient d'insister sur l'importance de la surveillance locale en cas de morsure, griffure ou blessure par instrument souillé.

Le virus de Reston (Ebola like)

L'épidémie de Reston illustre parfaitement le risque lié à la manipulation des singes, non en raison de la gravité potentielle de ce virus, mais par le caractère mal connu et évolutif de la pathologie des primates non humains.

Son historique est maintenant bien documenté [35 à 41]. En octobre 1989, une centaine de singes cynomolgus (*Macaca fascicularis*) furent importés depuis les Philippines avec deux transits (Amsterdam et New York) par la firme

TABLEAU VII
Principales espèces de primates utilisées en recherche biomédicale

Nom scientifique	Nom usuel en français	Nom usuel en anglais
	PROSIMIENS	
Tupaia glis belangeri Nycticebus coucang Lemur catta Galago crassicaudatus Galago senegalensis Perodicticus potto	Toupaye Loris paresseux Lemur Galago à queue touffue Galago du Sénégal Potto	Treeshrew Slow Loris Ring-tailed Lemur Thick-tailed galago Bushbaby Potto
	PLATYRHINIENS	
Callithrix jacchus Saguinus nigricollis Saguinus oedipus Saguinus mystax Cebus capucinus Cebus apella Aotus trivirgatus Saimiri sciureus Ateles geoffroyi Lagothrix lagothricha Alouatta caraya	Marmoset commun/à pinceaux Tamarin noir et rouge Tamarin pinché Tamarin à moustaches Sajou capucin Capucin à tête brune/Douroucouli Singe de nuit Singe écureuil Singe araignée Singe laineux Singe hurleur	Common marmoset Black and red tamarin Cotton topped marmoset Moustached tamarin White-throated capuchin Black-capped capuchin Owl monkey Squirrel monkey Spider monkey Woolly monkey Howler monkey
	CATARHINIENS	
Cercopithecus aethiops Cercopithecus pygerythrus Miopithecus talapoin Erythrocebus patas Cercocebus albigena Macaca mulatta Macaca speciosa/arctoides Macaca nemestrina Macaca fascicularis/M. irus Macaca fuscata Macaca radiata Macaca sylvana Cynopithecus niger Papio anubis/doguera Papio cynocephalus Papio papio Papio hamadryas Papio ursinus Theropithecus gelada	Grivet, singe vert Vervet Talapoin Patas/singe rouge Cercocebe à joues grises Singe rhésus Macaque à queue courte Macaque à queue de cochon Cynomolgus/singe crabier Macaque japonais Bonnet Magot/singe de Barbarie Cynopithèque nègre Babouin doguera Babouin jaune Babouin de guinée Babouin sacré/hamadryas Babouin chacma Gelada	Grivet, African green Vervet Talapoin Patas/Red monkey Grey-cheeked mangabey Rhesus monkey Stump-tailed macaque Pig-tailed macaque Cynomolgus/Crab eating Japanese macaque Bonnet monkey Barbary ape Celebes black ape Olive baboon Yellow baboon Guinea baboon Sacred baboon/hamadryas Chacma baboon Gelada baboon
	ANTHROPOÏDES	
Hylobates lar Symphalangus syndactylus Pongo pygmaeus Pan troglodytes Gorilla gorilla	Gibbon à mains blanches Siamang Orang-outan Chimpanzé Gorille	White-handed gibbon Siamang Orang-utan Chimpanzee Gorilla

Source : Ecole vétérinaire de Lyon.

Hazleton dans son unité de Reston (Virginie). Ces animaux furent groupés dans un local de quarantaine à Reston, où se trouvaient déjà 500 cynomolgus ; aucun singe africain n'y avait séjourné depuis plusieurs années. Durant les premières semaines de la quarantaine, il fut constaté que la mortalité dans le local où avaient été mis les nouveaux arrivants était plus importante qu'ordinairement, mais les premières autopsies ne trouvèrent rien de spécifique. En novembre, l'autopsie de 2 animaux décédés et de 2 animaux malades et sacrifiés retrouva des signes évoquant une fièvre hémorragique simienne. D'autres décès d'animaux survinrent, ils permirent de confirmer l'existence de signes histologiques compatibles avec une fièvre hémorragique. Néanmoins, la symptomatologie des animaux n'était pas typique de celle décrite dans les fièvres hémorragiques connues. Fin novembre, on put identifier en microscopie électronique un filovirus de la famille des Ebola. Les spéculations sur son origine furent nombreuses et une des hypothèses avancées était que ce type de virus inconnu chez les espèces asiatiques avait accidentellement été contracté au contact avec une espèce africaine lors d'une étape du voyage. Cette hypothèse fut démentie par la caractérisation fine du virus en immunohistochimie qui permit de le différencier du virus Ebola africain. Secondairement, la réalisation systématique de sérologies Ebola au cours de la période de quarantaine chez les singes asiatiques permit de retrouver de nombreux sujets infectés. L'examen de 2 200 sérums de singes asiatiques en immunofluorescence indirecte fait par le CDC (Center for Disease Control) entre 1989 et 1990 permit de trouver environ 10 % de séropositifs.

L'émergence de ce problème, compte tenu de la gravité potentielle pour l'homme des autres filovirus (Ebola et Marburg), fit souffler un vent de panique parmi les chercheurs travaillant sur des primates non humains et aboutit à la mise en place d'une réglementation restrictive de la part du CDC et de recommandations de l'OMS au niveau de l'importation des macaques asiatiques et des singes verts africains [38, 39]. L'épidémie de Reston ne s'est accompagnée d'aucune symptomatologie pour l'homme. Seul le contrôle sérologique systématique de 178 personnes ayant été en contact avec des animaux infectés a permis de dépister une séropositivité chez 6 sujets. Parmi eux, 4 présentaient une évolution des sérologies témoignant d'une infection récente, et les 2 autres avaient probablement eu une contamination ancienne. Ces 6 personnes travaillaient à des postes les mettant directement et quotidiennement en contact avec les animaux. Un accident contaminant (coupure avec un scalpel au cours d'une autopsie) a pu être rapporté pour un seul cas. Il persiste donc des interrogations sur les modes de transmission de ce virus à l'homme (rôle des aérosols biocontaminés). Enfin l'absence de signes cliniques chez 6 sujets contaminés n'exclut pas la possibilité de survenue d'une pathologie chez l'homme.

En résumé, l'épidémie de Reston a permis de tirer un certain nombre de leçons :

- les singes de capture sont des animaux sauvages dont la pathologie infectieuse est mal connue et non contrôlable ;
- des germes déjà connus chez certaines espèces peuvent apparaître dans des espèces que l'on croyait exemptes : soit « spontanément » (mutations de virus...), soit artificiellement lors du rapprochement d'espèces de provenances diverses (pendant les transports en particulier). La pathologie engendrée par un germe donné peut varier d'une espèce à l'autre. Ce point particulièrement important pour la prévention de l'émergence de nouvelles pathologies dans une espèce donnée peut être illustré par une autre histoire survenue à la fin des années 70 [42]. Une colonie de singes rhésus à l'intérieur d'une animalerie a entièrement été décimée en 12 jours par une épidémie de fièvre hémorragique inconnue jusqu'à cette date dans cette espèce. Le foyer du virus (non parfaitement caractérisé à l'époque) a vite été localisé parmi des singes patas (*Erythrocebus patas*) originaires d'Afrique et gardés dans la même animalerie. Les animaux parfaitement asymptomatiques étaient en effet porteurs du virus. La transmission aux macaques a été liée à l'utilisation

de matériel d'injection et de tatouage commun pour les deux colonies. Il ne semble pas y avoir eu de contamination humaine, mais les sérologies n'ont pas été faites systématiquement parmi le personnel ;

- de nouveaux germes et de nouvelles pathologies peuvent émerger dans chaque espèce de singes ;

- le risque de transmission à l'homme et les conséquences pathologiques d'un nouveau germe sont actuellement totalement imprévisibles.

2.4.2. Problèmes liés aux singes africains

Depuis que les grands singes (anthropoïdes) et notamment les chimpanzés sont des espèces protégées, les seules espèces africaines encore utilisées sont les babouins (toxicologie, radiobiologie, recherches sur l'épilepsie, greffes d'organes...) et certains cercopithèques comme le grivet ou singe vert (recherche sur le SIDA). Le caractère mal connu de la pathologie infectieuse des primates développé plus haut est également valable ici.

