

ISSN - 0250 - 5010

ANNALEN
VAN
DE BELGISCHE VERENIGING
VOOR
STRALINGSBESCHERMING

=====

VOL. 24, N°1

2e trim. 1999

INDIVIDUELE GEVOELIGHEID AAN IONISERENDE STRALING
LA SUSCEPTIBILITE INDIVIDUELLE AUX RAYONNEMENTS IONISANTS

Driemaandelijkse periodiek
2400 MOL 1

Périodique trimestriel
2400 MOL 1

=====

ANNALES
DE
L'ASSOCIATION BELGE
DE
RADIOPROTECTION

Hoofdredacteur Dr M.H. Faes
Fazantendreef, 13
B- 3140 Keerbergen

Rédacteur en chef

Redactiesecretariaat Mme Cl. Stiévenart
Av. Armand Huysmans 206, bte 10
B- 1050 Bruxelles - Brussel

Secrétaire de Rédaction

Publikatie van teksten in de Annales
gebeurt onder volledige verantwoorde-
lijkheid van de auteurs.
Nadruk, zelfs gedeeltelijk uit deze
teksten, mag enkel met schriftelijke
toestemming van de auteurs en van
de Redactie.

Les textes publiés dans les Annales
le sont sous l'entière responsabilité
des auteurs.
Toute reproduction, même partielle,
ne se fera qu'avec l'autorisation
écrite des auteurs et de la
Rédaction.

Annales de l'Association belge de Radioprotection -
Vol. 24, N° 1, 1999

Ce numéro contient les textes d'exposés présentés
le 8 mai 1998 lors d'une réunion organisée à
Bruxelles par l'Association belge de
Radioprotection et consacrée à :

Annalen van de Belgische Vereniging voor
Stralingsbescherming Vol. 24, N° 1, 1999

Dit nummer bevat de teksten van de
uiteenzettingen gedaan in Brussel op 8 mei 1998 ter
gelegenheid van een vergadering van de Belgische
Vereniging voor Stralingsbescherming en gewijd
aan :

La susceptibilité individuelle aux rayonnements ionisants Individuele gevoeligheid aan ioniserende straling

SOMMAIRE

- Introduction - Inleiding
C. THIELEMANS 1
 - Sensibilité individuelle aux radiations et réparation de l'ADN : apport du test des comètes
C. ALAPETITE 3
 - La susceptibilité individuelle et la prévention des maladies professionnelles
K. VAN DAMME, L. CASTELEYN 21
 - Ethique et santé au travail
K. VAN DAMME, L. CASTELEYN 47
- Supplément : exposé présenté à Bruxelles à
l'occasion de l'assemblée générale du 11
décembre 1998
- L'action des autorités de santé publique en matière de radioprotection
P. HUBLET 77

INHOUD

Aanvullend : uiteenzetting gedaan in Brussel
op 11 december 1998 ter gelegenheid van de
algemene vergadering

**La susceptibilité individuelle aux rayonnements ionisants
Individuele gevoeligheid aan ioniserende straling**

INTRODUCTION

C. Thielemans

Président de l'Association belge de Radioprotection

INLEIDING

C. Thielemans

Voorzitter van de Belgische Vereniging voor Stralingsbescherming

La question de la susceptibilité individuelle aux rayonnements ionisants est de plus en plus souvent abordée, et dans un article récent de Health Physics, l'auteur estimait que les bases de la radioprotection devrait peut-être faire l'objet d'un réexamen pour en tenir compte.

La notion même d'effets stochastiques est mise en doute : il ne s'agirait plus d'envisager la survenue de manière aléatoire d'un certain nombre de cancers dans une population exposée à un certain niveau de dose, mais le développement de cancers chez des individus prédéterminés,

Il ne s'agit peut-être que de l'opinion d'un auteur, mais nous pourrions avoir à repenser toute la philosophie de la radioprotection

Theoretisch gezien is het mogelijk dat de werkgevers eerder geneigd zouden zijn. om «radioresistente » werknemers te selecteren dan om inspanning te leveren. voor de optimalisering van de blootstelling.

Gaat het hier om louter onduidelijke hypothesen of over de realiteit van morgen ?

De zitting van vandaag zal trachten om nieuwe elementen aan te brengen waardoor we beter begrijpen wat er schuil gaat achter deze befaamde-individuele gevoeligheid zodat we erover kunnen nadenken en ons kunnen voorbereiden op morgen.

Ik ben inderdaad, van mening dat ons hoofd in't zand steken en weigeren te zien wat. ons angstig maakt de slechtste oplossing is. Laten we het voorbeeld, van de Verenigde Staten niet vergeten. Terwijl. de wetenschappelijke gemeenschap zich vragen stelt over het nut en de ethiek inzake de opsporing van vrouwen jnet een hoog risico op borstkanker, heeft een firma reeds testen terzake gecommmercialiseerd.

Le premier exposé, présenté par le docteur Alapetite fera le point sur les connaissances actuelles dans le domaine de la radiosensibilité.

Vervolgens, zal dokter Van Damme ons zijn bedenkingen meedelen inzake de ethische aspecten. betreffende het opsporen. van deze individuels gevoeligheid, .Na iedere uiteenzetting kan U enkele vragen stellen, maar ik zou vragen uw persoonlijke bedenkingen te weerhouden voor de discussie die onze vergadering zal afsluiten.

Ik hoop dat het een vruchtbare en levende discussie zal worden,

Après chaque exposé, vous pourrez poser quelques questions, mais je vous demande de garder vos réflexions personnelles pour la discussion qui clôturera notre réunion, discussion que j'espère fructueuse et animée,

SENSIBILITE INDIVIDUELLE AUX RADIATIONS ET REPARATION DE L'ADN: APPORT DU TEST DES COMETES *

C Alapetite^{1, 2}

¹UMR 218 - CNRS, LRC n° 1 - CEA, Institut Curie - recherche;

²département de radiothérapie oncologique, section médicale,

Institut Curie, 26, rue d'Ulm,

75248 Paris cedex 05, France

Résumé

De rares syndromes héréditaires associant forte prédisposition aux cancers et hypersensibilité tissulaire lors d'expositions à des agents génotoxiques, tels que les ultraviolets et les radiations ionisantes, sont caractérisés par un défaut de gestion des lésions induites dans l'ADN. Ils soulignent l'importance des capacités individuelles de restauration de l'intégrité du génome dans la définition du risque individuel associé à l'exposition à ces agents. Le test des comètes, technique simple de détection des cassures de brin d'ADN, requiert peu de cellules et permet d'aborder l'étude des capacités de réparation de l'ADN dans des lignées cellulaires et des prélèvements. Le test a été validé dans des systèmes cellulaires déficients dans la réparation par excision de nucléotides (xeroderma pigmentosum) ou dans la réparation des cassures simple-brin (XRCC1) en conditions alcalines ou double-brin (XRCC5/Ku80, XRCC7/DNAPKcs) en conditions neutres. Ce test ne permet pas de distinguer le phénotype cellulaire de l'ataxia télangiectasie. Il met en évidence dans des lignées embryonnaires murines Brca2-/- un défaut de réparation des cassures double-brin de l'ADN. La simplicité, la rapidité et la sensibilité du test en conditions alcalines permettent d'aborder l'étude de la réponse lymphocytaire. Il a été appliqué à l'analyse du rôle de la réparation de l'ADN dans la physiopathologie des collagénoses et a permis d'examiner l'implication des capacités individuelles de réparation dans la tumorigenèse thyroïdienne induite chez certains patients à la suite d'une radiothérapie dans l'enfance. Les résultats préliminaires de ces études suggèrent qu'une telle approche puisse fournir une aide pour l'adaptation des modalités de traitement et de surveillance en cancérologie pour des sous-groupes de patients en fonction du risque individuel. Elle pourrait également avoir des conséquences en matière de radioprotection. © 1998 Elsevier, Paris

*Reproduit de Cancer/Radiother 1998 ; 2 :534-40 Elsevier , Paris avec l'autorisation des Editions Elsevier 29 avril 1995

test des comètes / réparation de l'ADN / radiosensibilité / photosensibilité

L'hypothèse d'une variabilité interindividuelle des capacités de réparation des lésions induites dans l'ADN par les agents génotoxiques a été relativement peu étudiée jusqu'à présent.

Les conséquences pour l'individu d'un défaut de réparation sont cependant clairement établies dans le cadre d'un nombre restreint de maladies génétiques rares, transmises selon un mode autosomique récessif. Les sujets atteints, homozygotes, présentent, parmi leurs caractéristiques cliniques, le développement de réactions d'hypersensibilité tissulaire majeure à la suite d'expositions naturelles ou artificielles à certains agents génotoxiques et l'apparition précoce de cancers souvent multiples. La maladie humaine pour laquelle la responsabilité d'un défaut de réparation est le mieux caractérisé tant sur le plan biochimique que génétique est le xeroderma pigmentosum. Les lésions bipyrimidiques induites dans l'ADN à la suite d'exposition aux courtes longueurs d'ondes ultraviolettes (UV) ne sont pas efficacement éliminées du fait d'un déficit dans la voie de réparation par excision de nucléotides (NER), et les malades atteints de xeroderma pigmentosum développent précocement une hypersensibilité cutanée majeure en territoire exposé au rayonnement solaire et de multiples cancers cutanés [8, 9]. Dans d'autres cas, tels que l'ataxia télangiectasie (AT), associés à une hypersensibilité aux radiations ionisantes observée en clinique et au niveau cellulaire *in vitro*, la responsabilité dans le phénotype hypersensible d'un défaut quantitatif et/ou qualitatif de réparation des lésions produites, suggéré par certaines études [14, 23], n'est pas formellement établie. D'autres anomalies de la gestion cellulaire du stress génotoxique pourraient jouer un rôle prépondérant [21].

Les études épidémiologiques et les données récentes de la génétique moléculaire des cancers suggèrent que les capacités individuelles de maintien de l'intégrité du génome puissent être impliquées plus fréquemment que retenu jusqu'à présent dans la définition de la susceptibilité individuelle à l'effet carcinogène et au risque d'hypersensibilité tissulaire, d'une exposition environnementale ou thérapeutique aux radiations. On peut citer le cas des hétérozygotes AT dont la fréquence dans la population générale pourrait être de l'ordre de 1 % et qui pourraient présenter un risque relatif de cancer du sein de l'ordre de 4 % [4, 7].

Une confirmation du risque associé à l'exposition aux radiations ionisantes chez les porteurs d'une copie mutée du gène ATM pourrait entraîner une adaptation des modalités de surveillance et de traitement de ces femmes (qui pourraient représenter jusqu'à 4 % des cas de cancer du sein).

Tout récemment, ont été mis en évidence une hypersensibilité embryonnaire aux radiations ionisantes et un défaut de réparation des cassures double-brin de l'ADN dans des cellules de souris homozygotes pour une mutation dans le gène *Brca2* homologue du gène humain de prédisposition au cancer du sein [12, 33]. Ces observations fournissent un nouvel exemple d'un gène impliqué dans le maintien de l'intégrité génomique en réponse à l'introduction de lésions de l'ADN dont la mutation s'accompagne d'une forte prédisposition au cancer.

Le test des comètes, par ses avantages pratiques, permet d'aborder l'étude des capacités cellulaires de réparation des radiolésions de l'ADN à partir de prélèvements sanguins ou de biopsies de peau chez les individus. Tout d'abord développé dans des laboratoires de génotoxicologie [35], ses champs d'application s'élargissent constamment à la fois pour les aspects fondamentaux de détection des dommages de l'ADN et de leur réparation et pour l'étude de la réponse cellulaire d'individus soumis à une exposition environnementale ou médicale aux rayonnements ultraviolets ou aux radiations ionisantes.

LE TEST DES COMÈTES OU D'ÉLECTROPHORÈSE, DE CELLULES ISOLÉES EN GEL D'AGAROSE : PRÉSENTATION DE LA TECHNIQUE

Ce test mesure les conséquences, sur l'ADN de haut poids moléculaire, de la présence de cassures de brin d'ADN produites soit directement par un agent physique ou chimique, soit indirectement lors des processus enzymatiques de réparation des dommages, ou encore lors de processus secondaires de fragmentation de l'ADN, tels que l'apoptose. À partir d'une suspension, les cellules sont incluses dans un microgel d'agarose sur une lame de microscope et placées, après une étape de lyse, dans un champ électrophorétique. En présence de cassures de brin, l'ADN est relaxé et va pouvoir migrer vers l'anode en formant une « queue de comète » qui sera visualisée après marquage par un fluorochrome. Une originalité de cette technique est l'analyse de chaque cellule individuellement, permettant de repérer des sous-populations cellulaires à comportement distinct. Cette technique est d'une grande souplesse. Selon les conditions expérimentales, elle permet l'analyse globale des dommages de l'ADN, parfois multiples, induits par le rayonnement analysé et dont le rôle respectif dans la cytotoxicité et la génotoxicité peut comporter encore des inconnues, ou bien elle peut être sélective d'un type de lésions particulier. Elle est applicable à tous les types de différenciation cellulaire, en cycle ou en G₀, dès lors qu'une suspension de cellules viables peut être réalisée, et elle nécessite peu de matériel (quelques milliers de cellules). En outre, sa sensibilité permet d'explorer l'effet de doses compatibles avec la survie cellulaire. Les résultats sont obtenus en moins de 48 heures, ce qui présente un avantage certain. Cependant, il faut souligner que l'analyse de la réparation abordée par le test des comètes est limitée à un aspect quantitatif: cinétique de restauration d'un ADN de haut poids moléculaire et mesure de la fréquence des ruptures résiduelles. La qualité de cette réparation (ou fidélité de la restitution de l'information) n'est pas examinée [13, 26]

SENSIBILITÉ INDIVIDUELLE AUX RAYONNEMENTS ULTRAVIOLETS (UV) - ANALYSE PAR LE TEST DES COMÈTES DES CAPACITÉS CELLULAIRES DE RÉPARATION PAR EXCISION DE NUCLÉOTIDES

La voie de réparation par excision de nucléotides (NER) est une voie majeure de restauration de l'intégrité du génome, impliquée dans la réparation d'un large spectre de lésions de l'ADN (monoadduits, pontages intrabrins) produites en particulier par les longueurs d'ondes les plus courtes des ultraviolets (UVC et UVB) et par divers agents chimiques, tels que les alkylants. Cette voie de réparation met en jeu des étapes successives de reconnaissance du dommage, d'incision et d'excision de l'oligonucléotide portant la lésion. La brèche résultante dans le brin d'ADN est comblée par une étape de resynthèse et la ligation permet le rétablissement de la continuité du brin d'ADN.

Le test des comètes, en conditions alcalines, ne détecte pas les lésions bipyrimidiques induites dans la molécule d'ADN par les ultraviolets. En revanche, l'interruption de brin d'ADN liée aux étapes enzymatiques d'incision et d'excision du dommage est clairement visualisée.

La technique, appliquée à l'analyse de la réponse de lymphocytes normaux aux UVC [15] et aux UVB [3] a permis de définir les conditions optimales de mise en évidence de l'activité d'incision réparatrice dans des lymphocytes non stimulés. Celle-ci est visualisée par l'observation d'une migration électrophorétique en queue de comètes. En comparaison, après exposition aux

UVC de lymphocytes de sujets atteints de xeroderma pigmentosum de groupe D, déficients dans les étapes précoces de réparation par excision de nucléotides, on n'observe pas d'apparition d'une telle migration, ce qui témoigne du défaut d'incision des lésions de l'ADN.

Nous avons pu élargir cette observation aux fibroblastes de peau provenant de sujets normaux ou atteints de xeroderma pigmentosum groupe D et à des individus atteints de trichothiodystrophie (TTD), également hypersensibles aux UVB et déficients en réparation par excision de nucléotides [1]. La réponse des fibroblastes de ces malades aux UVA et aux radiations ionisantes est superposable à celle des individus normaux, indiquant que le défaut de réparation de ces patients ne retentit pas sur la réponse cellulaire à ces deux types d'agents physiques.

L'aptitude du test des comètes à identifier un phénotype déficient dans la voie de réparation par excision de nucléotides et ses avantages pratiques permettant d'obtenir une caractérisation du défaut de réparation en moins de 48 heures, sans passer par une étape de mise en culture, nous ont conduits à proposer ce test pour le diagnostic prénatal du xeroderma pigmentosum et de la trichothiodystrophie lors de grossesses à risque. Le diagnostic génotypique de ces maladies qui sont sous le contrôle de plusieurs gènes (sept gènes distincts pour la forme classique de xeroderma pigmentosum, trois gènes distincts pour les cas photosensibles de trichothiodystrophie) est encore laborieux et requiert une étude familiale complète permettant l'identification de la mutation en cause. Un test phénotypique simple et rapide, tel que le test des comètes, représente donc un outil important pour le conseil génétique donné à des familles éprouvées par ces pathologies associées à une faible espérance de vie. L'analyse de la réponse de cellules amniotiques ou trophoblastiques lors de deux grossesses à risque de xeroderma pigmentosum et d'une grossesse à risque de trichothiodystrophie, en comparaison avec la réponse des fibroblastes parentaux et du cas index de la famille, nous a permis de valider le test des comètes par rapport à la technique de référence de mesure de la synthèse non programmée d'ADN (*unscheduled DNA synthesis* - UDS), pratiquée en parallèle. Le test des comètes raccourcit de 3-4 semaines le délai d'obtention du diagnostic [2].

L'analyse sélective de la production et de la disparition de lésions de l'ADN distinctes des cassures de brin ou des sites alcalilabiles (convertis en cassures de brin d'ADN en milieu alcalin) est rendue possible par l'utilisation d'enzymes de réparation purifiées qui vont spécifiquement cliver le brin d'ADN au site lésionnel. Cette approche récemment développée [10, 11] augmente la spécificité et la sensibilité du test.

