

# Pertinence et non-pertinence de la susceptibilité génétique pour l'établissement de normes dans le cadre du contrôle des risques.

---

## Rapport synthétique de la recherche PS/17

(<sup>1</sup>) K. Van Damme (coordinateur), (<sup>2</sup>) A. Collard and (<sup>3</sup>) L. Casteleyn

(<sup>1</sup>) Epidemiology and Community Medicine, University of Antwerp,

(<sup>2</sup>) LAMBDA, FUNDP, Namur and

(<sup>3</sup>) Center for Human genetics, Catholic University of Leuven, Belgium



---

Mots clés: benzène; travailleurs; susceptibilité génétique; complet formule; pathologie haematolymphopoiétique.

## I INTRODUCTION

Depuis plusieurs années, notre équipe de recherche essaie de contribuer à une meilleure compréhension des effets d'une exposition à des niveaux relativement bas de benzène. Il est bien établi que l'exposition au benzène peut amener des modifications du nombre de cellules dans le sang périphérique, des modifications sévères de la moelle osseuse, et des cancers du système sanguin ou lymphatique (tels que la leucémie ou le lymphome).

En accord avec la législation Belge sur la protection du travail, des travailleurs exposés au benzène doivent se soumettre à des examens périodiques par le médecin du travail dans un but, entre autres, de détecter des effets de santé éventuels dans un stade précoce.

Le test biologique le plus utilisé est le **complet formule** (concentration de cellules rouges et blanches, plaquettes, etc.). Des résultats anormaux pourraient donner lieu à des investigations de sources d'exposition inattendues, aux adaptations des conditions de travail de manière à réduire ou éviter l'exposition, ou à une mutation de poste de travail (auprès du même employeur si possible). Le même test est utilisé lors de l'examen d'embauche.

Même s'il est sage de considérer les modifications et plus particulièrement le taux de cellules dépassant les limites normales dans le sang périphérique comme des indicateurs d'effets possibles dus à l'exposition au benzène, il n'est pas du tout clair quelle est leur signification pour la santé de la personne.

Ceci est particulièrement troublant quand on arrive au point où il faut prendre des décisions à l'occasion de l'examen d'embauche. Des personnes ayant un taux de cellules blanches assez bas ne seront souvent pas admis à un travail entraînant une l'exposition au benzène. Cela fait partie d'une stratégie issue de l'intuition d'un expert en la matière, et non pas d'arguments scientifiques solides. En effet, on ignore la signification exacte par exemple d'un montant en globules blancs peu élevé pour le risque couru éventuellement par une personne exposée à des concentrations modérées de benzène.

Est-ce que ces personnes sont plus à risque d'attraper un syndrome myélodysplasique ou un cancer hématolymphopoiétique que les personnes qui ont un taux de globules blancs dans les limites de la normalité? Et que penser des candidats qui ont un montant de globules blancs nettement au dessus des limites de la normalité? Faut-il les considérer comme étant à risque élevé? Cette question ainsi que d'autres restent sans réponse. Il est généralement considéré comme signe de sagesse d'agir selon les principes de précaution (mieux vaut éviter les risques, si certitude il n'y a pas) et par conséquent d'exclure de l'exposition professionnelle au benzène, toute personne dont le taux de globules blancs se trouvent nettement en dehors des limites de la normalité. Mais

néanmoins, le rapport éventuel entre le taux de globules blancs et le risque relatif d'attraper une maladie haematolymphopoiétique sévère n'a pas été établi clairement. C'est précisément la raison pour laquelle cette recherche a été entamée.

Il est très complexe d'investiguer ce problème. Ce projet est une première tentative de voir plus claire dans cette problématique à travers une stratégie très particulière, qui est la suivante: on sait ou l'on suppose que la susceptibilité génétique constitue un élément d'explication pour les effets différents sur le taux de globules chez des personnes exposées au benzène.

Il faudrait essayer d'identifier les profils génétiques qui correspondent à un effet particulier sur les taux de globules. A cette fin, nous identifions une série de gènes dits polymorphiques.

Si certaines variantes de ces gènes sont nettement plus représentées parmi des personnes montrant un effet particulier que dans la population générale, il pourrait y avoir une association entre cette propriété génétique et cet effet particulier suite à l'exposition au benzène.