Les herpès virus

Des cas de contamination de singes africains par l'herpès B ont été rapportés, mais il ne semble pas que les espèces africaines soient des hôtes naturels de ce virus. Une contamination est vraisemblablement accidentelle lors du rapprochement artificiel avec une espèce asiatique (macaque) au cours d'un transport ou au sein d'une animalerie. Contrairement aux singes asiatiques qui sont le plus souvent porteurs sains, les espèces africaines développent une forme aiguë et rapidement mortelle de la maladie. Le risque de transmission à l'homme est donc prévenu par une quarantaine correctement effectuée.

En revanche, une souche d'herpès virus (appelée SA-8) a une prévalence élevée chez les singes africains avec des formes cliniques le plus souvent asymptomatiques ou pauci-symptomatiques. Aucun cas documenté de transmission de ce virus à l'homme n'existe actuellement.

Les filovirus

Appartenant à une classe de virus non spécifiques des primates, ils semblent eux-mêmes être des hôtes accidentels à la suite d'une contamination par des rongeurs ou des insectes. Ceci explique probablement l'importante pathogénicité de ces virus chez les singes. Chez l'homme, ces virus sont à l'origine des fièvres hémorragiques africaines dont le taux de létalité est très important (de 30 % à plus de 50 %). Deux virus sont actuellement décrits, portant le nom des deux endroits où ils ont pour la première fois été isolés : le virus d'Ebola et le virus de Marburg. Du fait de la gravité de la symptomatologie et de l'importance de la contagiosité de ces virus (par le sang, la salive, le sperme), les maladies de Marburg et d'Ebola sont probablement les plus spectaculaires et les plus redoutables zoonoses connues.

La maladie de Marburg a été décrite pour la première fois en 1967 à la suite de 25 cas, dont 7 fatals, survenus simultanément dans 3 laboratoires à Marburg, Francfort et Belgrade qui s'étaient partagés un même lot de singes verts provenant d'Ouganda. Cinq autres cas se sont ensuite déclarés parmi le personnel hospitalier ayant manipulé du sang et des tissus de malades primaires. Enfin un dernier cas a probablement été transmis au cours d'un rapport sexuel entre un mari et sa femme. Depuis cette épidémie, aucun autre cas n'a été enregistré en Europe, mais 3 épisodes ont été rapportés en Rhodésie (1975), Kenya (1980) et Afrique du Sud (1982). De même, la maladie d'Ebola a été à l'origine d'importantes épidémies au Soudan (1976), au Zaïre (1976) et à nouveau au Soudan (1979), mais aucun cas n'a été décrit au sein de laboratoires.

La meilleure connaissance des risques liés aux filovirus et de leur mode de transmission permet de mettre en place une prévention adaptée, dont l'élément principal est le respect d'une quarantaine efficace. En effet, des travaux ré-

cents [43] - réalisés sur des singes africains (singes verts) et asiatiques (cynomolgus) expérimentalement contaminés par différents filovirus - ont montré que, chez les animaux ayant survécu à la phase aiguë de la maladie, toute trace de virémie disparaissait en une vingtaine de jours. Alors que les sérologies restent positives à des niveaux variables, il devient impossible de localiser des particules virales aussi bien par des techniques de cultures cellulaires que par PCR (amplification génique). Bien qu'extrêmement sensibles, ces techniques ne permettent pas d'éliminer totalement la persistance de virus sous forme inactivée dans certains organes comme la chambre antérieure de l'œil, et la possibilité de réactivation en cas d'immunosuppression. Cette hypothèse cependant n'a jamais été confirmée.

Les poxvirus

Trois virus simiens d'origine africaine ont été décrits : le Monkeypox, le Tanapox et le Yabapox. Le Monkeypox a un tropisme particulier pour les singes anthropoïdes (qui ne sont plus utilisés), mais il peut infecter de nombreuses autres espèces, y compris non africaines. De même, les Tanapox et Yabapox contaminent facilement les espèces non africaines, en particulier les macaques. Ceci renforce le principe de ne pas héberger dans des endroits communs les singes de provenance différente.

Chez l'homme, le virus le plus pathogène est le Monkeypox : il provoque une maladie proche de la variole, incluant des signes généraux. La contagiosité de la variole du singe pour l'homme est faible (peu de cas humains recensés, essentiellement décrits chez des enfants de moins de 10 ans). Les deux autres virus sont, chez l'homme, à l'origine de formes purement cutanées proches de la varicelle. Leur contagiosité est également très faible, les quelques cas humains observés sont survenus à la suite d'un contact direct avec du liquide de vésicule au niveau d'une plaie ou excoriation. Un cas de contamination par piqûre avec une aiguille contaminée a été décrit.

Chez le singe, ces virus donnent des lésions typiques de variole plus ou moins généralisée. La prophylaxie principale repose sur une bonne quarantaine au cours de laquelle les animaux sont régulièrement examinés par un vétérinaire.

Les rétrovirus

Plusieurs rétrovirus simiens ont été identifiés [6, 17, 44, 45] chez les espèces africaines : SIV, STLV I, STLV III et MPMV (Mason/Pfizer Monkey Virus). La spécificité d'hôte de ces virus est très importante : ils ont été isolés essentiellement chez les cercopithèques (singes verts ou Grivet), les *Cercocebus* (mangabey), les chimpanzés et les babouins, tous singes originaires d'Afrique Centrale. Néanmoins, quelques espèces de macaques asiatiques comme le *Macaca mulatta* (singe rhésus) sont réceptives à certains rétrovirus. Chez les primates, ces virus sont à l'origine de syndromes d'immunodéficience très proches du SIDA de l'homme.

Depuis la découverte de ces rétrovirus simiens, et compte tenu des théories sur l'origine simienne du VIH, les infectiologues s'interrogent sur le risque de leur transmission à l'homme. Cette seule hypothèse justifiait amplement les mesures de prévention recommandées par le CDC d'Atlanta [46] et d'autres organismes [47]. En août et septembre 1992, deux observations de contamination humaine par le SIV dans des laboratoires ont été rapportées ; elles semblent être les premiers cas humains documentés [48, 49]. Ces éléments nouveaux donnent un poids supplémentaire à l'importance de la mise en place d'une prévention adaptée.

Le cas rapporté en août 1992 [48, 49] est celui d'un technicien de laboratoire qui s'est blessé avec une aiguille contaminée avec du sang de macaque précédemment inoculé avec un virus SIV. Quatre mois après cet accident, l'employé a développé une séroconversion (apparition d'an-

ticorps spécifiques dirigés contre des protéines transmembranaires caractéristiques du SIV). Cette sérologie s'est maintenu environ 1 an puis s'est négativée (il est à noter qu'il est possible de réaliser des sérologies spécifiques contre le SIV depuis que l'on sait cultiver ce virus sur des lymphocytes humains). En revanche, les essais d'isolement du virus chez l'employé par des techniques de cultures cellulaires et d'amplification génique (PCR) sont restés négatifs. De même, l'inoculation répétée d'un jeune macaque sain avec du sang de l'employé séropositif n'a pas permis de contaminer l'animal.

Un second cas de contamination a été décrit (grâce aux échantillons conservés) chez une technicienne ne se rappelant pas avoir eu de plaie contaminante, mais ayant manipulé, en septembre et octobre 1989, des échantillons sanguins de singe infecté par le SIV, alors qu'elle était atteinte d'une dermatose des mains. Cette employée ne présentait aucun des facteurs de risque classiques (appartenance à un « groupe à risques ») de l'infection par le VIH. A partir d'avril 1990, est apparue une séropositivité croisée vis-à-vis du SIV et du VIH 2 avec un taux d'anticorps croissant jusqu'à ce jour sans aucun signe de pathologie. De même que pour le cas précédent, la culture et la détection par PCR du SIV ou d'autres rétrovirus sont restées négatives.

A la suite de ces cas, une enquête de dépistage anonyme a été effectuée simultanément par le NIH et le CDC sur des échantillons de laboratoire à risque conservés systématiquement [50] : sur 472 prélèvements, trois sont positifs pour VIH 2/SIV et deux comportaient des anticorps anti VIH 1.

Ces deux observations sont trop récentes pour en tirer une conclusion définitive, d'autant qu'un des sujets reste séropositif depuis plus de 2 ans ; il n'est pas possible actuellement de savoir si ces employés ont développé une réaction sérologique contre le virus SIV ou des protéines virales qui seraient effectivement passées lors de la piqûre ou s'ils ont développé des anticorps contre certains déterminants antigéniques des cellules de singe avec l'existence d'une réaction croisée contre le SIV. La conclusion est qu'un risque potentiel pour l'homme existe avec de nombreux virus simiens et en particulier les rétrovirus.