SENSIBILITE INDIVIDUELLE AUX RADIATIONS IONISANTES: ANALYSE PAR LE TEST DES COMÈTES DES CAPACITÉS CELLULAIRES DE RÉPARATION DES CASSURES DE BRIN D'ADN

Les radiations ionisantes produisent d'emblée des ruptures de brin d'ADN. Les dommages induits dans l'ADN sont donc mesurables par le test des comètes après exposition des cellules aux radiations ionisantes. De plus, on peut examiner la cinétique de disparition des dommages témoignant de l'efficacité de réparation de ces lésions par les cellules.

Deux conditions expérimentales distinctes sont utilisées par analogie avec les techniques de référence de quantification des cassures de brin d'ADN, telles que la sédimentation en gradient de sucrose, l'éluion sur filtre, l'électrophorèse en champ pulsé. au cours desquelles sont générés des fragments d'ADN permettant une mesure du taux de cassures en fonction de la taille des fragments [41].

- les conditions alcalines, d'une part. Après un temps de déroulement en tampon alcalin, la migration électrophorétique est réalisée à pH 12,5 ou à pH 13. L'ensemble des cassures de brin d'ADN, cassures simple-brin cassures double-brin, et les sites alcalilabiles (en particulier les sites apuriques et apyrimidiques AP) sont révélés. Parmi ces cassures, certaines sont liées aux processus enzymatiques de réparation par excision de bases. Le rapport quantitatif des différents types de dommages induits (pour 1 Gy: 1 000 cassures simple-brin, 40 cassures double-brin, 200--300 sites alcalilabiles sont formés; [30, 39]) suggère que ces conditions détectent principalement des anomalies d'induction, puis de réparation en fonction du temps des cassures simple-brin. Elles permettent l'étude de doses aussi faibles que 0,10 Gy;
- les conditions neutres, d'autre part, qui sont sélectives des cassures double brin de l'ADN, requièrent cependant l'utilisation de doses élevées, en général supérieures à 20 Gy.

Le type de lésions révélées par ces deux conditions, alcalines ou neutres, n'est cependant pas établi, comme le soulignent Collins et al [10]. En effet, ce test permet une mesure indirecte des cassures de brins d'ADN, liée à leur conséquence sur la molécule d'ADN en termes de relaxation. L'existence de fragments d'ADN, séparés de la structure nucléoïde, est discutée [10,22,26] et les cassures simple-brin pourraient participer à la relaxation de la molécule en conditions neutres.

Étude des mutants cellulaires radiosensibles de rongeurs

Parmi les lignées cellulaires de mutants de rongeurs, certaines sont caractérisées par une hypersensibilité aux radiations ionisantes associée à un défaut de réparation des cassures de brin d'ADN démontré à l'aide de techniques de référence, telles que la sédimentation en gradient de sucrose, l'élution alcaline ou neutre et l'électrophorèse en champ pulsé. Ces mutants ont permis, par complémentation fonctionnelle l'isolement de gènes humains directement impliqués dans la réparation des lésions induites dans l'ADN par les radiations ionisantes. Ils fournissent donc un modèle expérimental privilégié pour la validation du test des comètes comme technique d'identification d'un défaut des capacités cellulaires de réparation de ces dommages.

Le défaut de réparation des cassures simple-brin, présenté par la lignée murine EM9 dérivée des cellules parentales AA8 et dont le défaut est complétement par le gène humain XRCC1, est retrouvé par le test des comètes en conditions alcalines [29]. Cette technique permet donc l'analyse de l'efficacité de réparation par excision de bases.

Le défaut de réparation des cassures double-brin, présenté par les mutants radiosensibles xrs-6 (complémenté par le gène XRCC5 qui code pour la sous-unité Ku80 de la protéine kinase ADN dépendante DNA-PK) est quant à lui retrouvé par le test des comètes en conditions neutres et requiert l'exposition à des doses de 40 Gy [32]. Le phénotype déficient pour la réparation des cassures double-brin d'un autre mutant V3 appartenant au groupe de complémentation XRCC7 corrigé par le gène codant pour la sous-unité catalytique de la DNA-PK, DNA-PKcs, est également détecté par le test des comètes en conditions neutres [19]. Le complexe protéique DNA-PK participe à la réparation, par recombinaison non homologue, des cassures double-brin de l'ADN induites par les radiations ionisantes. Il est impliqué en particulier dans la recombinaison V(D)J site-spécifique.

Application du test des comètes à des lignées cellulaires humaines radiosensibles

Les syndromes génétiques humains pour lesquels une hypersensibilité aux radiations ionisantes a été reconnue sont pour le moment exceptionnels.

L'ataxia télangiectasie représente la principale pathologie, transmise selon un mode autosomique récessif, pour laquelle une radiosensibilité majeure a été révélée *in vivo* par l'observation de graves conséquences lors d'expositions aux doses thérapeutiques usuelles pour un cancer. Ce phénotype hypersensible est également largement documenté *in vitro* en termes de survie clonogénique. Le clonage récent du gène ATM et l'appartenance du produit du gène à la superfamille des P13-kinases à laquelle appartient également la DNA-PKcs, devraient permettre de progresser rapidement dans la compréhension du mécanisme, encore inconnu à ce jour, de cette radiosensibilité.

Le produit du gène ATM pourrait être impliqué dans la transduction du signal génotoxique constitué par les cassures de brin d'ADN radioinduites et/ou jouer un rôle direct dans la réparation des dommages. Deux équipes ont appliqué le test des comètes à l'étude quantitative de la réparation des cassures de brin d'ADN radioinduites dans des lignées cellulaires AT. La cinétique de réparation, explorée par le test des comètes alcalin dans des lignées lymphoblastiques AT, EBV transformées [20] et par le test des comètes neutre dans des fibroblastes AT [38] s'est avérée similaire à celle des contrôles normaux. Le test des comètes ne détecte donc pas, dans les conditions expérimentales rapportées par ces auteurs, de défaut quantitatif de restauration de la continuité des brins d'ADN après exposition aux radiations ionisantes de cellules AT.

La lignée fibroblastique 46BR a été établie à partir d'un cas unique présentant l'association d'un syndrome dysimmunitaire à un retard de croissance, une hypersensibilité aux ultraviolets et au développement d'un lymphome [40]. Ces fibroblastes sont sensibles *in vitro* à un large spectre d'agents génotoxiques dont les radiations ionisantes et les ultraviolets. Ce syndrome clinique a pu être rapporté à la transmission par chacun des parents d'une mutation distincte sur les deux allèles de la DNA ligase I. L'analyse par le test des comètes de la réponse fibroblastique à divers agents génotoxiques réparés par des voies distinctes a permis de préciser le rôle de cette DNA ligase I [28]. Après exposition aux radiations ionisantes, la réponse est la même dans la lignée 46BR que dans une lignée de fibroblastes normaux. Ces résultats suggèrent que cette ligase humaine ne soit pas impliquée dans la réparation par excision de base, mise en jeu lors de la présence de cassures de brin d'ADN induites par les radiations ionisantes.

Application du test des comètes à l'étude de lignées embryonnaires de souris déficientes pour le gène Brca2

La création d'une souche de souris mutée dans l'homologue murin du gène de prédisposition au cancer du sein Brca2 et produisant une protéine partiellement fonctionnelle a permis l'étude des capacités de réparation des cassures double-brin radioinduites de l'ADN dans des fibroblastes embryonnaires Brca2^{-/-}, à l'aide du test des comètes en conditions neutres [12]. Une interaction fonctionnelle du produit du gène Brca2 avec le produit du gène hRAD51 impliqué dans la réparation par recombinaison homologe des cassures double-brin de l'ADN ayant été observée, un défaut de réparation pouvait être suspecté dans le cas d'homozygotes Brca2^{-/-} [33]. Celui-ci est clairement détecté par le test des comètes neutres 2 heures après exposition à une dose de 40 Gy. Les fibroblastes embryonnaires hétérozygotes Brca2^{+/-} ont un phénotype normal.

Application du test des comètes à l'étude de la réponse des lymphocytes non stimulés

La faible quantité de cellules requises pour le test des comètes permet d'envisager l'étude de la réparation des radiolésions de l'ADN directement à partir de prélèvements chez les individus dès lors qu'une suspension de cellules viables peut être obtenue. Les lymphocytes isolés du sang périphérique constituent donc un matériel cellulaire privilégié. Les études de la réponse lymphocytaire aux radiations ionisantes ou à d'autres agents génotoxiques de groupes d'individus ont été menées en conditions alcalines, l'application des conditions neutres à ce type de matériel cellulaire semble en effet délicate. L'état physiologique de l'individu doit être pris en compte lorsqu'on envisage une étude de la réparation lymphocytaire. En effet, une augmentation du taux de base de cassures de brin d'ADN, détectée par le test des comètes alcalin, a été rapportée en cas d'infection [5], de malnutrition ou de jeûne [5,16]. Cette augmentation paraît corrigée si le prélèvement sanguin est réalisé après un petit-déjeuner et/ou la prise de vitamine C. Un effort physique intense, au-delà du seuil anaérobie de l'individu, augmente également la migration électrophorétique [18], de même que le tabagisme [6]. La validation du test des comètes alcalin pour le biomonitoring de populations exposées à divers agents génotoxiques est en cours [11,36].

À ce jour, peu d'études ont examiné le rôle des capacités individuelles de réparation de l'ADN dans la physiopathologie de maladies humaines ou dans le développement de complications observées chez certains individus après exposition aux radiations, en particulier après des doses thérapeutiques délivrées pour le traitement de cancers.

La cinétique de réparation de lymphocytes de donneurs normaux explorée après une dose modérée (2 Gy) avec le test des comètes alcalin indique que la majorité des dommages sont réparés dès 15 minutes. Une seconde phase de cinétique plus lente aboutit à une réparation complète 2 heures après l'exposition [35]. Cet auteur rapporte l'existence d'une fraction, croissante avec l'âge, de lymphocytes présentant un taux résiduel élevé de cassures [34] et souligne l'intérêt d'une analyse de la réponse de chaque cellule séparément; le taux moyen de cassures au sein de la population cellulaire étudiée n'était en effet pas modifié.

Mc Curdy et al [25] ont analysé la réparation aux radiations ionisantes de lymphocytes de patients atteints de collagénose. La radiosensibilité clinique des malades atteints en particulier de lupus érythémateux aigu disséminé, de polyarthrite juvénile ou de sclérodermie, reste discutée [27]. Le taux de dommages résiduels, 30 minutes après 2 Gy, s'est avéré significativement plus élevé dans ces trois groupes de patients (respectivement 24, 15 et deux cas). En comparaison, les lymphocytes de quatre cas de dermatomyosite répondent normalement à l'irradiation.

Nous avons examiné l'hypothèse d'un défaut des capacités individuelles de réparation des lésions radioinduites de l'ADN comme facteur prédisposant au développement de tumeurs secondaires de la thyroïde [24]. Cet organe est particulièrement sensible à l'effet carcinogène des radiations ionisantes, après exposition dans l'enfance [31,37]. L'identification de paramètres individuels de susceptibilité pourrait amener à adapter la prise en charge des enfants à risque en oncologie pédiatrique. La comparaison de la réponse lymphocytaire de 13 cas de tumeurs de la thyroïde développées en moyenne 16 ans après radiothérapie dans l'enfance, à une irradiation *in vitro* à des doses de 2 et 5 Gy a permis de mettre en évidence un taux résiduel de dommages de l'ADN supérieur à celui des donneurs sains dans 85 % des cas. Les résultats obtenus avec le test des comètes alcalin, dans cette étude préliminaire, suggèrent qu'un sous-groupe, parmi ces patients, présente un défaut partiel de l'efficacité de réparation des cassures radio-induites (le l'ADN. Ce

défaut, sources d'instabilité génétique, pourrait être un facteur de prédisposition à la tumorigenèse thyroïdienne radio-induite. En regard des conséquences possibles en radiothérapie, une étude approfondie du défaut de réparation en cause chez ces patients et dans leur famille doit être menée.

CONCLUSION

Le test des comètes, ou électrophorèse de cellules isolées en gel d'agarose, permet, en conditions alcalines, l'étude des voies de réparation par excision: réparation par excision de nucléotides (NER) et réparation par excision de bases (BER), mises en jeu après induction de dommages de l'ADN respectivement par les ultraviolets et par les radiations ionisantes pour restaurer l'intégrité du génome. Réalisé en conditions neutres, le test des comètes paraît détecter principalement les cassures double-brin de l'ADN induites par les radiations ionisantes.

Son aptitude à détecter un phénotype déficient pour la réparation en termes de cinétique ou de taux résiduel de dommages après expositions aux radiations ultraviolettes ou aux radiations ionisantes a été validée par rapport aux techniques de référence de mesure de synthèse d'ADN non programmée (UDS) ou de détection des cassures de brin d'ADN. Ses avantages pratiques permettent de poser la question d'un rôle de défauts quantitatifs de réparation dans la variabilité clinique de la radiosensibilité observée parmi les individus en termes d'induction de cancer ou de réaction tissulaire sévère. Ce test pourrait constituer une aide au diagnostic du risque individuel associé à l'exposition thérapeutique aux radiations ionisantes et permettre d'optimiser les modalités de surveillance et de traitement de nos patients. Dans le domaine de la radioprotection, il pourrait également contribuer à la prise en compte de paramètres individuels dans des groupes soumis à un risque d'exposition.

Remerciements

Je voudrais remercier le docteur E Moustacchi pour m'avoir accueillie dans son laboratoire et pour ses nombreux conseils qui ont permis le développement de cette thématique, M C Roulin pour sa précieuse aide technique et Mme D Chardonnières pour la mise en forme du manuscrit. Mes remerciements vont également au professeur JM Cosset pour son soutien constant à ce travail. Cette recherche a été rendue possible grâce au soutien de la Ligue nationale pour la lutte contre le cancer et de l'Association pour la recherche sur le cancer.

RÉFÉRENCES

- 1 Alapetite C, Wachter T, Sage E, Moustacchi E. Use of the alkaline comet assay to detect DNA repair deficiencies in human fibroblasts exposed to UVC, UVB, UVA and γ rays. *Int J Radiat Biol* 1996; 69: 359-69
- 2 Alapetite C, Benoit A, Moustacchi E, Sarasin A. The Comet assay as a repair test for prenatal diagnosis of xeroderma pigmentosum and trichothiodystrophy. *J Invest Dermatol* 1997 ; 108 : 154-9
- 3 Arlett CF, Lowe JE, Harcourt SA, Waugh APW, Cole J, Roza L et al. Hypersensitivity of human lymphocytes to UV-B and solar irradiation. *Cancer Res* 1993 ; 53 : 609-14
- 4 Bebb G, Glickman B, Gelmon K, Gatti R. AT risk for breast cancer. *Lancet* 1997; 349: 1784-5

- 5 Betancourt M, Ortiz R, Gonzalez C, Pérez P, Cortés L, Rodriguez L, et al. Assessment of DNA damage in leukocytes from infected and malnourished children by single cell gel electrophoresis/comet assay. *Mutation Res* 1995 ; 331 : 65-77
- 6 Betti C, Davini T, Giannessi L, Loprieno N, Barale R. Comparative studies by comet test and SCE analysis in human lymphocytes from 200 healthy subjects. *Mutation Res* 1995 , 343 : 201-7
- 7 Bishop T, Hopper J. AT-tributable risks? *Nature Genet* 1997 ; 15: 226
- 8 Bootsma D, Weeda G, Vermeulen W, Van Vuuren H, Troelstra C, Van der Spek P et al. Nucleotide excision repair syndromes: molecular basis and clinical symptoms. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1995 ; 347: 75-81
- 9 Cleaver JE. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. *Nature* 1968 ; 218: 652-6
- 10 Collins AR, Dobson VL, Dusinska M, Kennedy G, Stetina R. The comet assay: what can it really tell us? *Mutation Res* 1997 ; 375 183-93
- 11 Collins A, Dusinska M, Franklin M, Somorovska M, Petrovska H, Duthie S. Comet assay in human biomonitoring studies: reliability, validation and applications. *Env Mol Mutagenesis* 1997 ; 30: 139-46
- 12 Connor F, Bertwistle D, Mee PJ, Ross GM, Swift S, Grigorieva E. Tumorigenesis and a DNA repair defect in mice with a truncating Brca2 mutation. *Nature Genet* 1997 ; 17 : 423-30
- 13 Fairbairn DW, Olive PL, O'Neill KL. The comet assay: a comprehensive review. *Mutation Res* 1995 ; 339: 37-59
- 14 Foray N, Priestley A, Alsbeih G, Badie C, Capulas EP, Arlett CF et al. Hypersensitivity of ataxia telangiectasia fibroblasts to ionizing radiation is associated with a repair deficiency of DNA double-strand breaks. *Int J Radiat Biol* 1997 ; 72: 271-83
- 15 Green MHL, Lowe JE, Harcourt SA, Akinluyi P, Rowe T, Cole J et al. UV-C sensitivity of unstimulated and stimulated human lymphocytes from normal and xeroderma pigmentosum donors in the comet assay: a potential diagnostic technique. *Mutation Res* 1992 273 : 137-44
- 16 Green MHL, Lowe JE, Waugh AP, Aldridge KE, Cole J, Arlett CF. Effect of diet and vitamin C on DNA strand breakage in freshly-isolated human white blood cells. *Mutation Res* 1994; 316: 91-102
- 18 Hartmann A, Plappert U, Raddatz K, Grünert-Fuchs M, Speit G. Does physical activity induce DNA damage? *Mutagenesis* 1994 9: 269-72
- 19 Hu Q, Hill RP. Radiosensitivity, apoptosis and repair of DNA double-strand breaks in radiation-sensitive Chinese hamster ovary cell mutants treated at different dose rates. *Radiation Res* 1996 146: 636-45
- 20 Humar B, Müller H, Scott RJ. Elevated frequency of p53-independent apoptosis after irradiation increases levels of DNA breaks in ataxia telangiectasia lymphoblasts. *Int J Radiat Biol* 1997 ; 72 : 257-69
- 21 Jorgensen TJ, Shiloh Y. The ATM gene and the radiobiology of ataxia telangiectasia. *Int J Radiat Biol* 1996 ; 69 : 527-37
- 22 Klaude M, Eriksson S, Nygren J, Ahnström G. The comet assay: mechanisms and technical considerations. *Mutation Res* 1996 ; 363 : 89-96
- 23 Kysela BP, Lohrer H, Arrand JE. Defects in the kinetics of the repair of DNA double-strand breaks and inhibition of DNA synthesis in the ataxia telangiectasia AT5BI-VA cell line: comparison to a corrected hybrid, atxhc. *Radiation Res* 1995 ; 144 : 276-81