Le pas suivant dans cette stratégie est d'essayer de voir si les mêmes variantes génétiques sont aussi plus présentes chez les personnes souffrant de syndrome myélodysplasique ou de cancer sanguin ou lymphatique. Dans ce cas, on pourrait lancer indirectement une hypothèse selon laquelle un taux particulier de globules dans le sang périphérique pourrait indiquer un risque plus élevé d'attraper une maladie hématolymphopoiétique très sévère.

En d'autres termes, on pourrait alors mieux comprendre la signification de certains types de taux de globules quant au risque d'attraper une maladie grave, et par conséquent adopter une stratégie beaucoup plus fondée scientifiquement dans un but de protéger la santé des travailleurs.

Etudier la susceptibilité en relation avec l'établissement des normes pour la prévention de cancer professionnel et autres maladies professionnelles semble être en accord avec l'intérêt (et besoin) sociétal croissant de discuter et de comprendre la pertinence et l'acceptabilité (ou pas) des tests de susceptibilité génétique pour des travailleurs exposés à des substances toxiques.

On rappelle que la même équipe de recherche a développé un discours théorique pour l'évaluation de la pertinence ou non pertinence éventuelle des tests génétiques comme instrument de protection de la santé des travailleurs. L'une des conclusions de l'équipe de recherche était que plus nombreux sont les gènes interférents avec le risque, moins il est probable que des tests génétiques pertinents permettront de différencier correctement les personnes plus susceptibles des personnes moins susceptibles.

## II MÉTHODE

### Travailleurs exposés au benzène

La base de données des travailleurs exposés au benzène comprend les taux de globules blancs de 360 personnes. Ces données ont été récoltées dans des dossiers médicaux individuels archivés par le médecin du travail.

Une procédure particulière pour sélectionner les travailleurs en fonction de la catégorie d'effet a été développée en se basant sur deux approches complémentaires: l'interprétation des données par des experts (i) et une approche mathématique (ii)

La fréquence de la présence des polymorphismes, seuls ou en combinaison, dans les différentes catégories d'effets des travailleurs exposés au benzène sera comparée à celle d'une population de personnes souffrant de syndrome myélodysplasique/leucémie.

L'association éventuelle entre certaines modifications dans le complet formule et le risque d'attraper des maladies sévères du système hématolymphopoiétique peut être estimé par la suite.

Puisque aucune information n'était disponible dans cette base de données sur les polymorphismes génétiques, des résultats de tests devraient être obtenus des membres sélectionnés de la population, qui étaient prêt à participer. Tout ceci a été fait avec l'accord de, et en étroite collaboration avec, le médecin du travail, après avoir obtenu l'accord de la direction de l'entreprise qu'on remercie pour leur loyauté et leur soutien à cette recherche impartiale, ainsi qu'avec l'accord du Comité de Prévention et de Protection au travail institué par la loi et dans lequel des représentants des travailleurs et de l'employeur se rencontrent sur une base mensuelle. Ils étaient tous pleinement informés de la recherche, de ses objectifs, de ses méthodes, des résultats et des conséquences possibles. Les aspects concernant la protection de la vie privée ont également été discutés ouvertement, y compris la procédure de consentement informé. Le Comité a approuvé à l'unanimité la participation au projet.

La série de génotypes considérée était comme suite: GSTM1, GSTM3, GSTT1, GSTP1, CYP2E1, CYP2A6, CYP1A1, NQO1, NAT2, XRCC1, XRCC3, XPD.

L'analyse des échantillons a été confiée au Finnish Institute of Occupational Health (laboratoire du dr. A. Hirvonen).

Pour les personnes sélectionnées qui sont toujours dans l'entreprise, les prises de sang faisaient partie de l'examen périodique par le médecin du travail, en accord avec les dispositions législatives. Le médecin du travail demande à cette occasion à chaque employé concerné s'il est prêt à donner par écrit son consentement informé (supplétif à l'accord du Comité).