2.4.3. Problèmes liés aux singes américains

Les singes du Nouveau Monde sont les espèces les moins utilisées pour la recherche scientifique en France. Le marmouset en est quasiment le seul spécimen importé. Il est à noter que la plupart des singes vivant en Guyane française sont des espèces protégées dont le trafic est illégal. Par ailleurs, ces animaux posent peu de problèmes sanitaires et font courir des risques moindres pour l'homme par rapport à leurs congénères asiatiques et africains. Il existe néanmoins quelques aspects spécifiques, ainsi qu'une grande sensibilité au parasitisme de ces animaux arboricoles dès qu'ils sont maintenus en captivité, au contact de leurs déjections.

Les herpès virus

Plusieurs sérotypes d'herpès virus ont été isolés chez des primates du Nouveau Monde. Deux sont spécifiques : l'herpès tamarinus (herpès T) et l'herpès saimiri (herpès S).

L'herpès T a été isolé chez les tamarins, mais aussi les capucins (*cebus*) et les singes araignées. Ces deux dernières espèces, chez qui l'infection est inapparente, sont probablement le réservoir, alors que l'infection est fatale chez le tamarin. Des cas d'infection humaine ont été rapportés [15] à la suite de griffure ou de morsure. La symptomatologie s'est limitée à des signes cutanés (vésicules) et de la fièvre. Aucun cas d'encéphalite n'a été jusqu'à présent rapporté.

L'herpès S a été isolé chez les saimiri et les singes araignées dont l'infection est inapparente. En revanche l'inoculation expérimentale de ce virus à d'autres espèces comme les capucins et les tamarins est à l'origine de leucémies,

lymphomes malins et sarcomes. Il s'agit donc d'un virus à potentiel oncogène. Aucun cas de contamination humaine n'a été retrouvé.

Les hépatites virales

La plupart des primates sont réceptifs à l'ensemble des virus des hépatites de l'homme. Mais seules les hépatites A et A-like (appartenant au groupe des hépatites non A-non B) peuvent être considérées comme de véritables zoonoses. En effet, plusieurs espèces de singes (notamment du Nouveau Monde, comme les marmousets et les singes laineux) sont porteurs sains des virus A et A-like dont ils constituent le réservoir. C'est pourquoi des mesures de prophylaxie visant principalement à prévenir le risque fécal-oral s'imposent, de même que la toute récente vaccination.

Pour l'hépatite B, la plupart des primates y sont réceptifs, en particulier le chimpanzé qui a été longtemps l'animal d'étude, mais il s'agit uniquement de cas inoculés artificiellement par l'homme. En dehors de ces cas, la vaccination ne se justifie pas.

2.4.4. Problèmes communs à l'ensemble des primates

La rage

Les primates comme tous les mammifères sont réceptifs à la rage, mais il n'a été décrit qu'exceptionnellement de rage spontanée dans la nature. Il faut y penser en particulier dans les conditions de maintenance en semi-liberté. Il est à noter que certains cas d'incubation très prolongée (jusqu'à 1 an) ont été observés chez des primates [4], la quarantaine devenant alors illusoire. Néanmoins, l'animal ne devient contaminant que 10 à 15 jours (par apparition du virus dans la salive) avant les premiers signes de la maladie.

La tuberculose

Les primates non humains sont réceptifs à toutes les mycobactéries tuberculeuses (*M. tuberculosis*, *M. Bovis* et *M. africanum*) et non tuberculeuses (*M. avium*, *M. intracellulare* et *M. kansasii* principalement). Il ne s'agit pas de zoonoses stricto sensu mais de maladies communes à l'homme et aux animaux, les primates acquérant souvent le germe au contact de l'homme. De ce fait, l'objectif de la prévention est de protéger aussi bien l'homme que le singe contre le risque de transmission.

La pathologie chez l'animal est variable selon les espèces. Les grands anthropoïdes et les macaques (hormis les cynomolgus) sont particulièrement sensibles, alors que les espèces du Nouveau Monde sont beaucoup plus résistantes. Chez l'animal, la pathologie évolue le plus souvent de façon torpide, les premiers signes cliniques apparaissent en phase terminale de la maladie, peu de temps avant le décès. C'est pourquoi la connaissance de la contamination repose sur les examens complémentaires et en particulier l'IDR à la tuberculine. Cependant le protocole de tuberculisation (nature de la tuberculine, dose et lieu d'administration) n'est pas actuellement standardisé, surtout pour le dépistage des mycobactéries non tuberculeuses. Les attitudes en face d'une IDR positive varient d'un centre à l'autre. D'autres méthodes de diagnostic, par exemple sérologique, sont actuellement en cours d'évaluation.

En l'absence d'une prévention adaptée, le risque de transmission à l'homme d'une tuberculose zoonique, ou d'autres mycobactérioses [51] est bien réel. Ainsi, une enquête menée aux USA a montré au début des années 70 que l'incidence annuelle des cas de tuberculose au sein des unités animales utilisant des primates était de 170 pour 10 000 en 1970 et de 310 pour 10 000 pour 1971, contre 3 cas pour 10 000 dans la population générale. Le risque principal de contamination est lié aux aérosols biocontaminés, mais aussi lors de morsures ou de blessures instrumentales [51].

Les gastro-entérites et dysenteries bacillaires

Les 3 principaux groupes de germes incriminés sont : les salmonelles, les shigelles et les campylobacters. Toutes les espèces de primates y sont sensibles, avec cependant une prévalence plus importante chez les grands anthropoïdes et les macaques. La symptomatologie chez l'animal est variable : formes septicémiques mortelles, simple diarrhée... elle survient le plus souvent au cours de la quarantaine. De très nombreux animaux sont porteurs sains, de salmonelles en particulier. La prophylaxie repose essentiellement sur la prévention du risque fécal-oral (cf. § 3.2.2).

L'amibiase

La contamination des primates par *Entamoeba histolytica* est très importante (environ 40 % de portage dans les selles). La sensibilité des animaux est très différente selon les espèces : les singes du Nouveau Monde sont les plus sensibles et développent une symptomatologie fréquemment mortelle ; à l'opposé, les macaques peuvent être porteurs sains du parasite.

Il semblerait que les primates soient infestés par une souche non pathogène pour l'homme ; les quelques cas de contamination de l'homme par des singes seraient le fait de souches d'origine humaine contractées par le singe au cours de sa captivité.

Les endoparasites à contamination directe

Les primates sont des animaux très souvent polyparasités, en particulier par des parasites à contamination directe (sans insecte vecteur) : ankylostomoses, oesophagostomoses, oxyuroses, strongyloïdoses, trichiuroses... ; quantitativement, c'est un des risques majeurs pour le personnel les manipulant. Le risque est lié à la manipulation des matières fécales ou au contact direct avec les animaux (présence d'œufs ou de larves sur leur pelage). La prévention repose donc en partie sur la maîtrise du risque fécal-oral, mais aussi sur l'examen et le déparasitage des animaux lors de la quarantaine.

Les endoparasites à contamination indirecte

Ces pathologies sont communes à l'homme et à certains animaux tropicaux comme les primates non humains. La transmission de ces parasites nécessite un insecte vecteur (anophèle, glossine...), éliminant le risque sous nos climats. Néanmoins, la pulvérisation d'un insecticide (non nocif pour les mammifères) à l'intérieur des caisses avant leur ouverture est utile, afin de neutraliser d'éventuels insectes « passagers clandestins ».

Le problème est identique pour la fièvre jaune. Cependant, l'insecte vecteur, *Aedes aegypti* vit dans certaines régions des Etats-Unis. Il ne s'agit donc pas d'un risque spécifique aux « pays en voie de développement ». La transmission du virus de la fièvre jaune à l'homme est possible au cours d'une plaie instrumentale par un instrument contaminé avec du sang de singe.

Les ectoparasites et les dermatophytes

Les primates sont sensibles aux mêmes souches de dermatophytes que l'homme, de même qu'à l'agent de la gale. Le risque de transmission de ces agents particulièrement contagieux doit être pris en compte, notamment lors des périodes de quarantaine.

3. PRINCIPES DE PREVENTION DES RISQUES INFECTIEUX DANS LES ANIMALERIES DE LABORATOIRE

Ce panorama des zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux a permis d'identifier les principaux risques potentiels liés à la manipulation et à la

maintenance des animaux de laboratoire, en fonction de l'espèce considérée et de sa provenance. Cette approche paraît indispensable pour la mise en place de moyens de prévention adaptés. Comme pour toute politique de prévention, la règle est d'essayer de diminuer le risque en agissant le plus en amont possible (prévention primaire).