- 24 Leprat F, Alapetite C, Rosselli F, Ridet A, Schlumberger M, Sarasin A et al. Impaired DNA repair as assessed by the "comet" assay in patients with thyroid tumors after a history of radiation therapy: a preliminary study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998 ; 40: 1019-26
- 25 McCurdy D, Tai LQ, Frias S, Wang Z. Delayed repair of DNA damage by ionizing radiation in cells from patients with juvenile systemic lupus erythematosus and Rheumatoid arthritis. *Radiation Res* 1997 ; 147 : 48-54
- 26 McKelvey-Martin VJ, Green MHL, Schmezer P, Pool-Zobel BL, De Méo MP, A Collins. The single cell gel electrophoresis assay (comet assay): a european review. *Mutation Res* 1993 ; 288: 47-63
- 27 Morris MM, Powell SN. Irradiation in the setting of collagen vascular disease: acute and late complications. *J Clin Oncol* 1997 15 : 2728-35
- 28 Nocentini S. Comet assay analysis of repair of DNA strand breaks in normal and deficient human cells exposed to radiations and chemicals. Evidence for a repair pathway specificity of DNA ligation. *Radiation Res* 1995 ; 144: 170-80
- 29 Noncentini S. Induction and rejoining of DNA single- and double-strand breaks in normal and DNA ligase deficient cells. *Mutation Res* 1997; 379: S64
- 30 Powell S, McMillan TJ. DNA damage and repair following treatment with ionizing radiation. *Radiother Oncol* 1990; 19: 95-108
- 31 Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiation Res* 1995 ; 141 : 259-77
- 32 Ross GM, Eady JI, Mithal NP, Bush C, Steel GG, Jeggo PA, McMillan TJ. DNA strand break rejoining defect in xrs-6 is complemented by transfection with the human Ku80 gene. *Cancer Res* 1995 ; 55 : 1235-8
- 33 Sharan SK, Morimatsu M, Albrecht U, Lim DS, Regel E, Dinh C. Embryonic lethality and radiation hypersensitivity mediated by Rad51 in mice lacking Brca2. *Nature* 1997 ; 386: 804-10
- 34 Singh NP, Danner DB, Tice RR, Brant L, Schneider EL. DNA damage and repair with age in individual human lymphocytes. *Mutation Res* 1990 ; 237 : 123-30
- 35 Singh NP, McCoy MT, Tice RR, Schneider EL. A simple technique for quantification of low levels of DNA damage in individual cells. *Exp Cell Res* 1998 ; 175 : 184-91
- 36 Sram RJ, Podrazilova K, Dejmek J, Mrackova G, Pilcik T. Single cell gel electrophoresis assay: sensitivity of peripheral white blood cells in human population studies. *Mutagenesis* 1998 ; 13 : 99-103
- 37 Tucker MA, Morris-Jones PH, Boice JD, Robinson LL, Stone BJ, Stowall M et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. *Cancer Res* 1991 ; 51 : 2885-8
- 38 Ward AJ, Olive PL, Burr AH, Rosin MP. Response of fibroblasts cultures from ataxia telangiectasia patients to reactive oxygen species generated during inflammatory reactions. *Env Mol Mutagenesis* 1994; 24: 103-11
- 39 Ward JF. DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells: identities, mechanisms of formation and reparability. *Prog Nucleic Acids Res Mol Biol* 1988; 35: 95-124
- 40 Webster ADB, Barnes DE, Arlett CF, Lehmann AR, Lindahl T. Growth retardation and immunodeficiency in a patient with mutations in the DNA ligase I gene. *Lancet* 1992 ; 339: 1508-9

- 41 Whitaker SJ, Powell SN, McMillan TJ. Molecular assays of radiation-induced DNA damage. *Eur J Cancer* 1991 ; 27: 922-8

Summary

Individual sensitivity to radiations and DNA repair proficiency: the comet assay contribution.

Some rare hereditary syndromes demonstrate high cancer risk and hypersensitivity in response to exposures to agents such as ultraviolet or ionising radiation, and are characterised by a defective processing of DNA damage. They highlight the importance of the individual capacity of restoring the genomic integrity in the individual risk associated to exposures. The comet assay, a simple technique that detects DNA strand breaks, requires few cells and allows examination of DNA repair capacities in established cell lines, in blood samples or biopsies. The assay has been validated on cellular systems with known repair defects such as xeroderma pigmentosum defective in nucleotide excision repair, on mutant rodent cell lines defective in DNA single strand break rejoining (XRCC1) (alkaline version) or DNA double strand breaks rejoining (XRCC5/Ku80 and XRCC7/DNAPKcs) (neutral conditions). This assay does not allow to distinguish a defective phenotype in ataxia telangiectasia cells. It shows in homozygous mouse embryo fibroblasts *Brca2*^{-/-} an impaired DNA double strand break rejoining. Simplicity, rapidity and sensitivity of the alkaline comet assay allow to examine the response of lymphocytes. It has been applied to the analyses of the role of DNA repair in the pathogenesis of collagen diseases, and the involvement of individual DNA repair proficiency in the thyroid tumorigenesis induced in some patients after therapeutic irradiation at childhood has been questioned. Preliminary results of these studies suggest that this type of approach could help for adapting treatment modalities and surveillance in subgroups of patients defective in DNA repair process. It could also have some incidence in the radioprotection field. © 1998 Elsevier, Paris

comet assay / DNA repair / photosensitivity / radiosensitivity

Samenvatting

Individuele stralingsgevoeligheid en herstel van het DNA: bijdrage van de comeetest

De zeldzame erfelijke syndromen die een uitgesproken aanleg voor kanker koppelen met een overgevoeligheid voor de blootstelling aan genotoxische stoffen zoals ultraviolet en ioniserende straling worden gekenmerkt door foutieve herstelmechanismen op het niveau van het DNA. Zij tonen het belang aan van het individuele vermogen tot herstel van de genomische integriteit bij de bepaling van het individuele risico verbonden met de blootstelling aan deze agentia. De comeetest, een eenvoudige techniek voor het detecteren van DNA breuken, vereist slechts enkele cellen en laat toe de herstelcapaciteit van het DNA voor gekende cellijnen in bloedstalen en bioties te onderzoeken. De test werd gevalideerd bij cellulaire systemen met gekende foutieve herstelmechanismen, bijvoorbeeld voor de excisie van nucleotiden (xeroderma pigmentosum), of

voor het herstel van enkelvoudige DNA breuken (XRCC1) in basische omstandigheden, of van dubbele DNA breuken (XRCC5/Ku80 en XRCC7/DNAPKcs) in neutrale omstandigheden. Deze test laat niet toe cellen met het defectieve fenotype ataxia telangiectasia te identificeren. In homozygote fibroblasten van muis embryo's *Brca2*^{-/-} toont de techniek de foutieve herstelling van dubbele DNA breuken aan. De eenvoud, snelheid en gevoeligheid van de test in basische omstandigheden laten onderzoek naar de respons van lymfocieten toe. De test werd toegepast bij onderzoek naar de rol van DNA herstel bij het ontstaan van collageen ziekten, en heeft toegelaten de invloed van de individuele DNA herstelcapaciteit te bepalen bij het ontstaan van schildklierkanker bij sommige patiënten na therapeutische bestraling tijdens hun jeugd. De voorlopige resultaten van deze studies suggereren dat deze benadering nuttig kan zijn voor het aanpassen van de behandelings- en toezichtsmodaliteiten bij de bestrijding van kanker voor subgroepen van patiënten met defecte DNA herstelmechanismen. Dit zou eveneens een weerslag kunnen hebben op vlak van de stralingsbescherming. © 1998 Elsevier, Parijs

**LA SUSCEPTIBILITE INDIVIDUELLE ET LA PREVENTION
DES MALADIES PROFESSIONNELLES ***

Dr. Karel Van Damme et Dr. Ludwine Casteleyn.

Centrum voor menselijke Erfelijkheid, K.U. Leuven
Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium
Tel 32 16 34 59 03 / 32 16 65 66 50 - Fax 32 16 65 08 25

* Reproduit de «Médecine du Travail & Ergonomie, Vol.XXXIV, N°1, 1997
Arbeidsgezondheidszorg & Ergonomie, band XXXIV, N° 1, 1997 »

Résumé

Cet article est basé sur les résultats d'une étude sur les aspects éthiques, sociaux et scientifiques; liés à l'application du dépistage et du monitoring génétiques dans une approche européenne de protection de la santé et de la sécurité au travail.

Il s'agit d'une action concertée européenne dans le cadre d'un programme de recherche Biomédicale et Santé de la Commission des Communautés européennes (Biomed Contrat n° BMH6-CT92-1213), coordonnée par les auteurs au Centrum voor Menselijke Erfelijkheid de la KUL.

1. INTRODUCTION

Les maladies professionnelles sont issues d'une exposition à des facteurs nocifs, comme des agents biologiques, physiques ou chimiques, qui dépasse la capacité qu'a l'individu de neutraliser l'action de l'agent. Le corps humain fait face à ces défis en utilisant une série de mécanismes de défense comme des systèmes enzymatiques de détoxification ou des enzymes de réparation de l'ADN dans le cas des agents chimiques toxiques ou cancérigènes. La capacité de ces systèmes de défense est très différente d'un individu à l'autre; elle est partiellement conditionnée par la constitution génétique. Les personnes ayant une capacité de défense plus faible auront un risque plus élevé lors d'expositions à des substances dangereuses comparées à celles qui ont une capacité de défense supérieure.

L'introduction des nouvelles technologies génétiques amènera de nouvelles possibilités d'identifier non seulement des personnes plus sensibles à une maladie professionnelle dans une population apparemment en bonne santé et sans le moindre symptôme de maladie, mais également la possibilité d'identifier des personnes plus susceptibles de développer certaines maladies non professionnelles.

Dans le cadre de la polémique actuelle sur l'acceptabilité des tests, ceci devrait nous inciter à reconsidérer et à débattre ouvertement non seulement des problèmes éthiques et sociaux liés à l'exclusion éventuelle de candidats suite à un test à l'embauche, mais également les aspects scientifiques: il y a tendance à se laisser entraîner par le débat sur les aspects socio-éthiques des pratiques et perdre de vue l'aspect révélateur qui devrait être sujet à une évaluation très critique, préalable à toute autre considération.

A condition qu'ils soient révélateurs, des test d'aptitude physique à l'embauche pourraient avoir leur place dans n'importe quelle approche de la santé au travail: même dans une situation où l'on a fait le maximum pour améliorer les conditions de travail, il est invraisemblable que l'on parvienne à éliminer tout risque excessif pour certains individus très susceptibles. L'interdiction de l'accès de certains groupes de la population à certaines conditions de travail n'est par ailleurs pas une approche nouvelle. Dans l'histoire de la Santé et la Sécurité au travail, des règles ont été adoptées envisageant de limiter le travail des enfants, des femmes et des travailleurs âgés; ce sont des groupes de personnes qui peuvent en effet être considérés comme ayant une capacité de travail différente ou qui courent un risque particulier ou excessif. Les femmes sont souvent considérées comme étant à risque accru quand elles sont exposées à certaines substances dangereuses, soit par des facteurs constitutionnels, soit par la probabilité de risque de conséquences négatives pour leur progéniture. La loi sur la protection de la maternité est en partie basée sur de telles données.

Il y a lieu alors de faire une distinction entre différentes raisons possibles d'exclusion:

- on pourrait exclure certains travailleurs à cause de leur état de santé actuel qui ne leur permet pas d'exécuter leur travail sans nuire à leur santé ou à leur sécurité ;
- on pourrait procéder à la pratique d'exclusion pour des raisons de prédisposition à un problème de santé particulier, professionnel ou même non-professionnel. Dans la plupart des cas, il s'agit alors d'une probabilité que des problèmes puissent un jour se manifester; cela ne reste qu'une probabilité dépendant en partie de facteurs inconnus.
- ou on pourrait exclure des travailleurs en envisageant la protection d'une tierce personne comme c'est le cas dans la sélection des personnes chargées d'un poste de sécurité. ou dans la protection de la maternité.

La question qui s'impose est de savoir à partir de quand les pratiques de protection risquent de se transformer en pratiques de discrimination injuste ou injustifiable.

2. DU CLINIQUE AU GENETIQUE

Une étude dans une entreprise chimique a démontré que parmi 92 travailleurs, exposés au benzidine et souffrant d'un cancer de la vessie, 75 travailleurs (81.5%) étaient des phénotypes acétylateurs faibles, ce qui veut dire que leur capacité à métaboliser certains produits toxiques est du type lent. La substance toxique reste donc plus longtemps dans le corps et peut y exercer son action toxique. Parmi la population de référence, le pourcentage d'acétylateurs faibles est un peu plus de 50 % (Cartwright et coll., 1982). La comparaison entre deux groupes de travailleurs

respectivement des acétylateurs forts (ou rapides) et faibles (ou lents) exposés à des niveaux comparables d'aniline, a révélé qu'une méthémoglobinémie dépassant les 30% n'était présente que parmi les acétylateurs faibles (communication par le Dr Miksche). Ces exemples assez connus liés à un polymorphisme génétique nous expliquent les origines de la tentation d'utiliser des tests génétiques pour faire la distinction entre des travailleurs "plus sensibles" ou "moins sensibles".

L'introduction de nouvelles technologies dans le domaine de la génétique semble avoir provoqué une cascade de données nouvelles sur nos prédispositions héréditaires à certaines maladies ou même à certaines caractéristiques de comportement, si l'on en croit certaines interprétations. On peut penser que les progrès rapides dans l'analyse du génome humain, associés aux avancées des techniques de la génétique moléculaire, permettront une meilleure identification chez les sujets bien-portants et asymptomatiques des gènes innés pertinents de susceptibilité à de nombreuses maladies. Un exemple récent est la découverte des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité qui semblent augmenter la susceptibilité aux affections pulmonaires chroniques après une exposition au béryllium (Richeldi et coll., 1993).

A noter que le fait qu'il s'agit de facteurs génétiques semble assez souvent provoquer une connotation de déterminisme, ce qui constitue une erreur de la pensée. La tentation d'interpréter les données obtenues d'une façon déterministe et d'utiliser des tests basés sur des corrélations statistiques en vue d'une sélection est encore plus forte lorsqu'une étude cas-contrôle démontre une forte corrélation statistique entre un trait génétique particulier et une maladie. Cependant, une étude cas-contrôle laisse par définition une question sans réponse: dans le cas des acétylateurs rapides ou lents, par exemple, quel est le pourcentage des ci-nommés acétylateurs lents présentant des symptômes ? Cette question en amène une autre : pourquoi certains acétylateurs lents présentent-ils des symptômes et d'autres pas tandis qu'une partie des acétylateurs rapides présentent eux des symptômes ? Les réponses pourraient se trouver dans des hypothèses tenant compte d'autres facteurs comme les niveaux d'exposition, la dose absorbée, la présence d'autres expositions affectant la dose absorbée ou l'effet, ainsi que de tous facteurs influençant la dose absorbée ou l'effet d'une manière directe ou indirecte. Les concepts 'slow acetylator' (acétylateur lent) et 'fast acetylator' (acétylateur rapide) sont des abstractions simplifiées de la pensée humaine. Ils peuvent être des outils très utiles pour la formulation d'hypothèses de travail en recherche scientifique. Nous devons toutefois être attentifs au fait que la réalité est beaucoup plus complexe; la vitesse ou la capacité d'acétylation résulte probablement de la combinaison d'une série de facteurs génétiquement conditionnés, et influencés par l'environnement.

3. SUSCEPTIBILITÉ INDIVIDUELLE

Si chacun est plus ou moins sensible aux effets nocifs des agents chimiques et physiques, des individus travaillant dans des conditions identiques peuvent présenter des variations interindividuelles dans l'intensité des effets après une exposition à une certaine concentration. C'est la relation exposition-effet. Les individus dits « plus sensible », "hypersensibles" ou "plus susceptibles" présentent un effet particulier, comme des aberrations chromosomiques, après une exposition à des niveaux relativement bas. De plus, l'effet chez un individu peut varier au cours du temps et à cause d'autres facteurs, conséquence d'une variation intra-individuelle. La relation exposition-réponse explique le nombre d'individus présentant une réponse particulière à des

niveaux d'exposition différents et traduit une variation interindividuelle dans tous les facteurs concernés. Donc, si chez un individu des différences de risques professionnels pour sa santé peuvent être imputées à des différences dans l'exposition aux risques professionnels, on peut aussi observer d'importantes différences au niveau de l'altération de la santé entre des travailleurs exposés de façon similaire à une même substance. Dans le cas d'une courbe dose-réponse bimodale claire, il est en principe plus que probable que l'on pourrait identifier le facteur (ou une combinaison de facteurs) permettant la distinction entre les personnes plus susceptibles de celles qui le sont moins.