Un certain nombre de travailleurs sélectionnés étaient déjà à la retraite au moment des prises de sang. Ils ont été contactés via l'amicale des retraités de l'entreprise, et invité à une réunion où les chercheurs ont expliqué leur projet, les critères de sélection des travailleurs, l'exécution pratique de la recherche, y compris les aspects liés à la protection de la vie privée. Toutes les personnes qui ont collaboré l'ont fait suite à un consentement informé, donné par écrit. A noter que toutes les personnes physiquement capables de participer à la réunion y étaient présentes, et que chacune d'entre elles avait décidé de participer, et cela avec enthousiasme.

### **Des patients souffrant de myélodysplasie/leucémie**

La base d'étude comporte tout patient adulte souffrant de myélodysplasie ou d'un type de leucémie probablement lié à l'exposition au benzène et qui étaient – pendant une période définie diagnostiqué et/ou traité au sein d'un service d'hématologie dans un des hôpitaux qui font partie d'un réseau établi lors d'une recherche précédente. Ces patients sont invités à contribuer. Ceux qui acceptent constituent le 'study population'.

## **III RÉSULTATS**

La mise en rapport des résultats individuels avec les catégories d'effets a révélé dès la première tentative d'analyse, qu'il n'en ressortirait pas des associations entre certaines propriétés génétiques d'une part et des effets particuliers de l'exposition au benzène sur les taux de globules dans le sang périphérique d'autre part.

## **IV CONCLUSIONS**

Avec le nombre de sujets disponibles dans chaque catégorie d'effets, il n'aurait été possible de démontrer une association pareille qu' à condition que cette association soit très forte. Les tests génétiques ont démontré une variabilité très prononcée. Déjà à première vue, il était clair qu'aucune association entre une catégorie d'effet particulière et une propriété génétique particulière, ni une combinaison de propriétés génétiques ne pourrait être démontrée. Etant donné le nombre limité de personnes dans chaque catégorie d'effet, il est improbable que des analyses statistiques plus poussées puissent mettre en lumière des associations entre une catégorie d'effets et une propriété génétique particulière ou une combinaison de celles-ci.

Par conséquent, une comparaison ultérieure entre les propriétés génétiques des catégories d'effet et celles des patients souffrant du syndrome myélodysplasique ou autre maladie haematolymphopoiétique sévère ne pourrait pas déceler un résultat pertinent.

Dès lors, les efforts pour mener à bien cette partie de la recherche ont du être abandonnés.

Le résultat de cette étude peut être illustratif du fait que la susceptibilité génétique est un phénomène très complexe, et que dans beaucoup de cas, il s'annonce très difficile à démontrer. Par conséquent, il est peu probable que des études épidémiologiques permettront dans un avenir proche de dévoiler dans quelle mesure certains effets causés par le benzène (ou l'éventuel absence d'effet suite à l'exposition au benzène) sur le taux de globules dans le sang périphérique pourrait révéler un risque accrue d'attraper un syndrome myélodysplasique ou un cancer haematolymphopoiétique suite à l'exposition au benzène.

Pour la même raison, des tests génétiques ne constituent pas (encore) un atout en combinaison avec le compte des cellules dans le sang périphérique dans un but d'identifier des personnes qui courent un risque relativement très élevée d'attraper un syndrome myélodysplasique ou un cancer hématolymphopoiétique suite à l'exposition au benzène.

Cette recherche était subventionné avec des fonds publics. Les fonds publics sont un moyen permettant de promouvoir la recherche impartiale. Des recherches organisées et financées par l'industrie elle-même pourraient également être conduite de façon impartiale, mais c'est l'omniprésence de recherches bien élaborées et importantes financées par des moyens publiques qui constituent le meilleur stimulant pour mener des recherches impartiales, y compris ceux qui sont financées par d'autres moyens. Des fonds publics devraient contribuer à long terme à une meilleure protection sociale. La question clé concernant la protection sociale est quelle est la direction à prendre dans l'axe entre – d'un côté – l'adaptation des êtres humains aux conditions de travail, p.ex. à travers la sélection des travailleurs, et l'adaptation du travail aux capacités des travailleurs de l'autre côté. Les recherches scientifiques qui sont nécessaires pour fonder une stratégie de protection sociale se développent à la condition préalable que les gouvernements l'encouragent à travers des programmes de recherche publique.

Cette étude a permis de continuer à développer des approches tant efficaces que pragmatiques permettant de respecter des principes d'éthique.

\* \* \*