Ainsi, pour le problème du risque infectieux lié à l'utilisation des animaux de laboratoire, les priorités sont dans l'ordre de :

- limiter l'utilisation des animaux potentiellement les plus dangereux, c'est-à-dire principalement les primates non humains, aux indications où ils ne sont absolument pas remplaçables,
- privilégier l'utilisation d'animaux d'élevage qui présentent certaines garanties de statut sanitaire,
- préciser les risques réels liés à chaque animal en réalisant certaines recherches de germes et sérologies systématiques pour chaque individu,
- si aucune de ces mesures n'est réalisable, considérer chaque animal comme présentant tous les risques potentiels envisagés précédemment. Dans ce cas, mettre en place tous les moyens de prévention collectifs et individuels en fonction de la nature de ces risques.

3.1. La prévention au niveau vétérinaire

Cet aspect est évidemment davantage de la compétence et de la responsabilité du vétérinaire chargé de surveiller l'animalerie. Mais le médecin du travail, ou toute autre personne chargée de la sécurité des personnes travaillant dans l'unité animale, doit absolument travailler en collaboration avec lui, tant pour la connaissance du statut sanitaire des animaux que pour la mise en œuvre de traitements ou de prophylaxies. Un cas de figure particulier est celui de l'expérimentation « à façon », dans lequel un laboratoire exécute des expérimentations (par exemple, en toxicologie) pour le compte d'un tiers. Dans ce cas, les animaux sont la propriété du « client » dès que l'expérimentation a débuté. En théorie, toute intervention sur les animaux (sérologie par exemple) ne peut se faire qu'avec l'accord de ce dernier. Là encore, le médecin du travail chargé du suivi des animaleries ou des expérimentations doit savoir expliquer sa position et faire prévaloir la sécurité du personnel par rapport aux objectifs d'une expérimentation donnée.

3.1.1. Principes généraux

La première étape est l'évaluation du risque potentiel lié à un animal donné ou à un lot d'animaux à leur arrivée. Pour cela, la réponse à chacune des questions suivantes est nécessaire :

- de quel type d'animal s'agit-il ?, en essayant d'être le plus précis possible dans sa caractérisation (exemple : primate non humain du genre *Macaca fascicularis* [cynomolgus]) ;
- quelle est sa provenance ? (exemple : animal d'élevage provenant de Chine) ;
- quel a été le circuit de l'animal depuis son départ du lieu d'origine jusqu'à son arrivée dans l'unité animale ?

Les conditions dans lesquelles l'animal a voyagé doivent être précisées et sont indispensables : escales, pays d'escale, contact éventuel avec des animaux d'autres espèces au cours du transport ou des quarantaines. Ces informations peuvent être difficiles à obtenir, il faut s'adresser en particulier à l'importateur en France et aux vétérinaires des services douaniers.

- quel est le statut sanitaire garanti par le fournisseur au départ de l'animal ? La fiabilité des informations doit être vérifiée, éventuellement en recontrôlant certains lots d'animaux.

La quarantaine locale est l'étape ultérieure (pour les animaux importés, il existe une quarantaine réglementaire lors de l'arrivée sur le territoire national), au cours de laquelle les animaux sont surveillés, examinés, subissent un certain nombre de contrôles sanitaires et éventuellement de traitements prophylactiques. Selon les espèces et leur provenance, la longueur de cette procédure et la nature des examens réalisés varie (cf § 3.1.2). Pendant cette période, les tatouages des animaux sont souvent effectués et, point fondamental, le matériel de tatouage – de même que tous les matériels de prélèvements et d'injections – doivent être changés après chaque utilisation sur un animal pour éviter le risque de transmission de germes. Au cours de la quarantaine, il est également particulièrement important d'isoler chaque lot d'animaux de provenance différente dans des locaux indépendants, pour éviter les risques de transmission de maladie par les aérosols biocontaminants.

Après cette période de quarantaine éliminant un certain nombre de risques, la surveillance régulière des animaux reste nécessaire ; au moindre signe d'appel clinique, il faut isoler l'animal et faire les examens (sérologies, radiographies...) appropriés. Lorsqu'un animal est moribond, il faut le sacrifier et l'autopsier systématiquement. Enfin, en cas de morsure ou de blessure instrumentale, l'intérêt de réaliser certains examens chez l'animal doit être discuté.

3.1.2. Bilan et mesures prophylactiques à prendre à l'arrivée des animaux selon leur espèce et leur provenance

Pour les ruminants et porcs

Ces animaux proviennent tous d'élevage et ont donc des contrôles sanitaires systématiques et répétés, incluant notamment les recherches de brucellose, pasteurellose et tuberculose. Bien qu'un certain nombre de vaccins soient actuellement en cours de développement, la prophylaxie repose avant tout sur l'abattage des sujets contaminés. En théorie, les mesures de quarantaine ne sont donc pas justifiées pour ces animaux, la surveillance vétérinaire doit être calquée sur celle du bétail d'élevage.

Pour les chiens et les chats

La plupart des chiens et chats proviennent également d'élevages spécialisés qui garantissent en général une certaine qualité sanitaire : animaux déparasités, exempts de brucellose, leptospirose, pasteurellose, rage, salmonellose et leucémie féline en particulier. Pour les animaux de provenance indéterminée, principalement lorsqu'ils sont achetés à l'étranger, la seule garantie exigible [24] est qu'ils soient vaccinés contre la rage (sauf pour les animaux provenant de pays indemnes de cette pathologie depuis plus de 3 ans) et contre la leucopénie infectieuse pour les chats. Pour ces animaux, une période de quarantaine de 20 à 30 jours (directives OMS) s'impose permettant la réalisation d'une surveillance clinique stricte, d'un déparasitage systématique, de coprocultures (recherches de salmonelles, d'œufs d'ascaris ou d'ankylostomes, de larves ou ookystes de protozoaires), d'hémocultures (le plus souvent pasteurellose, listériose, leptospirose, infections à klebsielles, streptocoques, salmonelles) et de sérologies (virus de la leucémie féline principalement). Selon la série de mesures présentées le 28 janvier 1992 par le ministre de la Recherche et de la Technologie [23], d'ici à fin 1993, tous les animaux utilisés dans des laboratoires devront provenir d'élevages spécialisés (cf. § 2.2). Cette mesure simplifiera évidemment les modalités d'accueil des animaux de laboratoire.

Pour les rongeurs et lagomorphes

Tous ces animaux proviennent d'élevages spécialisés et ont théoriquement à l'arrivée un statut sanitaire défini. Au minimum, les principaux agents bactériens sont recherchés : agent de la leptospirose, pasteurellose, tularémie, ha-

verhillose, du sodoku et les deux principaux virus dangereux pour l'homme : le virus de Hantaan et celui de la chorioméningite lymphocytaire. Il s'agit donc en théorie d'animaux « prêts à l'emploi ». Mais les risques peuvent apparaître secondairement à l'intérieur de l'animalerie, en raison de contaminations entre lots d'animaux et surtout par le biais de rongeurs sauvages. Ceci justifie donc un suivi vétérinaire régulier des lots d'animaux et au moindre doute clinique la recherche d'agents infectieux.

Pour les primates non humains

Le singe est l'animal de laboratoire qui présente le plus grand nombre de risques pour l'homme et aussi les plus sévères. Il est ainsi particulièrement important de préciser l'origine de chaque animal ou lot, ses conditions d'acheminement et les garanties sanitaires données par le fournisseur.

Actuellement, compte tenu de l'origine des singes utilisés en France (90 % provenant de la capture d'animaux sauvages), l'isolement global des animaux durant au moins huit semaines après leur arrivée en Europe est une nécessité sur laquelle s'accordent tous les organismes ayant travaillé dans ce domaine (OMS, CDC...). Il faut insister sur l'inutilité d'une quarantaine mal conduite au cours de laquelle auraient pu être regroupés des animaux de provenances différentes.