Les causes sous-jacentes d'une telle variation de réponses entre des individus soumis à une exposition professionnelle identique impliquent des différences dans les facteurs environnementaux (exposition professionnelle et non-professionnelle présente ou passée), dans les facteurs biologiques (âge, sexe, maladies antérieures ou actuelles) ainsi que dans des facteurs liés au mode de vie (alimentation, consommation de tabac et d'alcool, stress). De tels facteurs sont appelés facteurs de susceptibilité "acquis". En plus, comme la constitution génétique de chaque individu est différente, la variation de réponse peut être influencée par différents facteurs héréditaires, qui peuvent par exemple influencer le taux de détoxification des substances pénétrant dans l'organisme. Ce sont les facteurs "innés" de susceptibilité. Les différences de susceptibilité entre individus sont la conséquence d'une interaction complexe entre facteurs de susceptibilité acquis et facteurs de susceptibilité innés. Les facteurs innés restant les mêmes, seuls les facteurs acquis peuvent expliquer les variations de réponse chez un même individu face à une exposition professionnelle identique. Un des exemples de synergie entre mode de vie et exposition professionnelle le plus connu est celui des travailleurs de l'amiante chez qui on observe une différence saisissante face au risque du cancer du poumon entre les fumeurs et les non-fumeurs; l'effet multiplicateur d'une exposition combinée (tabagisme et amiante) augmentant le risque de formation de cancers broncho-pulmonaires.

L'analyse des données d'une étude suédoise (Carsten et coll.. 1988), concentrée sur le risque relatif de développer un cancer du poumon pour différentes professions, peut apporter une meilleure compréhension de la relation entre exposition, susceptibilité et maladie.

Tableau 1. Ratios standardisés d'incidence (SIR) pour le cancer du poumon chez les suédois mâles nés de 1896 à 1930 et décédés de 1961 à 1979, classés par profession

Code	Profession	Nbre de cas	SIR	SIR Ajusté pour Les fumeurs	Intervalles de confiance à 95%
501	Mineurs et carriers	161	181	153**	113-209
753	Métallurgistes	177	161	146**	114-187
882	Débardeurs (dockers)	173	125	140*	108-183
751	Monteurs de machines et ajusteurs	163	148	133**	107-165
801	Imprimeurs	236	141	132*	106-165
633	Conducteurs de camions	1021	132	114**	103-125
883	Magasiniers	641	121	114*	101-130
401	Fermiers	912	44	70**	64-76
441	Forestiers	262	53	69**	59-81
836	Ouvriers de l'industrie du papier	7	75	67*	49-93
411	Ouvriers agricoles	180	45	61**	49-75
101	Employés d'administration	68	62	53**	38-75
053	Instituteurs	39	44	48**	31-76

* p<0.05

**p<0.01

Nous n'avons retenu des données originales que les catégories présentant une différence significative par rapport à la moyenne de la population suédoise, à laquelle on a attribué par convention la valeur 100. Le risque relatif a été corrigé pour la consommation de tabac, ce qui veut dire que les différents groupes professionnels ont été standardisés à cet égard et que le risque relatif de développer un cancer des poumons a été recalculé par profession.

Certaines catégories, comme celle des métallurgistes, révèlent un risque élevé significatif, jusqu'à trois fois supérieur à celui des instituteurs qui présentent un risque relatif nettement plus faible. Il n'y a aucune raison de croire que tous les gènes possibles liés à une susceptibilité génétique au cancer du poumon soient répartis de façon différente dans les différentes catégories professionnelles. Ces différences substantielles de risque face au cancer du poumon peuvent être 'attribuées' à la profession et non aux différences de susceptibilité génétique entre les catégories professionnelles. On peut donc supposer que sans exposition professionnelle et avec une consommation de tabac identique, les cas de cancer du poumon en Suède diminueraient dans des proportions considérables. On peut également déduire que les cas de cancer seront plus répandus parmi les fumeurs quelle que soit la catégorie professionnelle à laquelle ils appartiennent et que c'est parmi les fumeurs, métallurgistes ou instituteurs, que les cas de cancer apparaîtront en

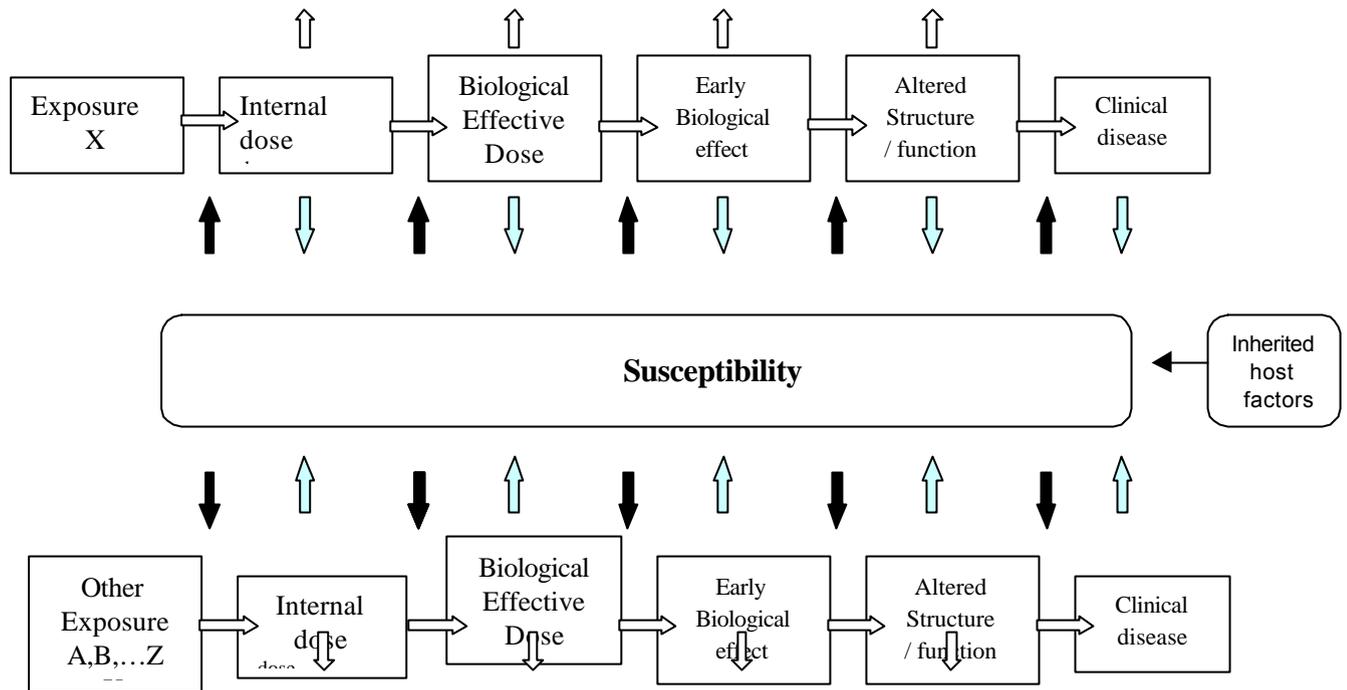
premier lieu. En supprimant le tabagisme, les cas de cancer diminueront encore fortement. Finalement, il se peut que parmi les fumeurs de chaque catégorie, les personnes porteuses des « mauvais » gènes présenteront le risque le plus élevé. Se pose alors la question de savoir si, dans les catégories professionnelles à risque, la sélection des candidats à un emploi porteurs des mauvais gènes pourrait elle aussi théoriquement influencer fortement la fréquence des cas du cancer du poumon. Il nous est difficile de répondre à cette question. Une étude de Nakachi sur la susceptibilité génétique à l'oat cell carcinome du poumon (Nakachi et coll, 1991 : Nakachi et coll, 1993) nous fournit un élément de réponse intéressant. Nakachi à découvert que l'écart de susceptibilité entre les porteurs de « mauvais » gènes et les porteurs de "bons" gènes diminue au fur et à mesure que le niveau d'exposition augmente.

Deux points ressortent clairement de ces exemples. En premier lieu, le risque de cancer peut fortement diminuer si on peut réduire ou éliminer toute exposition. En second lieu, être porteur d'un facteur de susceptibilité ne signifie pas automatiquement que l'on soit particulièrement susceptible. La susceptibilité est une phénomène complexe.

4. UN MODÈLE DE SUSCEPTIBILITÉ

Un modèle conceptuel a été proposé (Van Damme et coll., 1995) sur les interactions complexes entre exposition, susceptibilité innée et acquise et risque de maladie (Schéma 1). Ce modèle permet de situer dans la continuité des événements biologiques un marqueur particulier ainsi que la pratique de tests à l'embauche ou de surveillance liée à ce marqueur. En effet, chaque étape des événements dans l'organisme, suite à une exposition (de l'exposition à la dose interne ; de la dose interne à la dose biologique effective; de là, à l'effet biologique précoce, allant vers une altération structurelle ou fonctionnelle, pour éventuellement aboutir à une maladie) est influencée par de multiples facteurs de susceptibilité acquis et innés. A chaque étape, plusieurs gènes peuvent intervenir dans ce processus. Une faible capacité de réparation de l'ADN, par exemple, peut constituer l'un des l'acteurs interférant avec l'étape allant de la dose biologique effective à l'effet biologique précoce, en facilitant les aberrations chromosomiques après exposition à des substances cancérigènes. Ne serait-il pas logique d'exclure les travailleurs ayant une faible capacité de réparation de l'ADN?

SCHEMA 1



Illustrons la complexité du phénomène de susceptibilité par l'exemple de deux individus: l'un disposant d'une condition physique excellente et d'un système de réparation de l'ADN faible et l'autre avec une condition physique faible et un système de réparation de l'ADN fort. Suite à une exposition similaire par inhalation, l'individu ayant la meilleure condition physique aura une dose interne plus faible vu que cet individu doit faire beaucoup moins d'efforts pour effectuer le même travail. Ceci pourrait aboutir à une dose biologique effective bien plus basse et donc à un risque moins élevé, malgré une faible capacité de réparation de l'ADN.

Le modèle doit permettre de clarifier le pourquoi des grandes variations interindividuelles dans les réponses à l'agression toxique, variations qui ne sont qu'en partie déterminées par des facteurs génétiques. Il démontre aussi que plus un marqueur biologique est localisé loin sur la cascade biologique, plus de flèches, indiquant une interaction, sont incluses et plus il est probable que l'information obtenue sera prédictive pour le risque (relative) de maladie. Au contraire, plus le marqueur se situe en début de cascade, au moins d'interactions seront incluses; l'information alors obtenue éclairera plutôt le niveau d'exposition que le risque de maladie.

5. SUSCEPTIBILITÉ ET DÉPISTAGE DE LA SUSCEPTIBILITÉ: LE PIÈGE DU MALENTENDU.

En dehors de toute considération éthique ou sociale liée à l'exclusion éventuelle suite à un test à l'embauche, et en dehors également de toute considération concernant la pertinence du facteur testé pour la prévention d'une maladie, l'utilisation de tests de dépistage pour juger de l'aptitude des travailleurs nous amène inévitablement à nous poser des questions sur la valeur intrinsèque que l'on peut accorder au résultat de ces tests.

On pourrait regarder de plus près une des pratiques de dépistage plus ou moins commune et basée sur le dépistage d'un trait héréditaire, à savoir le dépistage des atopiques et leur exclusion de certains travaux. (Venables, 1996; Casteleyn, 1996). Des personnes atopiques ont une tendance familiale à réagir d'une façon hypersensible à des allergènes communs comme les poussières de maison et les pollens en présentant des symptômes comme le rhume des foins, l'asthme ou l'eczéma. Il est connu qu'ils ont un risque accru de développer des symptômes allergiques quand ils sont exposés à certaines substances dans le milieu professionnel. La corrélation n'est démontrée que pour l'exposition aux enzymes de détergents, dans les industries d'affinement du platine et pour la manipulation d'animaux de laboratoire. Pour les autres substances connues comme ayant un pouvoir sensibilisant, la corrélation n'est pas démontrée: les atopiques ne semblent pas être plus à risque que les non atopiques et il n'y a aucune raison de les exclure de ces postes de travail. Par contre, dans le cas où la corrélation est démontrée, on a tendance à croire que l'identification et l'exclusion des personnes atopiques permettrait d'éviter un grand nombre de maladies professionnelles.

Supposons, par exemple, (adapté de De Kort, 1993) que l'on veuille faire un examen d'embauche pour des techniciens d'un laboratoire d'animaux et que l'on ait décidé d'exclure les atopiques puisqu'ils ont un risque accru de développer un asthme allergique après exposition aux animaux. L'identification des atopiques se fera au moyen d'un test ayant une spécificité et une sensibilité de 90 %; ceci veut dire que ce test identifiera correctement 90% des atopiques et 90 % des non atopiques. Supposons aussi que 5 % des candidats (la population considérée ici) est atopique.

Tableau 2. Results for diagnosing atopic status with a sensitivity of 90 % and a specificity of 90 % in a population of 1000 in which the true prevalence is 5%

	True Atopic	True Non-atopic	Total
Considered atopic	45	95	140
Considered non atopic	5	855	860
Total	50	950	1000

Pour une population de 1000 personnes, il y aurait donc 50 personnes atopiques présentant un risque accru de développer des symptômes d'asthme si elles étaient en contact avec des animaux. Si ces 1000 personnes étaient testées, seulement 90% des 50 personnes atopiques, soit 45 personnes, seraient correctement identifiées comme atopiques et seulement 90 % des 950 personnes non atopiques, soit 855 personnes, seraient correctement identifiées comme non atopiques. Donc, 5 atopiques seraient identifiées comme non-atopiques et 95 non-atopiques le seraient comme atopiques. Ceci signifie que sur une population de 1000 personnes, 140 personnes seraient identifiées comme étant atopiques, avec 32 % seulement qui seraient correctement identifiées et 68% qui seraient incorrectement identifiées comme atopiques. On aurait donc 95 personnes sur 1000 personnes testées qui seraient exclues de ce travail sur base d'un résultat positif faux.

On peut calculer d'une façon très simple le nombre de cas d'asthme professionnel que l'on aurait évité en excluant les personnes testées comme atopiques. Si l'on suppose que les personnes

atopiques ont un risque trois fois supérieur par rapport aux non-atopiques de développer un asthme allergique après exposition aux animaux (RR=3) et si 10/100 (ou 9.5/95) personnes tombaient malades dans une population non-atopiques exposées aux animaux de laboratoire, on en trouverait 30/100 (ou 1.5/5) dans une population atopique.

Dans ce cas, on aurait 11 cas d'asthme dans une population non sélectionnée. Après exclusion des 5 % d'atopiques, il resterait encore 10 cas sur 100 travailleurs. L'exclusion des vrais atopiques pourrait donc réduire le nombre d'asthme professionnel au maximum à 9.1% (100:10). Mais comme la sensibilité du test n'est que de 90 %, il faut donc diminuer son "rendement" de 10 %; on trouverait alors 10.1 de cas dans la population sélectionnée (9.95 dans les vrais atopiques et 0.15 dans les faux non-atopiques). La réduction de cas d'asthme professionnel serait alors de 8.2 % seulement. Donc, pour identifier 1000 personnes testées négatives, on devra examiner 1163 (1000 x 1000/860) candidats et en exclure 163 parmi lesquels 110 seraient exclus sur base d'un résultat positif faux.

En conclusion, sous les prémisses spécifiques de cet exemple: sensibilité et spécificité, 90 %; fréquence des personnes atopiques dans la population, 5%: incidence de la maladie dans la population non sélectionnée, 10% ; risque relatif, 3 ; si on veut éviter sur 100 personnes 8.2 % des 10 cas d'asthme attendu, c-à-d 0.82 cas, on aura à exclure 16 personnes dont 11 personnes qui n'étaient pas atopiques, donc sans risque relatif accru réel.

6. LES TESTS GÉNÉTIQUES

Les tests génétiques recouvrent plusieurs types de tests qui peuvent concerner les gens de façon fort différente. Le grand public connaît les tests génétiques à travers le test prénatal qui détermine si un fœtus sera atteint par une maladie génétique spécifique, le screening du nouveau né et le test appelé "carrier testing" qui détermine si un sujet bien portant est porteur d'un gène - facteur déterminant dans le développement de la maladie - qui pourrait provoquer la maladie chez lui-même ou chez ses descendants. Un quatrième type de test, le test de susceptibilité à une maladie, est pour le moment moins répandu mais le sera probablement plus largement lorsque les scientifiques en connaîtront plus sur les maladies multifactorielles comme le diabète, le cancer et les maladies de coeur. Dans le cas de ces maladies, la présence d'un facteur génétique associé à d'autres facteurs innés ou acquis, peut en favoriser le développement. Le test génétique peut envisager aussi des variantes du polymorphisme dans le système de détoxification enzymatique et des enzymes de réparation de l'ADN ; certaines variantes correspondent à un risque relatif accru d'une maladie après exposition à des produits chimiques, dû à une moindre capacité de défense contre ces produits.

Alors que dans le passé, le conseil génétique ne concernait que des affections monogéniques à hérédité mendélienne, les tests sont aujourd'hui effectués pour des conditions plus générales qui se manifestent à un âge plutôt avancé et qui peuvent en plus être familiales.