Les objectifs de la période d'isolement sont multiples :

– d'une part, l'examen clinique quotidien des animaux permet de dépister les zoonoses ayant une expression chez l'animal (filovirus, poxvirus, herpès B chez les singes africains, rétrovirus, gastro-entérites et dysenteries bacillaires, amibiase...);

– d'autre part, la recherche d'ectoparasite (gale), de dermatophytes (teigne) et d'endoparasites (œufs et larves dans les selles) ainsi que la réalisation de coprocultures à la recherche de salmonelles, shigelles, campylobacters ou amibes est pratiquée. De même la recherche d'une tuberculose par tuberculisation (IDR) est systématique. L'attitude en face d'une IDR positive est variable selon les équipes mais classiquement l'animal doit être sacrifié en raison de la difficulté à mener à terme un traitement correct chez un singe, du risque d'apparition de résistances et du risque de transmission entre animaux et surtout humaine.

Enfin, la réalisation d'un certain nombre de sérologies orientées par la provenance de l'animal :

- herpès B et Ebola like (virus de Reston) pour les espèces asiatiques,
- filovirus (Ebola et Marburg) et rétrovirus (SIV) pour les espèces africaines,
- herpès S et T pour les espèces américaines.

L'intérêt de ces sérologies (en particulier pour l'herpès B) est discuté par certaines équipes, du fait de leur coût (entre 15 \$ et 30 \$ US le test) et surtout de leur manque de spécificité. Par ailleurs, le dépistage d'une sérologie positive implique le sacrifice de l'animal, ce qui peut être extrêmement lourd lorsque les animaux proviennent de régions à forte prévalence. Néanmoins, d'un point de vue préventif, dans la mesure où les protections individuelles ne peuvent pas prémunir complètement contre le risque de morsure ou de blessure instrumentale, il paraît difficilement acceptable de laisser travailler des personnes sur des animaux au statut sérologique indéterminé. Cela implique à terme pour les laboratoires de ne se fournir qu'en animaux provenant d'élevages spécialisés garantissant des sérologies négatives.

La quarantaine est évidemment la période la plus dangereuse, mais tous les risques n'ayant pas disparu à son issue, la surveillance clinique attentive des animaux doit être maintenue avec au moindre doute la réalisation d'examen complémentaires adaptés (IDR, coprocultures, sérologies...).

3.2. La prévention technique

3.2.1. Au niveau collectif

Il faut préalablement noter que la directive n° 86/609/CEE du Conseil européen du 24 novembre 1986 [52] donne en annexe les lignes directrices relatives à l'hébergement et aux soins des animaux auxquelles doivent désormais se conformer les installations d'unités animales.

Par ailleurs, la directive n° 90/679/CEE du 26 novembre 1990 [2] (en cours de transposition en droit français) concerne la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents biologiques au travail complétée par une proposition de directive présentée par la commission le 15 juillet 1992 (92/C217/03) [3] qui donne la classification de tous les agents biologiques existants et permet de mettre en place les niveaux de biosécurité correspondants. De même, la norme française NF X 42-075 d'avril 1990 [53] définit les niveaux de biosécurité à mettre en place dans la recherche en microbiologie dans le domaine de la santé animale.

Enfin de nombreux ouvrages [4, 54 à 57] développent les mesures de prévention à appliquer dans les unités animales (la ventilation, le matériel de contention des animaux, les types de désinfectants...). Les grands principes sont seulement ici abordés. Les règles de prévention énumérées constituent un « niveau de sécurité minimal » (le problème des germes inoculés n'étant pas traité ici), elles varient selon le type d'animal manipulé, et sa provenance.

Par ailleurs, seules les installations hébergeant des animaux conventionnels (tableau VI), c'est-à-dire à flore inconnue sont considérées ici : sur le plan prévention, eux seuls posent des problèmes de risque infectieux pour l'homme. A l'inverse, les unités animales hébergeant des animaux à statut sanitaire contrôlé (EOPS, par exemple) sont plutôt conçues pour éviter la contamination des animaux par des germes extérieurs, humains notamment. Néanmoins, même dans les animaleries conventionnelles, il est fondamental de prévenir le risque de contamination des animaux par des germes humains comme la tuberculose par exemple, en raison du risque de contamination en sens inverse.

La conception des locaux

Une unité animale englobe :

- les locaux d'hébergements des animaux qui doivent occuper environ 40 % à 50 % de la surface disponible. Ceux-ci comportent des salles de réception, de mise en quarantaine, d'isolement des animaux malades, de stockage des animaux avant utilisation, d'élevage et d'expérimentation ;
- les salles d'examen, d'opération, de traitement, d'observation, d'autopsie ;
- la salle de nettoyage des cages et du matériel ;
- les salles de stockage des litières et de la nourriture ;
- les espaces techniques : climatisation, ventilation, eau chaude... ;
- les vestiaires, toilettes et douches ;
- les couloirs de services.

La règle de base est que l'animalerie soit le plus isolée possible (idéalement un bâtiment à part) du reste de laboratoire (bureaux, salle de repos...), mais aussi de l'environnement extérieur. Ainsi, l'existence de sas d'entrée à portes à fermeture automatique est une sécurité indispensable pour empêcher l'intrusion d'animaux sauvages (rongeurs et insectes surtout). Il ne doit évidemment pas y avoir d'ouverture sur l'extérieur (fenêtres...) et les locaux doivent être ventilés et climatisés. La ventilation doit d'une part assurer la filtration de l'air (en particulier en biocontaminants) et maintenir l'animalerie en surpression afin de limiter la contamination des locaux par de l'air extérieur. Il est à noter que

dans les animaleries hébergeant des singes, les locaux doivent à l'inverse être en dépression, en raison de la gravité des risques potentiels véhiculés par ces animaux.

La seconde règle est qu'au sein de l'animalerie les différents types de locaux doivent être séparés, notamment les zones d'hébergement des zones de stockage de la nourriture et des litières susceptibles d'attirer des animaux étrangers.

Enfin, les animaux doivent le plus possible être séparés, au mieux par individus ou lots (pour les rongeurs) et au moins par espèces. Des singes asiatiques ne devraient ainsi jamais être maintenus dans la même unité animale que des singes africains. Cette règle est absolument impérative à l'intérieur des locaux de quarantaine où les animaux doivent être mis dans des cages individuelles, ou par lots de même provenance pour les rongeurs.

La désinfection des locaux et l'élimination des déchets

Les locaux doivent être conçus dès l'origine pour permettre un nettoyage facile : surfaces planes, lisses (carrelage...) sans recoin. Ceux-ci doivent être périodiquement désinfectés, la méthode de référence restant les aérosols de formol.

Les cages sont nettoyées et désinfectées après chaque animal ou lot d'animaux. L'utilisation de jets d'eau sous pression type Karcher® qui génèrent une grosse quantité d'aérosols est sujette à réserve, il semble imprudent de l'utiliser sans le port d'un masque adapté.

L'élimination des déchets est un problème important qui fait l'objet de recommandations spécifiques [4, 58]. Les cadavres d'animaux font partie de ces déchets. L'idéal est que l'unité animale soit dotée d'un dispositif d'incinération conforme dont le coût est hélas souvent prohibitif. Les déchets doivent sinon être stockés dans un local spécial où l'on prendra particulièrement soin d'éviter la prolifération d'animaux extérieurs (rongeurs, insectes) et les nuisances environnementales (odeurs principalement). Les cadavres d'animaux sont conservés au réfrigérateur. Les déchets seront évacués le plus rapidement possible de l'animalerie, par une sortie exclusivement réservée, pour être confiés à une entreprise spécialisée dans la destruction des déchets. Pour les cadavres d'animaux d'un poids total supérieur à 40 kg, la réglementation impose qu'ils soient confiés à une entreprise d'équarrissage.

La lutte contre les rongeurs et insectes extérieurs

Elle est un élément fondamental, en particulier dans les animaleries de rongeurs. Elle repose sur les moyens classiques : pièges, appâts empoisonnés, insecticides ; l'idéal est que les locaux ne puissent pas permettre l'entrée des indésirables.

La circulation à l'intérieur d'une unité animale

Une unité animale doit être considérée comme une zone protégée à l'intérieur de laquelle le nombre de personnes circulantes doit être limité au personnel régulièrement affecté. Les raisons en sont nombreuses : apport de germes extérieurs, stress des animaux, risque de morsure ou de griffures accrues pour les visiteurs occasionnels. Cette zone doit être aisément repérée au sein d'un laboratoire par un affichage explicite, du risque infectieux notamment (phrases de risque et symboles de risque biologique).

Par ailleurs, au sein des grosses unités animales abritant plusieurs espèces dans des zones différentes, il est souhaitable que le personnel mute le moins possible d'une zone à l'autre afin d'éviter la dissémination de germes d'une espèce à l'autre.