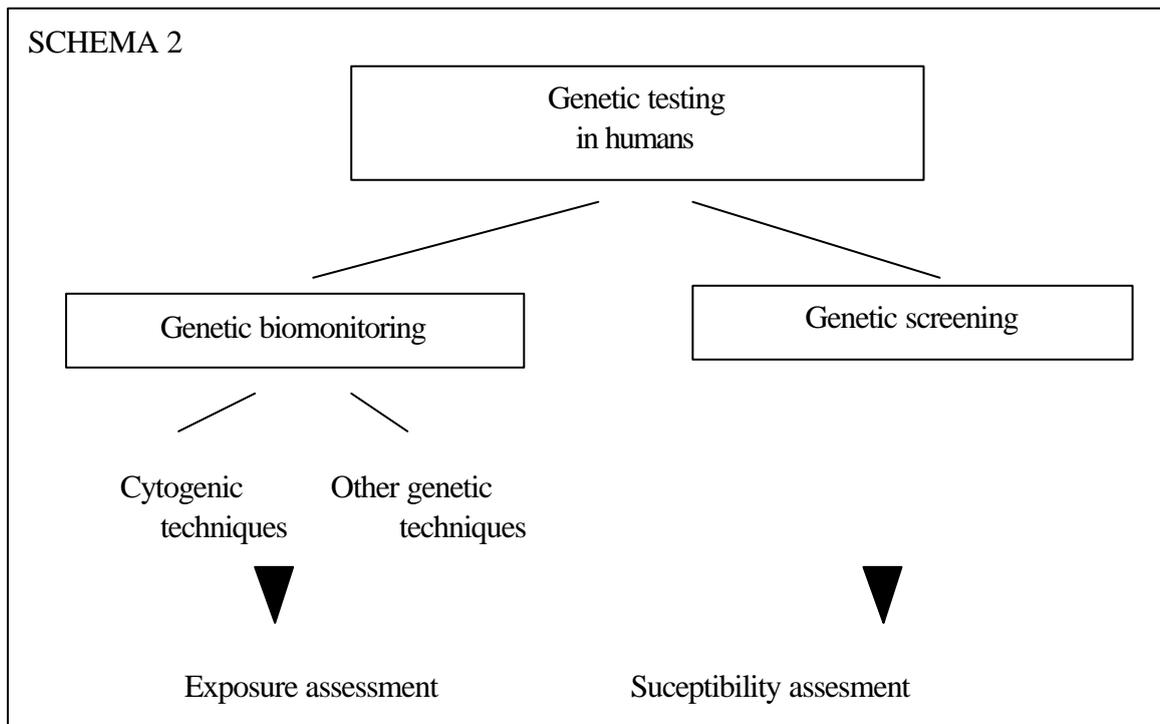
Faiblesses du dépistage génétique

Même l'apparition des maladies monogéniques ne peut être prédite tant la variation de l'expression du gène est grande, citons comme exemple les tests prénataux qui, s'ils indiquent si un fœtus est atteint de neurofibromatose, ne peuvent montrer à quel degré l'enfant sera atteint. De plus les variantes des séquences nucléotidiques dans un gène spécifique pour un trait particulier peuvent être associées à des symptômes phénotypiquement très différents. Dans les cas de maladies multifactorielles, la valeur prédictive d'un test est d'autant plus incertaine que leur apparition dépend d'une interaction complexe de facteurs perturbateurs biologiques ou autres.

Quand un gène ou son produit ne peut être identifié directement, faire un test pour déceler une maladie génétique nécessite l'analyse du lien: le traçage des régions de l'ADN ou l'utilisation de marqueurs près du locus pour découvrir la présence du même modèle de marqueur chez le sujet testé que chez les membres de sa famille atteints par la maladie. Cette méthode indirecte ne fournit qu'une probabilité statistique d'être porteur du gène, laissant les résultats incertains.

7. LE DÉPISTAGE GÉNÉTIQUE ET LA SANTÉ AU TRAVAIL

Le dépistage génétique et la surveillance génétique (biomonitoring génétique) sont ou seront des nouveaux outils de la santé au travail. Les tests génétiques ne sont encore principalement utilisés que dans le secteur de la recherche, mais leur utilisation plus courante pourrait représenter un nouveau défi pour les politiques de prévention actuelles. Le schéma 2 illustre la distinction qu'il faut faire entre le biomonitoring génétique et les tests de dépistage des propriétés héréditaires du génome.



Le biomonitoring génétique concerne une série de techniques spécifiques d'évaluation du risque lié à une exposition à des agents génotoxiques connus ou inconnus (Knudsen et coll., 1993). On peut le considérer comme un élément de la surveillance médicale. L'objectif principal du biomonitoring est la détection des effets biologiques des expositions professionnelles dont les résultats devraient permettre d'identifier les risques et d'indiquer les actions pouvant réduire ou éliminer les expositions à risque.

Le dépistage génétique quant à lui concerne des tests qui analysent les caractéristiques génétiques innées des travailleurs et/ou des candidats à un emploi, caractéristiques qui pourraient augmenter leur susceptibilité à une maladie particulière. En principe, il pourrait être utilisé comme tests à l'embauche.

Certains gènes de susceptibilité génétique.

Des corrélations ont été étudiées entre certains gènes polymorphiques et une susceptibilité accrue à certaines maladies comme le cancer professionnel, ou des effets biologiques, et la signification de ces données est sujet à débat.

(entre autres: Evans et coll. 1983; Hanssen et coll. 1985; Mommsen et coll. 1985; Ladero et coll. 1985; Hayes et coll. 1992; Vineis 1993; LeMarchand et coll. in press ; van Poppel et coll. 1992; Kelsey et coll. 1995; Norppa et coll. 1995; Uusküla et coll. 1995; Cholerton et coll.1993; Rannug et coll. 1995; Nakichi et coll.1991 ; Kivohara et coll. 1996; Caporaso et coll. 1991; Rothman et coll. 1993 ; Vineis 1992 ; Van Damme et coll. in press)

*** NAT**

Le polymorphisme dans la N-acétyltransférase (NAT) est l'une des variations génétiques les plus étudiées. Plus de 50 % des individus des populations de type caucasien sont homozygotes pour un trait récessif et sont des « phénotypes acétylateurs lents ». Les acétylateurs lents sont considérés comme présentant un risque plus élevé de développer un cancer de la vessie tandis que les acétylateurs rapides auraient un risque accru du cancer du côlon et du rectum.

*** GSTM1**

Le GSTM1 appartient à la classe μ des S-transférases du glutathione (GSTs), et n'est présent que chez 55 à 60 % des individus du type caucasien. Les fumeurs dont l'activité GSTM1 est absente, c'est-à-dire avec un phénotype GSTM1 nul, sont considérés comme étant plus susceptibles de développer le cancer du poumon. Un phénotype GSTM1 nul a été assigné à une délétion homozygote du gène GSTM1, ce qui permet la reconnaissance du polymorphisme du GSTM1 en utilisant des méthodes basées sur le PCR (Polymerase Chain Reaction).

*** GSTT1**

GSTT1, appartient à la classe θ des S-transférases du glutathione et son rôle dans l'induction de l'échange de chromatides soeurs par le diépoxybutane dans les cultures de lymphocytes humains a été démontré. GSTT semblerait être un modulateur de l'exposition aux agents environnementaux ou endogéniques causant le syndrome de la myélodysplasie.

* CYP2D6

Le CYP2D6 est l'isozyme P450 responsable de la métabolisation de l'antihypertensif débrisoquine. Le polymorphisme dans l'expression du CYP2D6 distingue les phénotypes métaboliseurs pauvres (MP) des phénotypes métaboliseurs extensifs (ME). Les individus de type MP sont considérés comme moins susceptibles de développer un cancer du poumon que les individus de type ME. L'utilisation d'analyses de l'ADN rendent maintenant possible la reconnaissance du génotype CYP2D6.

* CYP2E1

Le CYP2E1 est un isozyme P450 responsable de l'activation métabolique de plusieurs composés chimiques dont l'éthanol et certaines nitrosamines. Des variations individuelles de l'activité du CYP2E1 ont été supposées être associées à des différences de susceptibilité au cancer du poumon, mais cela n'a pas été démontré. Récemment un 'DraI restriction site' polymorphisme du CYP2E1 gène a été associé à une prédisposition pour la cirrhose alcoolique.

CYP1A1

Le CYP1A1 est responsable de l'activité de l'hydroxylase de l'hydrocarbure d'aryle (AHH). L'activité AHH est inducible par les hydrocarbures polycycliques aromatiques (HPA); des phénotypes d'inductibilité élevée et basse ont été détectés. Le phénotype avec une inductibilité de l'AHH élevée, dont on a démontré la corrélation avec un génotype MspI spécifique du gène CYP1A1, a été associé à un risque accru vis-à-vis du cancer du poumon.

8. UN CADRE DE RÉFLEXION POUR JUGER DE L'ACCEPTABILITÉ DU DÉPISTAGE DE LA SUSCEPTIBILITÉ

La susceptibilité résulte donc d'une interaction complexe de propriétés acquises ou génétiques innées. La maladie professionnelle est l'aboutissement d'une exposition, et le sera d'autant plus fréquemment que la susceptibilité sera plus élevée.

La disponibilité d'un test de dépistage ne devrait pas automatiquement asseoir l'hypothèse qu'il est utile, ni permettre son application sans avoir d'objectifs clairement définis et sans une évaluation de sa pertinence et de ses conséquences possibles dans un contexte particulier.

Un débat ouvert sur l'utilisation du dépistage à l'embauche devrait reposer sur au moins dix points (Van Damme et coll., 1995), reflétant les questions scientifiques, sociales et éthiques et ayant trait à la pertinence du test (points 1 à 4), à son exactitude (point 5), à sa nécessité (points 6 et 7) et à ses conséquences (points 8 à 10).

1. Nature de la maladie que l'on veut éviter: S'agit-il d'une maladie avec des conséquences sérieuses ou irréversibles? Est-ce une maladie grave comme une leucémie (dans le cas d'une exposition au benzène par exemple), ou est-ce une maladie moins grave comme un rhume (dans le cas des travailleurs de l'industrie de la viande qui doivent souvent entrer dans une chambre frigorifique)?

2. Risques absolus et risques relatifs de développer une maladie: Jusqu'à quel point les personnes avec un facteur de risque génétique ou autre présentent-elles un risque relatif plus important de développer une maladie que les personnes sans facteur de risque? Quel est le risque absolu des personnes ayant un facteur de risque? Est-ce que l'exposition augmentera davantage le risque chez les personnes génétiquement susceptibles? Doit-on écarter les personnes présentant un risque trois plus élevé (cf. l'état atopique) ou dix fois plus élevé? Quelle est la probabilité pour qu'un individu testé développe la maladie? Dans le cas d'une maladie extrêmement rare, un risque relatif de 10 peut signifier pour les personnes susceptibles une augmentation du risque de 1/100.000 à 1/10.000. Doit-on exclure dans ce cas toutes les personnes ayant le facteur de risque concerné?
3. Solidité et plausibilité biologique de l'association: Existe-t-il un lien biologiquement plausible entre le facteur de risque et le développement ou la progression de la maladie? Jusqu'à quel point un résultat positif peut-il prédire l'apparition de la maladie (pertinence)? On sait que les personnes aux cheveux roux présentent un risque accru vis-à-vis du cancer de la peau s'ils sont exposés aux rayons ultraviolets comme la lumière du soleil. Doit-on exclure tous les roux des travaux en plein air?
4. Caractéristique de l'exposition: A-t-on clairement identifié l'agent causal de la maladie? S'agit-il d'une maladie professionnelle? Le facteur de risque est-il lié à une maladie considérée comme professionnelle ou à des maladies considérées comme n'ayant aucun rapport direct avec le milieu de travail comme l'infarctus du myocarde et le cancer du sein?
5. Exactitude du test: Le test est-il reproductible? Est-il valable? Jusqu'à quel point peut-il identifier les personnes avec le facteur (sensibilité) et les personnes sans facteur (spécificité)? Combien de personnes pourraient être à tort exclues ou incluses ?
6. Pertinence et exécution de mesures prises pour éliminer les expositions à risque sur le lieu de travail: A-t-on pris toutes les mesures techniquement et raisonnablement possibles pour diminuer ou éliminer tout danger et améliorer les conditions de travail? Jusqu'à quel point ces mesures réduisent-elles les risques? Jusqu'à quel point doit-on tenir compte des considérations économiques ou socio-économiques? Utilisera-t-on le test comme excuse pour ne pas prendre les mesures de prévention nécessaires? Quelle est la différence de risque entre les travailleurs plus susceptibles et moins susceptibles en fonction de la dose?
7. Subvention des pratiques disponibles de surveillance médicale : Jusqu'à quel point peut-on prévenir la même maladie par une surveillance médicale? Dispose-t-on des moyens cliniques permettant le dépistage précoce des signes réversibles de la maladie? Ne serait-il pas suffisant ou même plus correct d'avoir un bon suivi médical plutôt que de déclarer inaptés les travailleurs lors d'un examen à l'embauche?
8. Exclusion de candidats à l'emploi: La fréquence du facteur de risque est-elle distribuée de façon égale parmi tous les groupes de population ou varie-t-elle suivant des caractéristiques comme le sexe, la race, le pays d'origine, la religion ou les dispositions sexuelles? Quel est le nombre absolu et relatif de personnes risquant d'être exclues? Le test pourrait-il aboutir à une discrimination systématique envers des candidats d'un sexe ou d'une race particulière?

9. Le contexte social, y compris les conséquences que peuvent avoir sur l'emploi les résultats des tests. Les résultats du test ne seront-ils utilisés que pour éviter aux travailleurs de développer la maladie? Offrira-t-on à une personne avec un résultat positif un autre emploi dans la même entreprise? Les résultats du test auront-ils des conséquences sociales directes, indirectes, immédiates ou futures? L'end-point d'un test relatif à une maladie professionnelle sera-t-il reconnu comme tel par le système de sécurité sociale? Le système de sécurité donnera-t-il une indemnisation aux personnes avec un facteur de risque? Offrira-t-on la possibilité de suivre une formation alternative tout en recevant un salaire complet versé par le système de sécurité sociale aux porteurs des "mauvais" gènes qui les rendent très susceptibles aux effets nocifs des agents chimiques en cas d'exposition?
10. Protection de la vie privée. Expliquera-t-on aux personnes soumises à des tests en quoi ils consistent, les raisons pour lesquelles ils sont effectués et comment les résultats seront utilisés? Les prélèvements seront-ils conservés? Ne retiendra-t-on des résultats de dépistage génétique que ceux relatifs aux risques spécifiques en question? Quel sera le statut et le rôle de la personne qui effectue le test ? Qui aura accès aux résultats? Comment empêchera-t-on tout emploi abusif ? Comment saura-t-on si la personne testée a bien compris toutes les conséquences du dépistage? Jusqu'à quel point le consentement éclairé jouera-t-il un rôle?

Ces dix points sont étroitement liés entre eux: Les réponses à un des points détermineront le cut-off point pour répondre au point suivant. Il va sans le dire que les réponses seront différentes suivant les principes éthiques appliqués.

10. CONCLUSIONS

En ce qui concerne la prévention des maladies professionnelles, on pourrait dire que la santé au travail est une condition dans laquelle les facteurs externes de risque de santé liés au travail d'une personne particulière ne sont pas en déséquilibre avec sa capacité de défense. Le contrôle du risque peut être instauré par des actions de prévention incluant:

1. l'adaptation du poste de travail aux travailleurs, par des mesures d'hygiène industrielle par exemple;
2. la surveillance médicale des travailleurs, par l'examen médical périodique des personnes à risque par exemple;
3. des examens à l'embauche ou à l'occasion de mutation de poste.

La manière dont on se sert de ces trois outils et de leur complémentarité reflète des options et des objectifs de base (Van Damme et coll. 1996). Une politique de santé au travail peut avoir des objectifs différents qui peuvent être conflictuels. L'objectif principal pourrait être, par exemple, l'augmentation de la productivité en réduisant l'absentéisme par la sélection des personnes supposées avoir la meilleure constitution et condition physique; ou encore la réduction du coût des assurances. Ce serait une approche prédictive de la santé au travail: l'accent serait alors mis sur l'exclusion des candidats supposés avoir une susceptibilité plus élevée à une maladie et sur le

dépistage des victimes de maladies professionnelles ou autres au moyen d'examens périodiques. Par contre, à travers une approche préventive, on envisage d'adapter les postes de travail aux travailleurs de manière à élargir autant que possible le nombre de travailleurs pouvant accomplir le travail sans courir un risque excessif de santé. Dans une telle approche, des tests à l'embauche seront effectués dans le but de protéger le travailleur, tout en contribuant à lui fournir un poste de travail qui correspond à ses particularités ou à adapter les conditions de travail. Les examens à l'embauche apporteront également des données nécessaires en vue d'une surveillance médicale périodique. Celle-ci constitue alors un moyen d'évaluation périodique de la santé en relation avec les conditions de travail et donc de l'efficacité de la prévention. Des tests de monitoring biologique que l'on pourrait inclure dans cet examen périodique sont en eux même un moyen de surveillance- souvent aussi complémentaires qu'irremplaçables- de l'environnement et/ou du risque de santé. Les résultats de ces tests peuvent être très révélateurs surtout au niveau d'une collectivité de travailleurs.

Lors de son intervention à la 24ème conférence IOHA de Nice en 1993, le Docteur Coppée (ILO, Genève) a résumé comme suit cette dernière option qui est en accord avec les options prises en Belgique et dans d'autres pays européens: "L'avenir de la santé au travail est peut-être de savoir gérer au niveau de l'individu et de la collectivité des travailleurs, le conflit entre les valeurs telles que le droit à la santé et le droit au travail en ayant pour objectif de protéger la santé et de permettre l'emploi".

Le contrôle des conditions de travail et la surveillance de la santé des travailleurs doivent être étroitement liées si l'on envisage cette option. Une approche qui dissocie la surveillance des conditions de travail de la surveillance de la santé des travailleurs aura inévitablement recours à des tests de sélection.

Certains tests de susceptibilité- génétiques ou autres pourraient en principe faire partie des outils de prévention à condition que l'approche ne soit pas en conflit avec celle exprimée dans la citation du Docteur Coppée, tout en étant rejetables dans d'autres contextes pour plusieurs raisons.

Trois modèles de facteurs de susceptibilité génétique peuvent être identifiés (Van Damme et coll. 1996):

- ❖ le premier est basé sur le déterminisme: la maladie d'Huntington en est le paradigme;
- ❖ le second est basé sur la susceptibilité relative à un facteur de risque externe: les non-porteurs peuvent être susceptibles mais les porteurs sont plus vulnérables, les deux présentant un risque lié à la dose; la différence de risque entre les porteurs et les non-porteurs peut varier suivant le niveau d'exposition, et cela dans les deux sens;
- ❖ le troisième est basé sur la susceptibilité absolue à un facteur de risque externe: les individus sans facteur de risque génétique ne sont pas prédisposés tandis que les autres ont un risque lié à la dose de développer une maladie.

Dans une approche de tradition européenne, les tests génétiques se rapportant au premier modèle (déterminisme) ne devraient pas avoir leur place sur les lieux de travail puisqu'il n'existe aucun

rapport entre une exposition professionnelle et ce type de maladie. Les tests génétiques se rapportant aux deux autres modèles (susceptibilité associée à une exposition) pourraient en principe, devenir un des éléments des examens à l'embauche, tout en se rendant compte que la valeur prédictive de ces tests est en général plus que redoutable au niveau de l'individu. Cela n'empêche pas que de tels tests peuvent ou pourront fournir des informations très utiles dans le cadre d'une surveillance médicale après embauche et dans le cadre d'une adaptation du poste de travail.

La sélection des travailleurs à l'embauche en fonction de leur susceptibilité à des maladies professionnelles risque souvent d'être basée sur l'illusion de la prédictivité d'un test. Il faudrait qu'on se rende compte du fait qu'il ne s'agit nullement de déterminisme génétique ou autre, mais d'une prédisposition relative et conditionnelle. Dans la mesure où cette prédictivité serait plus étroite, il faut pleinement mettre le risque de discrimination systématique dans la balance du jugement de l'acceptabilité. En plus, il ne faut pas confondre risque de santé et susceptibilité particulière. Avoir du travail peut faire partie des conditions d'une bonne santé, ne serait ce que parce que les risques de chômage peuvent constituer des risques pour la santé.

La médecine du travail a pour mission de contribuer à sauvegarder la santé de chaque travailleur et de le faire en mettant en oeuvre son professionnalisme et sa compétence particulière dans le domaine de la surveillance de la santé, aussi et surtout en fonction des conditions de travail.

REFERENCES

- CASTELEYN L. ALLERGY: accuracy, relevance, need/necessity and consequences associated with occupational testing for atopy. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 1996 supplement, **2, 3**, S24-S26.
- CAPORASO N, LANDI MT, VINEIS P.: Relevance of metabolic polymorphisms to human carcinogenesis: evaluation of epidemiologic evidence. *Pharmacogenetics*, 1991, **1**, 4-19.
- CARSTEN J.M., PERSHAGEN G, AND EKLUND G.: Smoking-adjusted incidence of lung cancer among Swedish men in different occupations. *Int. J. Epid*, 1988, **14**, 4.
- CARTWRIGHT R, AHMAD RA, BARHAM-HALL D, ET AL.: Role of N-acetyltransferase phenotypes in bladder carcinogenesis: a pharmacogenetic epidemiological approach to bladder cancer. *Lancet*, 1982, ii: 842-845.
- CHOLERTON S, ARPANAHI A, MCCRAKEN N, ET AL.: Poor metabolism of nicotine and CYP2D6 polymorphism. *Lancet*. 1993, **343**, 62-63.
- DE KORT WLAM.: Personnel Selection through Preemployment Medicals, *Thesis, University of Amsterdam*; 1993.

- KNUDSEN LE, SORSA M.: Human biological monitoring of occupational genotoxic exposures. *Pharmacol. & Toxicol.* 1993, **72**, 86-92.
- EVANS DAP, EZE LC, WHIBLEY EJ.: The association of the slow acetylator phenotype with bladder cancer. *J Med Genet.* 1983, **20**, 330-333.
- HANSEN HP, AGARWAL DP, GOEDDE HW, ET AL.: Association of the N-acetyltransferase polymorphism and environmental factors with bladder carcinogenesis. *Eur Urol.* 1985, **11**, 263-266.
- HAYES R, WEN FANG BI, ROTHMAN N, ET AL.: Acetyltransferase and bladder cancer in aromatic amine-exposed populations. *Rev Epidemiol Santé Publ.* 1992, **40**, S88
- KELSEY KT, WIENCKE JK, WARD J, BECHTOLD W, FAJEN J.: Sister chromatid exchanges, glutathione S-transferase q deletion and cytogenetic sensitivity to diepoxybutane in lymphocytes from butadiene monomer production workers. *Mutat Res* 1995, **335**, 267-273.
- KIYOHARA C, HIROHATA T AND INUTSUKA S.: The relationship between Aryl Hydrocarbon Hydroxylase and Polymorphisms of the CYP1A1 Gene. *Jpn J Cancer Res.* 1996, **87**, 18-24.
- LADERO JM, KWOK CK, JARA C, ET AL.: Hepatic acetylator phenotype in bladder cancer patients. *Ann Clin Res.* 1985, **17**, 96-99.
- LEMARCHAND L, FRANKE A, SIVARAMAN I, WILKEN LR, COONEY RV, LAU AF.: Genetic susceptibility to heterocyclic amines and colon cancer in a multiethnic population. In: Interactions of Cancer Susceptibility Genes and Environmental Carcinogens. *Lyon : International Agency for Research on Cancer (in press)*
- MOMMSEN S, BARFOD NM, AAGAARD J.: N-Acetyltransferase phenotypes in the urinary bladder carcinogenesis of a low-risk population. *Carcinogenesis.* 1985, **6**, 199-201.
- NAKACHI K, IMAI K, HAYASHI S-I, WATANABE J, AND KAWAJIRI K.: Genetic susceptibility to squamous cell carcinoma of the lung in relation to cigarette smoking dose. *Cancer Res.* 1991, **51**, 5177-5180.
- NAKACHI K, IMAI K, HAYASHI S-I, KAWAJIRI K.: Polymorphisms of the CYP1A1 and glutathione S-transferase genes associated with susceptibility to lung cancer relation to cigarette dose in a Japanese population. *Cancer Res.* 1993, **53**, 2994-2999.
- NORPPA H, HIRVONEN A, JÄRVENTAUUS H, UUSKÜLA M, TASA G, OJAJÄRVI A AND SORSA M.: Role of GSTT1 and GSTM1 genotypes in determining individual sensitivity to sister chromatid exchange induction by diepoxybutane in cultured human lymphocytes. *Carcinogenesis* 1995, **16**, 1261-1264.

- RANNUG A, ALEXANDRIE A-K, PERSSON I, INGELMAN-SUNDBERG M.: Genetic Polymorphism of Cytochromes P4501A1, 2D6 and 2E1: Regulation and Toxicological Significance. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 1995, **37**,1, 25-36
- RICHELDI L, SORRENTINO R, SALTINI C.: HLA-DPB1 glutamate 69: a genetic marker of beryllium disease. *Science* 1993, **262**, 242-244.
- ROTHMAN N, STEWART WF, CAPORASO NE, HAYES RB.: Misclassification of genetic susceptibility biomarkers: implications for case-control studies and cross-population comparisons. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1993, **2**, 299-303
- UUSKÜLA M, JÄRVENTAUUS H, HIRVONEN A, SORSA M AND NORPPA H.: Influence of GSTM genotype on sister chromatid exchange induction by styrene-7,8-oxide and 1,2-epoxy-3-butene in cultured human lymphocytes. *Carcinogenesis*. 1995, **16**, 947-950.
- VAN DAMME K, CASTELEYN L, CHELLINI E.: General considerations : accuracy, relevance need/necessity and consequences of testing practices in occupational health. *International Journal of Occupational and Environmental Health*. 1996 supplement, **2, 3**, S57-S61.
- VAN DAMME K, CASTELEYN L, HESELTINE E, HUICI A, SORSA M, VAN LAREBEKE N & VINEIS P.: Individual susceptibility and prevention of occupational diseases: scientific and ethical issues. *Journal of Occupational Medicine*. 1995, **37**/1, 91-99
- VAN DAMME K, VINEIS P & SORSA M.: Ethical issues in genetic screening and genetic monitoring of employees. *Annals of the New York Academy of Sciences*, in press.
- VAN POPPEL G, DE VOGEL N, VAN BALDEREN J, KOK FJ.: Increased cytogenetic damage in smokers deficient in glutathione S-transferase isozyme μ . *Carcinogenesis*. 1992, **13**, 303-305.
- VENABLES K, ALLERGY: screening and occupational asthma. *International Journal of Occupational and Environmental Health* 1996 supplement, **2, 3**, S18-S23.
- VINEIS P.: Epidemiological models of carcinogenesis: the example of bladder cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992, **1**, 149-153,
- VINEIS P.: Hypothesis: coffee consumption, N-acetyl-transferase phenotype, and cancer. *J. Natl Cancer Inst* 1993, **85**, 1004-1005.

Samenvatting

Dit artikel omvat de resultaten van een studie omtrent de ethische, sociale en wetenschappelijke aspecten van de toepassing van genetische opsporing en monitoring.

Er wordt uitgegaan van een Europese benadering van arbeidsgezondheidszorg en veiligheid.

De Studie was een geconcentreerde Europese actie in het kader van een onderzoeksprogramma van de Europese Commissie (Biomed Contract nr. BMH6-CT92-1213), gecoördineerd door de auteurs bij het Centrum voor Menselijke Erfelijkheid van de K.U.L.Leuven.

Samenvatting

This article presents the results of a study on the ethical, social and scientific aspects of the application of genetic screening and monitoring in the context of a European approach of health protection and security at work.

The study was the subject of a concerted action in the framework of the biomedical research programme of the European Commission (Biomed Contract nr. BMH6-CT92-1213), coordinated by the authors of the Centrum voor Menselijke Erfelijkheid van de K.U.L. Leuven.

**ETHIQUE ET SANTE AU TRAVAIL
QUELLES SONT LES GRANDES QUESTIONS ? ***

Dr Karel Van Damme - Dr Ludwine Casteleyn

CME Herestraat 49, B- 3000 Leuven

- Reproduit de « Médecine et Travail », syndicat National Professionnel des Médecins du Travail, n°177, septembre 1998, n°3

Suite à l'intervention du Dr Karel VAN DAMME de l'Université de Louvain
aux 2^{èmes} Journées Charles Nicolle de Santé au Travail au C.H.U. de Rouen le 20/06/97.*

L'escalade de la concurrence économique accompagnée de sous-emploi, ainsi que l'introduction des nouvelles technologies constituent un contexte socio-économique qui risque d'entraîner l'idée de sélection qui pourrait se traduire par l'exclusion basée sur des tests prédictifs de santé dans plusieurs domaines. Des tests génétiques pourraient offrir de nouvelles possibilités entraînant un changement de concept et de perception de normalité, santé et capacité dans le cadre de la santé au travail. De plus, la normalisation - instrument de concurrence industrielle- s'appliquant également aux outils de travail, on risque de partir d'un concept du travailleur standardisé, qui ne sera pas remis en question lors du processus d'évaluation des risques.

Par son histoire et ses traditions, la médecine du travail est porteuse d'un concept de santé au travail préventive et protectrice, et non pas prédictive et d'exclusion. Elle part d'un concept non-réductionniste de santé. Aujourd'hui, elle se voit obligée d'évaluer la pertinence des nouvelles connaissances et possibilités ainsi que les conditions dans lesquelles celles-ci pourraient contribuer à une approche préventive. On doit répondre aux questions « Qui décide de quoi et pour qui, comment, pourquoi et sur quelle base ? » en accord avec les valeurs de respect de la dignité humaine, de solidarité, de justice sociale ainsi que de participation démocratique.

Ce n'est pas le consentement informé de l'individu, mais bien des ordonnances négociées et très strictes dans le domaine de la santé au travail- visant à la protection simultanée de la santé et de l'accès au travail- ainsi que l'interdiction de pratiques de médecine de sélection qui devraient empêcher des pratiques de discrimination injustes ou injustifiables.

Les options prises dans le cadre de la santé au travail devraient être en accord avec le discours officiel des sociétés démocratiques, tolérantes et protectrices socialement.

Ce document est en partie basé sur une Action Concertée Européenne sur « Ethical, social and scientific problems related to the application of genetic screening and genetic monitoring for workers in the context of European approach to health and safety at work ⁽¹⁾ »,.

(1) European Concerted Action on « Ethical, social and scientific problems related to the application of genetic screening and genetic monitoring for workers in the context of a European approach to health and safety at work », co-ordinated by Dr Karel Van Damme of the Center for Human Genetics, University of Leuven, Belgium under the biomedical and health research contract BIOMED CT92-1213.

VALEURS SOCIÉTALES ET CHOIX D'OBJECTIFS POUR LA SANTÉ AU TRAVAIL (4)

La cohérence des structures et institutions sociales, culturelles et philosophiques et des lois qui établissent les droits et les devoirs de chacun, renforce les principes moraux et éthiques qui régissent les relations entre tous les membres de la société. Ces principes ne peuvent être formulés d'une façon unilatérale et univoque car ils ont été façonnés par l'histoire et son évolution au travers de conflits et de négociations. La réalité morale d'une société démocratique se distingue par sa cohérence dans ses divergences et par sa constante évolution.

En fonction de leur utilisation, les nouvelles technologies peuvent modifier cette évolution, pas nécessairement parce qu'elles posent de nouveaux problèmes et de nouvelles façons de penser mais parce qu'elles les grossissent et par là influent sur la réalité morale dans la société. C'est la raison pour laquelle la société doit être mise au fait des questions que soulève l'utilisation des techniques génétiques dans le domaine de la santé au travail. En effet, les définitions de « normal », « en bonne santé » et « apte » et la manière de traiter les incertitudes scientifiques peuvent changer au fur et à mesure que se développent de nouvelles technologies ou techniques.

Si l'on vise à préserver les valeurs sociales en vigueur dans une communauté, alors les décisions et les politiques qui en organisent tous les aspects de vie ne doivent pas entrer en conflit avec les objectifs gravés dans les documents et déclarations institutionnels, socle sur lequel repose le fonctionnement de cette société. Le respect de la dignité humaine, la solidarité, la justice sociale et la participation démocratique sont les objectifs fondamentaux de la morale sociale en Europe occidentale.

Conformément à cette tradition, les politiques de santé au travail devraient complètement refléter les convictions institutionnelles des sociétés démocratiques, tolérantes et sociales dans lesquelles elles sont ancrées. De fait la mise en place de valeurs socio-éthiques, autres que celles qui régissent la société comme un tout, dans le domaine du travail et des relations industrielles -par exemple les dépistages génétiques à l'embauche- peut changer les valeurs morales en vigueur dans cette société.

L'objectif fondamental des politiques de santé au travail devrait dès lors être de contribuer à résoudre les conflits entre des valeurs comme le besoin de protection de la santé et le droit au travail -aussi bien au niveau individuel que collectif tout en préservant et la santé et l'emploi*.

Il s'agirait donc d'améliorer les lieux de travail et d'adapter les tâches à accomplir pour que, d'une part, tout travailleur disposant de la qualification nécessaire puisse exercer son activité en toute sécurité, sans mettre en danger sa santé, et d'autre part, il faudrait tenter de permettre à chaque travailleur d'effectuer le choix professionnel le mieux adapté à son état de santé. Les personnes plus âgées, les femmes enceintes, les malades chroniques (diabétiques, rhumatisants, asthmatiques, ...), les handicapés ou les personnes atteintes de désordres psychologiques passagers ou permanents devraient pouvoir accéder à un travail digne de ce nom. Pour étoffer la ligne de conduite que nous venons d'esquisser, il faudrait de plus empêcher les salariés de travailler à des postes que leur état de santé leur interdit. Tout ce

que nous venons d'énumérer est conforme au respect de la dignité humaine, de la solidarité et de la justice sociale. La participation démocratique devrait aider à renforcer ces valeurs.

** D'après le Dr G. Coppée, Conférence C. I. S. T Nice 1993,*

ADAPTER SES STRATÉGIES FACE À DES CONTEXTES EN ÉVOLUTION CONSTANTE

Dans les sociétés d'Europe occidentale, les parlements furent les premières instances démocratiques à aborder des questions associant santé et milieu de travail ; des lois furent promulguées et des règlements furent publiés pour limiter le travail des enfants et protéger les femmes. A l'époque, l'aspect social des problèmes de santé au travail était plus facile à cerner. Par la suite, et après la deuxième guerre mondiale en particulier, les négociations entre les partenaires sociaux devinrent la base du processus régulateur dans divers pays. Depuis lors, les problèmes relevant de la santé au travail se voient de plus en plus couramment traités comme des questions techniques. Dans de nombreux pays, des systèmes de participation liés aux politiques de santé et de sécurité ont été mis au point tant au niveau des nations qu'au sein des entreprises. Toutefois, le contexte social et économique n'a cessé de se modifier depuis.

Les contextes économiques et sociaux du moment sont caractérisés par un taux de chômage élevé, assorti d'une intégration accélérée à l'Union Européenne ; la concurrence économique est extrêmement sévère et l'on exige des employés une flexibilité toujours plus grande. Un tel contexte pourrait renforcer la position du plus fort sur le marché du travail au détriment des plus faibles. En l'absence d'une réaction adéquate, on pourrait en arriver à des pratiques institutionnalisées de discrimination et d'exclusion en contradiction avec les valeurs sociétales traditionnelles que la plupart des pays d'Europe occidentale disent encore revendiquer. De plus, certains nouveaux courants de pensée prétendent soucieux de prévention risquent en fait de nous éloigner d'une tradition respectueuse des valeurs de protection sociale.