3.2.2. Au niveau individuel

Les règles d'hygiène

En raison du « risque fécal-oral », il est interdit de manger, boire ou fumer dans les locaux d'une unité animale. De même, il est interdit d'entreposer des aliments de consommation humaine, y compris dans les vestiaires.

Le personnel doit se laver les mains à chaque fois qu'il sort des locaux, en particulier avant les repas, et il est souhaitable de prendre une douche complète à la fin du poste, surtout pour les personnes effectuant les travaux les plus salissants : nettoyage des cages, évacuation des déchets...

Il est nécessaire que chaque employé dispose d'une tenue de travail personnelle, complète et changée tous les jours. Cette tenue ne doit pas être ramenée au domicile, mais changée et lavée ou au mieux autoclavée sur les lieux de travail (selon un circuit « propre-sale » bien défini).

Les protections individuelles

Il semble souhaitable de généraliser l'utilisation de masques de type chirurgical bien enveloppants qui offrent une protection satisfaisante contre les aérosols biocontaminants.

Le port de gants est absolument indispensable pour tous les employés manipulant directement les animaux ou les produits d'origine animale (déjections, cadavres...). En revanche, le choix du type de gants n'est pas simple. Il n'existe en effet actuellement aucune solution technique réellement satisfaisante, permettant à la fois de conserver une sensation tactile suffisamment fine et de protéger contre les morsures, les piqûres et blessures instrumentales, la contamination par voie percutanée.

En pratique, il faut adapter le type de gant à l'espèce animale manipulée et au type de manipulation réalisée. Ainsi, les gants en caoutchouc naturel ou synthétique offrent une bonne protection contre tous les germes à voie de pénétration cutanée. La superposition de 2 paires de gants offre une relative protection contre les piqûres et blessures instrumentales. Face au risque de morsure par des animaux comme les rats, les chats, les chiens ou les singes, seuls des gants en croûte de cuir très épais ou en matériaux très solides comme le kevlar® peuvent apporter une protection efficace. Mais ce type de gant n'est pas utilisable en pratique pour faire des interventions techniques sur les animaux, comme le gavage ou des injections. Les moyens de contention prennent ici tout leur intérêt (cages à double fond coulissant pour les singes...), ainsi que la sédation, efficace lors de manipulations importantes, en particulier sur les singes. L'apprentissage de ces techniques nécessite une formation appropriée qui est un des éléments clés de la prévention.

3.3. La prévention médicale

3.3.1. Détermination d'aptitude

La visite médicale d'aptitude a trois objectifs.

- Rechercher les sujets à risque sur le plan infectieux : immunodéprimés, femmes enceintes, pathologies susceptibles de favoriser une contamination (lésions cutanées, par exemple) ou le développement d'une infection...

Une place à part doit être réservée au problème des allergies – le plus souvent respiratoires – aux produits animaux (phanères, urine, salive...); ce sont les pathologies professionnelles probablement les plus fréquentes en rapport avec la manipulation des animaux de laboratoire. Selon ROSENBERG et coll. [59], l'éviction des atopiques n'a pas fait la preuve de son efficacité. En revanche, il paraît licite d'écarter les sujets asthmatiques ou atteints d'une pollinose

nasale des postes entraînant un contact intense avec les animaux.

- Protéger les animaux des germes d'origine humaine et ainsi écarter, par exemple : les sujets présentant des mycoses (dermatophyties), les porteurs de salmonelles ou d'amibes, les tuberculeux.

Certains établissements spécialisés dans l'élevage des animaux de laboratoire interdisent à leurs employés d'avoir au domicile le même type d'animaux que ceux qu'ils côtoient à leur travail.

- Déterminer l'aptitude psychologique des employés qui sont amenés à être quotidiennement en contact avec les animaux, particulièrement pour les sujets travaillant au contact des chiens, chats et surtout primates non humains. En effet, il est clairement prouvé qu'un sujet ayant peur, ayant un comportement nerveux ou une agressivité vis-à-vis des animaux présente un risque accru d'accident du travail par morsure, blessure... De plus, son vécu du poste dépend beaucoup de la qualité de ses relations avec les animaux. Enfin, il faut évaluer la composante affective des individus vis-à-vis des animaux, en particulier les chiens, les chats et singes, une trop grande sensibilité étant un obstacle à la pratique de certaines tâches (les sacrifices, par exemple).

En pratique, la détermination de l'aptitude s'appuie sur :

- la connaissance des antécédents du sujet et des traitements suivis (corticoïdes...),
- un examen somatique complet, en particulier cutané, à la recherche de mycoses,
- une évaluation de l'aptitude psychologique du sujet à son poste,
- des examens biologiques de base : NFS, bilan hépatique, créatininémie,
- la coproculture, avec recherche spécifique de salmonelles, shigelles, amibes et autres parasites,
- la radiographie pulmonaire,
- les explorations fonctionnelles respiratoires.

Bien que légalement les employés des animaleries ne soient pas soumis à une surveillance médicale spéciale, il paraît justifié de réaliser ce suivi très périodiquement, c'est-à-dire au moins annuellement sauf pour la radiographie pulmonaire.

3.3.2. Vaccinations

En dehors des vaccinations recommandées dans la population générale (Diphthérie-Tétanos-Polio), les vaccinations recommandées pour le personnel des animaleries varient selon le type d'animaux manipulés.

- Le BCG paraît justifié quelles que soient les espèces côtoyées.
- La vaccination antirabique semble indispensable pour tous les sujets manipulant des animaux sauvages (singes en particulier puisque la période d'incubation peut être très prolongée) ou de provenance indéterminée (chiens et chats).
- La vaccination récente antihépatite A est également utile pour les sujets travaillant sur les singes.
- L'intérêt de la vaccination antityphoïdique est discuté chez l'ensemble des personnels des animaleries et il faut préférer l'ancienne vaccination par le TAB au récent Typhim VI[®] qui ne protège que contre le risque de *Salmonella typhi*.
- La vaccination antibrucellique (1) est importante chez le personnel travaillant avec des ruminants ou des porcs (le risque avec les chiens est considéré comme nul en Europe).

• La vaccination antileptospirose hémorragique est également importante notamment pour les sujets travaillant avec des rongeurs mais aussi des chiens, chats et ruminants.

• Enfin, la vaccination antivariolique ne fait pas l'unanimité mais en dehors de ses contre-indications, elle pourrait se justifier chez les sujets manipulant des singes africains. En effet, cette vaccination protège contre le monkeypox virus. Mais actuellement, cette discussion reste théorique puisqu'il n'existe pas de lots de vaccins commercialisés (?).

3.3.3. Conduite à tenir en cas de morsure ou d'un autre accident contaminant

Sur les lieux de l'accident, il est indispensable de faire un lavage immédiat à l'eau et au savon accompagné d'une détertion à la brosse. Le sujet doit ensuite impérativement consulter au service médical afin de :

- faire une désinfection de la plaie avec un antiseptique majeur : eau de javel, produit iodé, dérivé mercuriel...,
- vérifier le calendrier vaccinal : tétanos, rage,
- apprécier l'importance de la plaie et ses conséquences mécaniques afin d'être orienté éventuellement en milieu chirurgical spécialisé,
- faire la déclaration d'accident de travail.

Le suivi médical sera ensuite fonction des risques potentiels suspectés selon le type de l'animal et sa provenance. Il ne paraît pas opportun de mettre d'emblée en route un traitement antibiotique, sauf en cas de plaie très délabrante ou souillée ou vue tardivement (et non désinfectée initialement). La surveillance locale (recherche d'une suppuration, d'un érythème, de vésicules...), régionale (recherche d'une lymphangite, d'adénopathie, d'un œdème...) et générale (fièvre, état septicémique...) sont particulièrement importantes. La conservation initiale de sérum peut être très utile et est fortement conseillée lorsque l'animal contaminant est de provenance indéterminée, surtout s'il s'agit d'un singe.

Il est toujours intéressant d'informer le vétérinaire de l'accident, afin qu'il surveille de plus près l'animal et réalise éventuellement des sérologies sur lui. En cas de doute sur la rage, la règle des 15 jours couvre le délai maximal séparant l'apparition du virus dans la salive et celle des premiers signes cliniques chez l'animal. Ce temps de surveillance de l'animal suspect est donc en théorie suffisant.

A titre d'exemple, si l'on redoute un herpès B, la surveillance doit comporter les volets suivants :

- la surveillance locale de la plaie à la recherche de l'apparition de vésicules, que l'on ponctionnera pour faire un cyto-diagnostic,
- la conservation d'un sérum du sujet,
- l'examen clinique de l'animal à la recherche de signes d'herpès,
- la réalisation en urgence de sérologies chez l'animal.

Au moindre doute, le traitement antiviral sera mis en route. La décision thérapeutique est lourde à prendre. En effet, ce traitement, qu'il paraît nécessaire de poursuivre à vie avec des effets à long terme mal connus, est susceptible d'empêcher la séroconversion qui signe le diagnostic. On est donc confronté à un choix entre deux risques : celui de traiter inutilement à vie un sujet qui n'aurait jamais été malade, celui de démarrer trop tardivement le traitement. Ce choix sera en grande partie guidé par la clinique chez le sujet mordu (recherche de vésicules) et chez l'animal à la recherche de signes d'herpès.

D'une manière générale, il est indispensable d'établir des protocoles de conduite à tenir en cas d'accident de contamination et d'envisager les principaux cas de figure selon

(1) cette vaccination n'est pas disponible actuellement

l'animal, sa provenance... De même, il faut repérer les services compétents pour la réalisation de la sérologie, la mise en route des traitements adaptés et de la surveillance en cas d'accident contaminant. Il est souhaitable de pouvoir informer les médecins traitants de proximité ainsi que les spécialistes infectiologues.

3.3.4. L'information et la formation des salariés

Il s'agit, comme dans toute politique de prévention, d'un aspect primordial. Le décret n° 87-848 du 19 octobre 1987 et ses arrêtés d'application du 19 avril 1988 [60, 61] en précisent les différents thèmes. Il existe plusieurs stages et enseignements relatifs aux animaux de laboratoire en France répondant aux objectifs de la formation spéciale à l'expérimentation animale. Mais le médecin du travail est un vecteur essentiel de la formation continue et en particulier de l'information quant aux risques liés aux zoonoses. De même que pour la mise en place de la prévention technique et médicale, cet aspect relatif à la formation du personnel sera au mieux réalisé conjointement par le médecin du travail et le vétérinaire, qui dans le domaine des zoonoses reste le conseiller technique.

CONCLUSION

Le risque infectieux lié à la manipulation des animaux de laboratoire présente des caractéristiques bien particulières par rapport à un risque physique ou chimique.

- Il s'agit le plus souvent d'un risque potentiel. En effet, la contamination d'un animal donné ne peut être connue que si on la recherche spécifiquement, ce d'autant que de nombreux agents infectieux ne provoquent aucune pathologie chez les animaux.
- Les conditions de transmission d'un agent infectieux sont peu ou mal connues. En particulier, il n'existe pas de relation dose effet, la loi du tout ou rien prévaut (un sujet est contaminé ou ne l'est pas).
- Les formes d'expression clinique d'une pathologie infectieuse ne sont pas prévisibles chez un individu donné.
- Enfin, les agents infectieux, en particulier viraux, sont susceptibles de mutation à l'origine de modification de leur spécificité d'hôte et de leur pathogénicité.

Néanmoins, si l'on veut rationaliser une approche préventive, le risque doit être cerné par :

- la connaissance de l'espèce animale manipulée et des risques potentiels qui lui sont rattachés ;

- la prise en compte de la provenance de l'animal, mais aussi de son circuit jusqu'à son arrivée dans les locaux de l'animalerie ;

- l'examen clinique répété des animaux, la réalisation des recherches directes des germes suspectés et des sérologies appropriées.

Toute action de prévention utilise des moyens d'action d'autant plus efficaces que l'on se situe en amont du risque. Si l'on veut l'appliquer au problème présent, il faut dans l'ordre :

- limiter l'utilisation des animaux, particulièrement les plus dangereux, aux indications où ils ne sont absolument pas remplaçables ;

- privilégier l'utilisation des animaux d'élevage qui présentent un certain nombre de garanties sanitaires ;

- préciser les risques réels liés à chaque animal par les moyens de diagnostic appropriés (en privilégiant la sensibilité à la spécificité) ;

- en l'absence de moyen de diagnostic fiable d'un agent infectieux chez un animal, considérer que celui-ci est contaminé et s'entourer de toutes les sécurités collectives et individuelles adaptées pour protéger le personnel et l'environnement.

En pratique, bien qu'aucune donnée quantitative fiable sur la pathologie infectieuse d'origine professionnelle liée à la manipulation des animaux de laboratoires ne soit disponible, il s'agit de problèmes rares compte tenu du nombre d'animaux manipulés. Les animaux utilisés sont dans une forte proportion des rongeurs d'élevage de plus en plus standardisés et les risques sont réellement faibles. Les problèmes essentiels sont liés à l'utilisation des primates non humains, du fait de leur proximité phylogénétique avec l'homme, de leur origine sauvage (animaux de capture) et de la mauvaise connaissance de leur pathologie. Les cas de contamination humaine par des filovirus ou un herpès B par exemple sont heureusement très rares, ce qui ne doit pas faire sous-estimer ces risques, y compris de dissémination dans la population générale.

Les auteurs remercient :

- les Drs MONESTIER et CHIPPAUX qui ont participé à la conception de ce travail,

- les Drs BOIREAU, HERRENSCHMIDT, MAURIN-BLANCHET et MILHAUD pour l'apport de leur expérience dans le domaine vétérinaire,

- ainsi que Mmes et Mrs BIELAKOFF, BRUN, ENGERRAND, FLORENCE, KARLI, LOGET, MAHOUY, MARTI, MAS, MICHAUD, MOUSEL, NASTORG, RAMBAUD, SAVOYE.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Enquête nationale 1985 sur les animaux vertébrés utilisés en expérimentation animale. Paris, ministère de l'Education nationale, ministère de la Recherche et de l'enseignement supérieur, 1986, 70 p.

[2] Directive n° 90/679/CEE du Conseil du 26 novembre 1990 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents biologiques au travail. *J.O. des Communautés Européennes*, n° L. 374 du 31 décembre 1990, 12 p.

[3] Proposition de directive du Conseil n° 92/C217/03 modifiant la directive n° 90/679/CEE concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents biologiques au travail, présentée par la commission le 15 juillet 1992. *J.O. des Communautés Européennes*, n° C. 217 du 24 août 1992, pp. 32-42.

[4] ACHA P.N., SZYFRES B. - Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux, 2^e éd. Paris, Office international des épizooties, 1989, 1063 p.