DÉTERMINATION ET RÉCUSATION DE NOUVEAUX COURANTS DE PENSÉE

Afin de préciser en quoi le respect des valeurs traditionnelles européennes est menacé, nous avons essayé de déterminer et de localiser les points de tension actuels. Il s'agit de six contradictions étroitement liées. Nous faisons l'analyse des six soi-disant « nouveaux courants de pensée » et expliquons pourquoi- pris ensemble- ils risquent de contrecarrer fondamentalement les principes socio-éthiques de respect de la dignité humaine, de justice sociale et de solidarité. En même temps, nous essayons d'indiquer des leviers opérationnels pour aller à l'encontre d'une évolution qui risque plus encore que dans le passé de menacer- même de manière très subtile- le bien-être d'une grande partie des membres de notre société. Les six nouveaux courants de pensée que nous traitons dans ce document sont :

- l'autorégulation des entreprises qui se substitue aux règlements ;
- une approche de « standardisation » de la santé au travail qui se substitue à une approche qui part de la relation entre l'individu et ses conditions de travail ;
- un concept déterministe de susceptibilité qui constitue une approche erronée et réductionniste de la santé ;

- un rôle réduit pour la médecine du travail sous prétexte de multidisciplinarité ;
- le concept de l'autonomie de décision des travailleurs sur leur « propre » santé qui se substitue à une législation protectrice ;
- la mentalité des assurances privées qui se substitue à la solidarité liée aux systèmes de sécurité sociale.

Autorégulation des entreprises ou législation

De toute évidence, dans la santé au travail, c'est la contrainte sociale- concrétisée en lois et en règlements- plutôt que les principes de morale individuelle qui devrait constituer et constitue effectivement souvent le point d'ancrage des principes éthico-sociaux concernés. Il est dès lors remarquable que, dans l'Union Européenne et dans ses pays membres, la tendance actuelle en matière de réglementation en santé au travail semble mettre l'accent sur une sorte d'autorégulation laissée au bon vouloir des employeurs, pour autant que ceux-ci consentent à suivre les objectifs généraux fixés par le législateur. De telles approches sont généralement plus fréquentes dans le domaine de la sécurité sur le lieu de travail, peut-être parce que le législateur ne veut pas faire obstacle aux innovations technologiques et parce que cette conception se soumet au principe de la responsabilité de l'employeur. Des procédures de notification, d'étiquetage et de certification liées à la mise sur le marché de produits chimiques, d'équipements de travail, de machines, etc... occupent une place de plus en plus centrale dans les règlements de sécurité. Sans doute jouent elles un rôle préventif relativement important dans la mesure où elles permettent d'anticiper certains risques et attirent l'attention sur un danger potentiel. Mais leur attrait réside également dans le fait qu'elles limitent la responsabilité de l'employeur. D'autre part, on considère que l'évaluation des risques encourus sur le lieu de travail doit nécessairement faire partie des procédures de contrôle des risques. Cette évaluation est généralement envisagée sous l'angle de la réglementation de facteurs externes et ne porte pas sur l'interaction entre le travailleur, son travail, et ses conditions de travail. Ceci peut constituer une limitation des responsabilités de l'employeur. Si une telle approche- incomplète, rappelons-le- peut contribuer à la sécurité sur les lieux de travail, elle peut avoir l'effet opposé si on l'adopte dans le domaine de la santé au travail, en particulier lorsque le but poursuivi est la protection et de la santé et de l'emploi de chaque travailleur.

Afin d'installer et de renforcer une politique de protection de la santé du travailleur compatible avec les objectifs énoncés ci-dessus, un cadre législatif précis, ainsi que des prescriptions organisationnelles et professionnelles adaptées sont indispensables. Des mesures législatives devraient encourager et contraindre les employeurs à oeuvrer à l'aménagement de lieux de travail plus sains et les services de santé au travail devraient être chargés- explicitement d'agir pour que soient respectés les principes et objectifs que nous venons d'énoncer. De plus, le rôle des services de prévention en général, et des services de médecine du travail en particulier doit être pensé pour que ces objectifs soient respectés.

Une approche normalisante et de sélection ou une approche préventive et protectrice (4,8)

Pour fonctionner de façon adéquate les professionnels de la santé au travail doivent disposer de trois types de moyens : une surveillance des lieux de travail, des tâches à accomplir, des conditions dans lesquelles s'exerce l'activité des travailleurs et de l'adaptation de ces circonstances, le contrôle des pratiques de tests préalables à l'embauche et à

l'attribution d'un poste de travail et celui du suivi médical des travailleurs. Les modes d'utilisation et la complémentarité de ces différents moyens seront définis par les options et les objectifs fondamentaux des politiques de protection de la santé au travail. Permettre l'emploi tout en protégeant la santé, réduire l'absentéisme, diminuer les frais d'assurances ou augmenter la productivité peuvent constituer des options et des objectifs directs ou indirects envisageables. La première proposition requiert une approche préventive de la protection de la santé au travail, alors que les trois autres seront mieux servies par la démarche prédictive.

Le modèle que nous présentons ici établit une distinction entre une approche préventive et ce qui peut être considéré comme une forme d'approche prédictive d'un type particulier : une «vision normalisante» (« standardisation approach») de la santé au travail (figure 1).

Outre le fait de prôner des mesures générales pour mettre l'emploi à la portée d'un groupe plus diversifié de travailleurs (potentiels) sans exposer leur santé, une politique préventive de protection de la santé au travail doit avoir recours simultanément à des examens médicaux préalables à l'embauche et à des mesures préventives sur les lieux de travail pour protéger le travailleur, en lui attribuant une fonction compatible avec ses aptitudes physiques et son état de santé. Si c'est nécessaire, le professionnel de santé au travail suggèrera d'adapter les conditions de travail aux capacités de chaque candidat. Le médecin du travail utilisera également le suivi médical et les mesures de prévention sur le lieu de travail comme des instruments complémentaires et indissociables afin de rendre possible l'activité professionnelle et de protéger la santé. La surveillance médicale sert à vérifier que les conditions de travail- en mutation constante- respectent les capacités- changeantes, elles aussi- du travailleur ; elle vise à ce que tout indice de nocivité soit repéré le plus vite possible et, dans le cadre de la surveillance de l'environnement, elle permet de contrôler les doses absorbées par les travailleurs. L'approche préventive est destinée à tous les travailleurs (travailleurs potentiels, temporairement non actifs et chômeurs y compris), elle est pensée pour s'adapter aux besoins de chaque individu et elle n'envisage pas l'exclusion des personnes moins conformes comme, par exemple, les malades chroniques ou les handicapés. Elle est, pour ces raisons, en accord avec les valeurs socio-éthiques que nous avons évoquées plus tôt dans le texte.

Dans une « approche normalisante» de la santé au travail, une priorité absolue est donnée à la standardisation des machines, des équipements de travail et des systèmes de protection. Elle exige des critères afin de pouvoir, par la suite, délivrer des appréciations, voire des attestations, de conformité. Adaptation et amélioration des lieux de travail ou même valeurs-limites d'exposition deviennent synonymes de soumission à la norme décrétée. On considère que le respect de ces normes ou de ces limites garantit une protection adéquate. L'approche normalisante est présentée comme une alliée de la prévention primaire et elle passe souvent pour protéger efficacement la santé du travailleur. En réalité, elle propose une vision extrêmement réductionniste de la santé du travailleur car l'idéal de santé auquel on se référera est établi par rapport à un « travailleur standardisé» virtuel. Les infortunés qui ne correspondent pas au profil établi pourraient faire les frais d'une telle option ; les visites médicales préalables à l'embauche tenteront plutôt de sélectionner des candidats «sur mesure» pour écarter les candidats plus fragiles. De même, une surveillance médicale régulière organisée dans cet esprit «normalisant» pourrait être réductionniste parce que, par exemple, elle met l'accent sur des valeurs limites biologiques, en les considérant comme des indices directs de santé ou de risque de maladie. Les différences que l'on peut constater entre les individus sont énormes ; de ce fait, une politique de protection de la santé qui se

contenterait d'avoir recours à la standardisation des équipements et des conditions de travail pourrait provoquer l'exclusion d'un plus grand nombre de travailleurs, en argumentant, par exemple, que tel état de santé ou tel paramètre biologique ou biométrique n'est pas conforme. L'approche normative pourrait renforcer les inégalités installées par la nature. Elle répond bien aux exigences patronales des (prétendues) mesurabilité et prévisibilité en termes financiers, des problèmes directement ou indirectement liés à toute activité économique, la protection de la santé au travail comprise. On considère (pourtant, cela reste indémontré) que la «normalisation» contribue à réduire l'absentéisme et à augmenter la productivité.

Les outils utilisés dans l'option normalisante (par exemple, les valeurs-limites d'exposition, la conformité attestée de l'outillage, les valeurs-limites biologiques, etc.), pourraient être utilisés dans l'option préventive. Cependant, l'option normalisante, telle qu'elle est dénoncée ici, est réductionniste : elle n'a de place que pour des concepts mutilés de la santé. Plutôt que d'optimiser les conditions de travail pour tout employé potentiel, elle pourrait, finalement, n'améliorer que la condition des mieux adaptés. On prétend, sans mauvaise foi peut-être, que cette approche est préventive. Pourtant, ses objectifs ne vont pas dans le sens de la prévention ou même, ils la contrecarrent. Dès lors que la dynamique de l'option normalisante n'a pas pour but premier de protéger la santé du travailleur ainsi que son emploi, et puisqu'il est pensable de la voir renforcée par un usage prédictif de tests menant à l'exclusion, elle est incompatible avec les valeurs qui nous préoccupent.

Si la protection de la santé au travail se réduit au respect de normes pour les lieux d'activités et pour les individus, la spécificité de la mission des médecins du travail telle qu'on la conçoit actuellement pourrait être menacée. Il ne s'agirait plus de protéger la santé et le droit au travail de chaque travailleur, pris dans son individualité et on en viendrait peut-être à considérer que, dans une médecine du travail « normalisée», professionnalisme et spécialisation ne sont plus de mise.

Une approche préventive de la médecine du travail, par contre, ne peut être menée à bien sans le concours de médecins du travail qualifiés et compétents.

Un concept déterministe ou un concept rationnel de susceptibilité (4,5,7)

Si chacun est plus ou moins sensible aux effets nocifs des agents chimiques et physiques, des individus travaillant dans des conditions identiques peuvent présenter des variations interindividuelles dans l'intensité des effets après une exposition à une certaine concentration. C'est la relation exposition-effet. Les individus dits «plus sensibles», «hypersensibles» ou «plus susceptibles» présentent un effet particulier, comme des aberrations chromosomiques, après une exposition à des niveaux relativement bas. De plus, l'effet chez un individu peut varier au cours du temps et à cause d'autres facteurs, conséquence d'une variation intra-individuelle. La relation exposition-réponse explique le nombre d'individus présentant une réponse particulière à des niveaux d'exposition différents et traduit une variation interindividuelle dans tous les facteurs concernés. Donc, si chez un individu des différences de risques professionnels pour la santé peuvent être imputées à des différences dans l'exposition aux risques professionnels, on peut aussi observer d'importantes différences au niveau de l'altération de la santé entre des travailleurs exposés de façon similaire à une même substance. Dans le cas d'une courbe dose-réponse bimodale

claire, il est en principe plus que probable que l'on pourrait identifier le facteur (ou une combinaison de facteurs) permettant la distinction entre les personnes les plus susceptibles et celles qui le sont moins.

Les causes sous-jacentes (fondamentales) d'une telle variation de réponse entre des individus soumis à une exposition professionnelle identique impliquent des différences dans les facteurs environnementaux (exposition professionnelle et non-professionnelle présente ou passée), dans les facteurs biologiques (âge, sexe, maladies antérieures ou actuelles) ainsi que dans des facteurs liés au mode de vie (alimentation, consommation de tabac et d'alcool, stress). De tels facteurs sont appelés facteurs de susceptibilité « acquis ». De plus, comme la constitution génétique de chaque individu est différente, la variation de réponse peut être influencée par différents facteurs héréditaires, qui peuvent par exemple influencer sur le taux de détoxification des substances pénétrant dans l'organisme. Ce sont les facteurs « innés » de susceptibilité. Les différences de susceptibilité entre individus sont la conséquence d'une interaction complexe entre facteurs de susceptibilité acquis et facteurs de susceptibilité innés. Les facteurs innés restant les mêmes, seuls les facteurs acquis peuvent expliquer les variations de réponse chez un même individu face à une exposition professionnelle identique.

Un modèle conceptuel a été proposé (6,7) sur les interactions complexes entre exposition, susceptibilité innée et acquise et risque de maladie (figure 2).

Ce modèle permet de situer dans la continuité des événements biologiques un marqueur particulier ainsi que la pratique de sélection ou de surveillance liée à ce marqueur. En effet, chaque étape des événements dans l'organisme, suite à une exposition (de l'exposition à la dose interne ; de la dose interne à la dose biologique effective ; de là, à l'effet biologique précoce, allant vers une altération structurelle ou fonctionnelle, pour éventuellement aboutir à une maladie) est influencée par des facteurs de susceptibilité acquis et innés. A chaque étape, plusieurs gènes peuvent intervenir dans ce processus. Une faible capacité de réparation de l'ADN, par exemple, peut constituer l'un des facteurs interférant avec l'étape allant de la dose biologique effective à l'effet biologique précoce, en facilitant les aberrations chromosomiques après exposition à des substances cancérigènes. Ne serait-il pas logique d'exclure les travailleurs ayant une faible capacité de réparation de l'ADN ?

Illustrons la complexité du phénomène de susceptibilité par l'exemple de deux individus : l'un disposant d'une condition physique excellente et d'un système de réparation de l'ADN faible et l'autre avec une condition physique faible et un système de réparation de l'ADN fort. Suite à une exposition similaire par inhalation, l'individu ayant la meilleure condition physique aura une dose interne plus faible vu que cet individu doit faire beaucoup moins d'efforts pour effectuer le même travail. Ceci pourrait aboutir à une dose biologique effective bien plus basse et donc à un risque moins élevé, malgré une faible capacité de réparation de l'ADN (7).

Le modèle doit permettre de clarifier le pourquoi des grandes variations interindividuelles dans les réponses à l'agression toxique, variations qui ne sont qu'en partie déterminées par des facteurs génétiques.

En dehors de toute considération éthique ou sociale liée à l'exclusion éventuelle suite à un test de sélection, et en dehors également de toute considération concernant la pertinence du

facteur testé pour la prévention d'une maladie, l'utilisation de tests de dépistage comme base de sélection des travailleurs nous amène inévitablement à nous poser des questions sur la valeur intrinsèque que l'on peut accorder au résultat de ces tests.

On pourrait regarder de plus près une des pratiques de dépistage plus au moins commune et basée sur le dépistage d'un trait héréditaire, à savoir le dépistage des atopiques et leur exclusion éventuelle de certains travaux (1,9). Des personnes atopiques ont une tendance familiale à réagir d'une façon hypersensible à des allergènes communs comme les poussières de maison et les pollens en présentant des symptômes comme le rhume des foins, l'asthme ou l'eczéma. Il est connu qu'ils ont un risque accru de développer des symptômes allergiques quand ils sont exposés à certaines substances dans le milieu professionnel. La corrélation n'est démontrée que pour l'exposition aux enzymes de détergents, dans les industries d'affinage du platine (platinum refining) et pour la manipulation d'animaux de laboratoire. Pour les autres substances connues comme ayant un pouvoir sensibilisant, la corrélation n'est pas démontrée : les atopiques ne semblent pas être plus à risque que les non atopiques et il n'y a aucune raison de les exclure de ces postes de travail. Par contre, dans le cas où la corrélation est démontrée, on a tendance à croire que l'identification et l'exclusion des personnes atopiques permettrait d'éviter un grand nombre de maladies professionnelles.

Supposons, par exemple, (adapté de De Kort (3)) que l'on veuille faire un examen d'embauche pour des techniciens d'un laboratoire d'animaux et que l'on ait décidé d'exclure les atopiques puisqu'ils ont un risque accru de développer un asthme allergique après exposition aux animaux. L'identification des atopiques se fera au moyen d'un test ayant une spécificité et une sensibilité de 90 % ; ceci veut dire que ce test identifiera correctement 90 % des atopiques et 90 % des non atopiques. Supposons aussi que 5 % des candidats (la population considérée ici) est atopique (figure 3).

Pour une population de 1000 personnes, il y aurait donc 50 personnes atopiques présentant un risque accru de développer des symptômes d'asthme si elles étaient en contact avec des animaux. Si ces 1000 personnes étaient testées, seulement 90 % des 50 personnes atopiques, soit 45 personnes, seraient correctement identifiées comme atopiques et seulement 90 % des 950 personnes non atopiques, soit 855 personnes, seraient correctement identifiées comme non atopiques. Donc, 5 atopiques seraient identifiées comme non-atopiques et 95 non-atopiques le seraient comme atopiques. Ceci signifie que sur une population de 1000 personnes, 140 personnes seraient identifiées comme étant atopiques, avec 32 % seulement qui seraient correctement identifiées et 68 % qui seraient incorrectement identifiées comme atopiques. On aurait donc 95 personnes sur 1000 personnes testées qui seraient exclues de ce travail sur la base d'un résultat positif faux.

On peut calculer d'une façon très simple le nombre de cas d'asthme professionnel que l'on aurait évité en excluant les personnes testées comme atopiques (4,5). Le calcul dépend des prémisses spécifiques, qui étaient basées sur des chiffres réels : sensibilité et spécificité, 90 % ; fréquence des personnes atopiques dans la population de candidats qui se présentent pour un tel travail, 5 % ; incidence de la maladie dans la population non sélectionnée, 10 % ; risque relatif, 3. Le résultat de ce calcul nous apprend que si on veut éviter, sur 100 personnes, 8.2 % des 10 cas d'asthme attendu, c.-à-d. 0.82 cas (moins d'un cas sur dix cas attendus sans sélection), on aura à exclure 16 personnes dont 11 personnes qui n'étaient pas atopiques, donc sans risque accru réel.