- [5] LAROCHE M.J., ROUSSELET F. – Les animaux de laboratoire. Ethique et bonnes pratiques. Paris, Masson, 1990, 393 p.
- [6] FOX J.G., LIPMAN N.S. – Infections transmitted by large and small laboratory animals. *Infections Disease Clinics of North America*, 1991, 5, 1, pp. 131-163.
- [7] Retrovirus of human AIDS and related animal diseases. In : « Colloque des cent gardes », 28-30 octobre 1987. Pasteur-Vaccins/Fondation Marcel Mérieux.
- [8] MAS M. – Expérimentation animale et médecine du travail. Mémoire pour le DU « Formation spéciale à l'expérimentation animale », 1991.
- [9] RICHARD Y. – Aide-mémoire de pathologie infectieuse des animaux de laboratoire. *Sciences et Techniques de l'Animal de Laboratoire*, 1986, suppl. XI, 1, 33 p.
- [10] MOUTOU F. – Les zoonoses transmises par les rongeurs anthropophiles. *La Défense des Végétaux*, 1989, 255-256, pp. 43-47.
- [11] MILHAUD C.L., KLEIN M.J. – Maladies des primates transmissibles à l'homme. *Sciences et Techniques de l'Animal de Laboratoire*, 1979, 4, 1, pp. 27-38.
- [12] TALARD P., AUZANNEAU G., PIERRE P., CARLI P., CHAGNON A. – Morsures ou griffures animales : problèmes posés. *Médecine et Armées*, 1990, 18, 1, pp. 33-36.
- [13] LEPRINCE A. – Les risques biologiques dans les laboratoires de recherche. Journées de l'ADHYS, 8-9 décembre 1988. *Documents pour le Médecin du Travail*, 1989, 38, pp. 171-177.
- [14] DUTKIEWICZ J., JABLONSKI L., OLENCHOCK S.A. – Occupational biohazards : a review. *American Journal of Industrial Medicine*, 1988, 14, pp. 605-623.
- [15] MUCHMORE E. – An overview of biohazards associated with nonhuman primates. *Journal of Medical Primatology*, 1987, 16, pp. 55-82.
- [16] GERBER M.A., SEDGWICK A.K., MACALISTER T.J. – The aetiological agent of cat scratch disease. *The Lancet*, 1985, 1, 8440, pp. 1236-1239.
- [17] TAMBOURIN P., MAURIN-BLANCHET H. – Les modèles animaux du SIDA. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 1989, 62, pp. 85-102.
- [18] FOUSSEREAU J., LEPRINCE A. – Les lésions cutanées infectieuses professionnelles d'origine bactérienne. *Documents pour le Médecin du Travail*, 1988, 36, pp. 381-388.
- [19] PIKE R.M. – Laboratory-associated infections : incidence, fatalities, causes and prevention. *Annual Review of Microbiology*, 1979, 33, pp. 41-66.
- [20] MILLER C.D., SONGER J.R., SULLIVAN J.F. – A twenty-five year review of laboratory-acquired human infections at the National Animal Disease Center. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 1987, 48, 3, pp. 271-275.
- [21] BOCCIA A., RICCIARDI G., GRAZIANO G. – Profilassi immunitaria e professioni sanitarie. *Nuovi Annali di Igiene e Microbiologica*, 1988, 39, pp. 379-395.
- [22] GRIST N.R., EMSLIE J.A.N. – Infections in British clinical laboratories, 1986-87. *Journal of Clinical Pathology*, 1989, 42, pp. 677-681.
- [23] COMBRISSE H. – Politique de l'expérimentation animale dans les organismes publics de recherche. Dix mesures présentées par H. Curien, ministre de la Recherche et de la technologie, 28 janvier 1992. *Recueil de Médecine Vétérinaire*, 1992, 168, 2, pp. 135-143.
- [24] Circulaire du 23 octobre 1991 du ministère de la Recherche et de la technologie relative à la fourniture et à l'acquisition de chiens et de chats pour les laboratoires. *Recueil de Médecine Vétérinaire*, 1992, 168, 2, p. 142.
- [25] DYKIEWICZ C.A. et coll. – Lymphocytic choriomeningitis outbreak associated with nude mice in a research institute. *Journal of the American Medical Association*, 1992, 267, 10, pp. 1349-1353.
- [26] Anonyme – Editorial – Hantavirus disease. *The Lancet*, 1990, 336, pp. 407-408.
- [27] OMS – Surveillance des fièvres hémorragiques virales. *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire*, 1984, 59, pp. 197-199.
- [28] LEPRINCE A. – La fièvre hémorragique avec syndrome rénal. *Documents pour le Médecin du Travail*, 1985, 23, pp. 9-11.
- [29] DERIAN D. – L'utilisation des primates non humains à des fins scientifiques en France. Lyon, Thèse de doctorat vétérinaire n° 74, 1984.
- [30] GALLO R. – Le virus du SIDA. In : Les virus de la grippe au SIDA. Paris, Ed. Pour la Science, 1987, pp. 139-141.
- [31] TRIBE G.W. et NOREN E. – Incidence of bites from cynomolgus monkeys in attending animal staff-1975-80. *Laboratory Animals*, 1983, 17, p. 110.
- [32] PIKE R.M. – Laboratory-associated infections : summary and analysis of 3921 cases. *Health Laboratory Science*, 1976, 13, pp. 105-114.
- [33] ZWARTOUW H.T. et coll. – Transmission of B virus infection between monkeys especially in relation to breeding colonies. *Laboratory Animals*, 1984, 18, pp. 125-130.
- [34] ZWARTOUW H.T. et BOULTER E.A. – Excretion of B virus in monkeys and evidence of genital infection. *Laboratory Animals*, 1984, 18, pp. 65-70.
- [35] Update : Ebola-related filovirus infection in nonhuman primates and interim guidelines for handling non human primates during transit and quarantine. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1990, 39, 2, pp. 22-30.
- [36] Update : Filovirus infection in animal handlers. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1990, 39, 13, p. 221.
- [37] Update : Filovirus infections among persons with occupational exposure to nonhuman primates. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1990, 39, 16, pp. 266-273.
- [38] Update : Evidence of filovirus infection in an animal caretaker in a research/service facility. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1990, 39, 17, pp. 296-297.
- [39] Update : Nonhuman primate importation. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1991, 40, 40, pp. 684-691.
- [40] OMS – Virus Ebola. *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire*, 1990, 7, pp. 45-47.
- [41] JAHRLING P.B. et coll. – Preliminary report : isolation of Ebola virus from monkeys imported to USA. *The Lancet*, 1990, 335, pp. 502-505.
- [42] LONDON W.T. – Epizootiology, transmission and approach to prevention of fatal simian haemorrhagic fever in rhesus monkey. *Nature*, 1977, 268, pp. 344-345.
- [43] FISHER-HOCH S.P., PEREZ-ORONOS G.I., JACKSON E.L. et coll. – Filovirus clearance in non-human primates. *The Lancet*, 1992, 340, pp. 451-453.
- [44] OMS – Les Rétrovirus T-lymphotropes des primates non humains. *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire*, 1985, 35, pp. 269-270.
- [45] KANKI P.J. et coll. – Antibodies to simian T-lymphotropic retrovirus type III in african green monkeys and recognition of STLV-III viral proteins by AIDS and related sera. *The Lancet*, 1985, pp. 1330-1332.
- [46] Guidelines to prevent simian immunodeficiency virus infection in laboratory workers and animal handlers. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1988, 37, 45, pp. 693-704.
- [47] LAIRMORE M.D. et coll. – Guidelines for the prevention of simian immunodeficiency virus infection in laboratory workers and animal handlers. *Journal of Medical Primatology*, 1989, 18, pp. 167-174.
- [48] KHABBAZ R.F. et coll. – Simian immunodeficiency virus needlestick accident in a laboratory worker. *The Lancet*, 1992, 340, pp. 271-273.
- [49] Epidemiologic notes and reports : Seroconversion to simian immunodeficiency virus in two laboratory workers. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1992, 41, 36, pp. 679-681.
- [50] Current trends : anonymous survey for simian immunodeficiency virus (SIV) seropositivity in SIV-laboratory researchers, United States, 1992, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1992, 41, 43, pp. 814-815.

- [51] RENQUIST D.M. – Selected biohazards of naturally infected nonhuman primates. *Journal of Medical Primatology*, 1987, 16, pp. 91-97.
- [52] Directive n° 86/609/CEE du Conseil du 24 novembre 1986 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des Etats membres relatives à la protection des animaux utilisés à des fins expérimentales ou à d'autres fins scientifiques. *J.O. des Communautés Européennes*, n° L. 358 du 18 décembre 1986, 28 p.
- [53] NF X 42-075 – Guide de bonnes pratiques d'analyse et de recherche en microbiologie dans le domaine de la santé animale. Paris-La Défense, AFNOR, 1990, 40 p.
- [54] TEISSIER C. – Mesures à mettre en place dans l'animalerie. In : SIMONS J., SOTTY P. – Risques biologiques. Paris, CNRS/INRA/INSERM/Institut Pasteur, 1991, pp. 119-134.
- [55] COLLINS C.H. – Laboratory-acquired infections, 2^e éd. Londres, Butterworths, 1988, 295 p.
- [56] LIBERMAN D.F., GORDON J.G. – Biohazards management handbook. New York, Marcel Dekker, Occupational Safety and Health series vol. 17, 1989, 439 p.
- [57] RICHARDSON J.H., BARKLEY W.E. – Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 2nd Ed. Washington, US Department of Health and Human Services/US Government Printing Office, 1988, 139 p.
- [58] Disposal of Potentially Contaminated Animal Wastes. Chicago, National Safety Council, 1984, Data Sheet I-679-Rev. 84.
- [59] ROSENBERG N., ROUSSELIN X, GERVAIS P. – Allergie respiratoire professionnelle aux petits mammifères de laboratoire. *Documents pour le Médecin du Travail*, 1990, 41, pp. 17-21.
- [60] Décret n° 87-848 du 19 octobre 1987 pris pour l'application de l'article 454 du Code pénal et du troisième alinéa de l'article 276 du Code rural et relatif aux expériences pratiquées sur les animaux. *Journal Officiel*, 20 octobre 1987, pp. 12245-12248.
- [61] Arrêtés du 19 avril 1988 : fixant les conditions de fourniture aux laboratoires agréés des animaux utilisés à des fins de recherches scientifiques ou expérimentales ; fixant les conditions d'attribution de l'autorisation de pratiquer des expériences sur les animaux ; fixant les conditions d'agrément, d'aménagement et de fonctionnement des établissements d'expérimentation animale. *Journal Officiel*, 27 avril 1988, resp. pp. 5607, 5608 et 5608-5610.