L'acceptabilité des tests de polymorphisme génétique, indiquant une susceptibilité à une maladie liée à une exposition (comme dans le cas des autres tests d'embauche portant sur la santé future en termes de probabilité accrue de développer une maladie professionnelle), dépend du contexte dans lequel ils sont effectués qui sans équivoque devrait être celui de protéger la santé et de préserver l'emploi autant que possible. C'est uniquement alors que l'on pourrait considérer le test génétique pour évaluer le risque de développer une maladie liée au travail comme fondamentalement semblable aux autres formes de tests pertinents pour la protection de la santé. A moins de n'être utilisé que dans un cadre institutionnel où sont clairement définis les buts, à savoir protéger la santé et favoriser l'emploi, l'interdiction des pratiques de dépistage génétique à l'embauche reste la seule solution fiable. Tous les tests n'ayant aucun rapport direct avec les risques liés au travail et à la santé devraient toujours être interdits.

L'analyse des pratiques de tests du polymorphisme génétique, actuellement possibles, prouve qu'elles ne devraient pas être considérées comme offrant une base fiable pour la mise à l'écart de travailleurs. Il est étrange et inquiétant de voir combien la perception des tests génétiques (actuels et futurs) ainsi que l'interprétation de leur résultat semblent être imprégnés par une pensée déterministe. Les corrélations (trouvées au travers de recherches épidémiologiques) entre certains facteurs de susceptibilité (génétiques ou autres) et un risque particulier de développer une maladie professionnelle ne devraient pas être interprétés d'une manière déterministe. Ce serait une erreur de jugement de confondre corrélation et valeur prédictive ; une erreur dans la définition des objectifs que de confondre protection contre une maladie particulière et protection globale de la santé ; une erreur d'approche que de supposer que les problèmes en santé au travail peuvent simplement être résolus par la sélection des travailleurs. De telles erreurs conceptuelles peuvent conduire à une classification erronée des postulants quant à leur aptitude au travail et à la protection de leur santé. On pourrait dire que la cause principale d'une classification erronée est due à une mauvaise conception et qu'une telle conception déterministe et prédictive peut aisément se solder par des conséquences néfastes pour la santé et le bien-être des individus.

Au contraire, on pourrait considérer les pratiques de test génétique en biomonitoring comme un supplément très utile à l'arsenal des outils de surveillance biologique. Ces tests en biomonitoring devraient être développés afin d'assurer une meilleure protection de la santé des travailleurs. Ils devraient être principalement utilisés en vue d'adapter les lieux de travail aux travailleurs et additionnellement en vue de les affecter à un poste de travail approprié.

L'opinion publique a peut-être une perception des tests génétiques différente de celles des autres formes de tests. Il serait donc avisé de n'autoriser aucun dépistage génétique à l'embauche tant que le public ne perçoit pas leur utilisation comme acceptable sous les conditions avancées dans ce document.

Afin d'éviter tout abus, il ne fait aucun doute que des lois très restrictives devraient contrôler la mise sur le marché des tests génétiques, leur utilisation, leur objet et les modalités de leur utilisation. Il devrait aussi être évident que les résultats d'un test génétique soient traités comme des données médicales, en respectant strictement les règles de confidentialité. Ce n'est qu'à ces conditions et conformément aux prescriptions légales que tôt ou tard le médecin du travail pourra demander d'effectuer des tests génétiques. Idéalement, de tels tests devraient uniquement être réalisés par des laboratoires de génétique

reconnus par la loi. Une telle restriction pourrait être le complément idéal à la limitation de la mise sur le marché des tests génétiques.

La sélection des travailleurs à l'embauche en fonction de leur susceptibilité à des maladies professionnelles risque souvent d'être basée sur l'illusion de la prédictivité d'un test. Il faudrait qu'on se rende compte du fait qu'il ne s'agit nullement de déterminisme- génétique ou autre- mais d'une prédisposition relative et conditionnelle. Dans la mesure où cette prédictivité serait plus étroite, il faut pleinement mettre le risque de discrimination systématique dans la balance du jugement de l'acceptabilité. En plus, il ne faut pas confondre risque de santé et susceptibilité particulière. Avoir du travail peut faire partie des conditions d'une bonne santé, ne serait ce que parce que les risques de chômage pourraient constituer des risques de santé (5).

Ce n'est pas parce qu'un test de dépistage existe qu'il est utile. Son utilisation doit être soumise à des critères d'évaluation stricts basés sur des objectifs clairement définis et suite à l'estimation de sa pertinence et de ses conséquences possibles dans un contexte particulier.

Un débat ouvert sur l'utilisation du dépistage à l'embauche devrait reposer sur au moins dix points (7), reflétant les questions scientifiques, sociales et éthiques et ayant trait à la pertinence du test (points 1 à 4), à son exactitude (point 5), à sa nécessité (points 6 et 7) et à ses conséquences (points 8 à 10)

1. Nature de la maladie que l'on veut éviter;
2. Risques absolus et risques relatifs de développer une maladie ;
3. Solidité et plausibilité biologique de l'association ;
4. Caractéristique de l'exposition
5. Exactitude du test ;
6. Pertinence et exécution de mesures prises pour éliminer les expositions à risque sur le lieu de travail ;
7. Subvention des pratiques de surveillance médicale disponibles ;
8. Exclusion de candidats à l'emploi
9. Le contexte social, y compris les conséquences que peuvent avoir sur l'emploi les résultats des tests
10. Protection de la vie privée.

Ces dix points sont étroitement liés : les réponses à un des points détermineront le « cut-off point » pour répondre au point suivant. Il va sans dire que les réponses seront différentes suivant les principes éthiques appliqués.

Quant à l'acceptabilité des résultats ou conséquences des examens médicaux d'embauche, nous suggérons les formulations suivantes : que ce soit lors d'un examen d'embauche ou de pré-placement ou après un examen médical, les travailleurs devraient être déclarés aptes au travail à moins qu'une décision contraire ne constitue une erreur médicale, en particulier s'il est établi l'existence de contre-indications majeures pouvant mettre en danger la santé et la sécurité du travailleur, celles des autres travailleurs ou de tierces personnes (progéniture comprise), danger que d'autres moyens n'ont pu réduire ou éviter en dépit des efforts des professionnels de la santé au travail pour que l'employeur mette en oeuvre une meilleure prévention et une meilleure adaptation des tâches conformément aux connaissances actuelles et aux meilleures pratiques en ce domaine.

En vue de préserver les valeurs socio-éthiques en vigueur, il est recommandé que de telles décisions ne soient prises que dans le cadre défini par la loi avec une possibilité d'une procédure de recours externe contre cet avis ou décision- donc également lors d'examen d'embauche- ce qui peut procurer aussi aux autorités publiques un instrument-clé pour contrôler ces pratiques.

Un rôle marginal ou central pour la médecine du travail (4)

Bien que plusieurs disciplines professionnelles puissent et dussent intervenir dans la prévention des effets néfastes sur la santé, les données relatives au risque pour la santé causé par les conditions de travail, tant au niveau collectif qu'individuel, ne doivent être interprétées que par des professionnels de la santé ayant une formation en santé au travail. Ils devraient avoir l'expérience nécessaire pour interpréter les résultats de tests de susceptibilité et de surveillance dans le contexte plus large de la protection globale de la santé, en tenant compte non seulement des exigences du poste de travail et des conditions de travail mais aussi des possibilités pour davantage de mesures de prévention primaire et de surveillance médicale dans le but d'anticiper d'éventuels problèmes de santé. Ce professionnalisme devrait permettre aux médecins du travail d'augmenter au maximum les chances d'identifier les situations de travail à risques, de conseiller les employeurs et les autres collaborateurs des services de prévention sur les moyens d'améliorer et d'adapter les tâches, de conseiller correctement les travailleurs individuellement sur l'emploi leur convenant le mieux et de limiter autant que possible l'exclusion pour des raisons de santé. Faire l'économie de ce professionnalisme et d'un cadre organisationnel qui lui permette d'accomplir cette tâche clairement définie conduirait inévitablement à une approche réductrice, simpliste ou incomplète de l'évaluation de la santé et de la protection de la santé en accordant trop d'importance aux résultats d'un test isolé. Ceci déboucherait facilement sur l'exclusion injustifiable de personnes et à l'exposition non fondée d'autres personnes dans des situations à risques.

Il ne faut pas oublier que, là où elle existe, l'obligation légale de mettre en place des services de médecine du travail qui couvrent les principaux outils de prévention (intervenant dans l'amélioration des conditions de travail et la réduction des situations à risques, les examens médicaux d'embauche et d'affectation de poste, l'aménagement, l'allègement et la réhabilitation) et qui donnent un rôle clé aux médecins du travail, peut offrir la meilleure garantie à la fois pour empêcher la mauvaise utilisation des données médicales et pour en stimuler l'utilisation rationnelle. Quant aux tests d'embauche, un tel cadre permet d'interdire formellement tout examen médical d'embauche portant sur les risques futurs de santé, qui serait demandé par l'employeur et n'entrerait pas dans le cadre réglementaire de la médecine du travail, laquelle stipule la complémentarité de la surveillance médicale et de la prévention primaire (conseils sur l'aménagement des postes de travail et des tâches aux capacités des travailleurs).

Ceci implique que les employeurs ne seraient autorisés ni à décider ni à intervenir dans les pratiques de tests médicaux d'embauche et d'affectation de poste, mais que les médecins du travail agissant en tant qu'experts indépendants seraient les seuls habilités à en prendre l'initiative dans le cadre réglementaire existant. Le seul moyen dont disposeraient les employeurs d'exercer leur influence sur les pratiques de tests médicaux d'embauche et

d'affectation de poste serait de participer aux négociations tripartites (Etat et partenaires sociaux) préparant la législation et les dispositions réglementaires en la matière.

Autonomie de décision du travailleur ou contraintes réglementaires (4,7,8)

Un autre indice de changement d'attitude qui ne coïncide pas avec l'approche traditionnelle de protection est de plus en plus perceptible dans le principe selon lequel chaque individu devrait décider pour lui-même des risques qu'il est prêt à prendre, étant donné son état de santé et ses ressources dans le domaine ; chacun pourrait choisir lesquels des examens médicaux proposés subir et même quelles conditions de travail accepter moyennant un supplément de salaire. Bien que l'attitude « maître de ma santé » semble représenter une nouvelle tendance, une politique qui permettrait d'adopter inconditionnellement un comportement risqué, au nom de la liberté individuelle est contestable parce qu'elle est source potentielle d'incompatibilités ou d'interférences avec les priorités sociales et les règlements qui protègent le travailleur. Nous pensons par exemple :

- au concept du droit à la protection contre les facteurs de risque présents sur le lieu de travail, qui implique la responsabilité des employeurs : le droit pour les travailleurs à une protection signifie que l'employeur doit donner la priorité à l'amélioration des conditions de travail. On ne voit pas très bien comment ce principe régulateur pourrait être préservé ou mis en avant dans le monde si les travailleurs étaient autorisés à prendre des risques excessifs pour leur « propre santé ». Accepter des risques excessifs et facilement évitables en échange d'une compensation pécuniaire interfère avec les droits d'autres travailleurs à la recherche d'un travail et limite ainsi leur liberté de choix.

- au fait que de nombreuses institutions affirment vouloir maintenir, et même promouvoir une politique de protection de certains groupes à risques, les enfants et les femmes enceintes en particulier; l'application stricte du principe de l'autonomie décisionnelle rendrait impossible ce genre d'intervention du législateur.

- au principe selon lequel l'employeur devrait, dans la mesure du possible, proposer à tout travailleur inapte à l'exécution de certaines tâches, un autre emploi dans la même entreprise, et qui ne présenterait pas de risques excessifs, compatible avec un règlement interdisant à l'employeur d'attribuer un travail trop dangereux pour la santé de la personne chargée de l'effectuer. Cette double obligation est stipulée dans différents règlements nationaux et constitue un principe régulateur de toute première importance pour obtenir l'adaptation des lieux de travail aux capacités des travailleurs. L'interdiction faite aux employeurs de placer des personnes à un poste où elles seraient soumises à un risque accru étant soutenue par la législation, celle-ci ne peut être outrepassée par l'autonomie décisionnelle du travailleur : aucune mesure législative ne pourrait réunir ces deux contraintes parfaitement inconciliables.

Les réglementations qui protègent le travailleur pourraient, à plus long terme, être menacées par l'acceptation du concept de « maître de ma santé », lequel pourrait finalement donner naissance à des règlements offrant moins de protection aux travailleurs. Dès que l'on raisonne en termes de valeurs à défendre au sein de la société, il est difficile d'accorder une priorité absolue et au principe de bienfaisance, en considérant les devoirs de l'employeur, et au principe d'autonomie décisionnelle pour le travailleur.

En complément au principe de l'autonomie décisionnelle et dans la même foulée idéologique, on évoque souvent le principe du consentement d'un individu informé. L'application du principe du consentement d'un individu informé dans le cadre, notamment, d'une soumission à des tests médicaux dans un contexte professionnel peut poser des problèmes à divers niveaux :

- la justesse de l'information fournie peut être limitée
- l'authenticité du consentement peut être douteuse
- la décision d'un individu peut être incompatible avec les intérêts des autres.

Même si l'information donnée est aussi précise que possible, l'authenticité du consentement peut rester douteuse pour les raisons suivantes :

- le statut de l'informateur peut influencer la décision de l'individu.
- on ne pourra dire qu'un consentement a été donné en toute connaissance de cause que si l'individu qui l'a formulé était à même de comprendre correctement l'explication qu'on lui fournit. Nous savons tous que dans certains cas, une explication claire ne suffit pas à induire une compréhension correcte.
- l'autonomie décisionnelle de l'individu n'est pas synonyme de capacité à décider.
- l'autonomie décisionnelle de l'individu peut être influencée par des facteurs tels que les contraintes sociales.
- le contexte dans lequel un test doit être effectué en particulier les inégalités de pouvoir, réelles ou perçues, entre l'informant et l'informé peut influencer les modalités de communication et la décision qui en résultera. Non pas le consentement informé de l'individu, mais bien des ordonnances négociées et très strictes dans le domaine de la santé au travail visant à la protection simultanée de la santé et de l'accès au travail ainsi que l'interdiction de pratiques de médecine parallèle de sélection devraient empêcher des pratiques de discrimination injustes ou injustifiables (5).

Légifération par les assurances privées ou législation démocratique (4)

Effectuer des tests pour obtenir une assurance complémentaire en soins de santé ou tout autre type d'assurance dans le cadre d'un contrat de travail devient une pratique courante, surtout dans les grandes compagnies. Quand ces tests sont effectués lors de l'examen d'embauche, cela peut mener au refus d'engager les personnes considérées comme ayant un risque de santé accru, pour des raisons n'ayant aucun lien avec les risques professionnels. La seule solution possible est probablement d'interdire, dans le cadre des examens d'embauche, toute pratique de test effectué pour souscrire à une assurance. En outre, les compagnies d'assurances ne devraient jamais avoir accès aux informations relatives à la constitution génétique des travailleurs, aux données résultant du biomonitoring génétique ou à toute autre information médicale obtenue dans le cadre de la médecine du travail parce que l'objectif de ces informations doit servir à prévenir la maladie, et non à prédire la maladie en vue d'exclure des travailleurs.

QUI DOIT DÉCIDER POUR QUI ? (4)

Comme les rapports de force sont encore plus répandus dans le monde de l'industrie qu'ailleurs, on pourrait facilement en arriver à un renforcement du processus autorégulateur de la survie du mieux adapté. Notre propos ici n'est pas de nier l'existence de ce mécanisme,

mais de permettre à ceux qui ne feraient pas partie du peloton de tête dans la course à la survie, des modes de fonctionnement et d'existence qui les respectent dans leur particularité. Une politique de santé au travail digne de ce nom ne devrait pas abandonner à l'employeur ou au travailleur individuel, ou encore à l'interaction entre le médecin du travail et le postulant ou l'employé, la responsabilité de décider de l'acceptabilité et de l'acceptation des pratiques liées aux tests. Le principe d'acceptabilité et d'acceptation des pratiques de tests devrait être décidé au moyen d'un processus de participation démocratique qui se conclurait par un accord au plus haut niveau possible de la structure décidante. Ce processus de participation devrait donc se traduire par une information et une prise de décision aux niveaux nationaux et internationaux et constituer un principe reconnu dans tous les secteurs de l'activité économique. Des accords ponctuels entre représentants des employés et des ouvriers ou des accords sectoriels conclus après des négociations collectives, par exemple, ne pourraient constituer un substitut acceptable à des prises de décisions à un niveau plus élevé et à l'adoption de lois et de réglementations adéquates.

Il peut être très important que la législation issue d'un tel processus de participation démocratique définisse aussi les rôles et les limites de l'implication de chaque acteur dans les politiques sanitaires de prévention et de protection, y compris en ce qui concerne les possibilités et les modalités d'accès à l'information médicale.

L'interaction entre le médecin du travail et le chercheur d'emploi ou le travailleur ne devrait donc pas être considérée comme une zone franche dans laquelle les acteurs ont la possibilité et le droit- implicite ou explicite- de négocier sur les valeurs en jeu, afin de parvenir à un consensus qui pourrait être basé sur n'importe quoi. Accepter que deux partenaires puissent décider seuls des règles de leur interaction pourrait contribuer à renforcer le processus de survie du plus fort plutôt que de participer au maintien, voire au renforcement de la justice sociale, de la solidarité et du respect de la dignité humaine qui sont le dû de tout un chacun, qu'il soit ou non champion de la survie.

Le principe de participation démocratique devrait être respecté pour toute prise de décision visant à définir une politique de médecine du travail. Une participation de ce type devrait aider au renforcement des enjeux sociétaux. C'est précisément ce qui fait qu'un processus de participation est démocratique. La participation démocratique repose principalement sur des formes de négociation où sont représentés les intérêts de tous les travailleurs en matière de protection de la santé et respecte les principes selon lesquels ont été établies les règles qui gouvernent une société démocratique soucieuse de justice sociale. Ce dernier point implique par exemple qu'un tel processus démocratique de participation ne saurait mener à des augmentations de salaire en échange de l'acceptation de risques évitables.

ESTIMER LA CONFORMITÉ AUX VALEURS SOCIÉTALES (4)

Le monde industriel et les sociétés qui le composent ne forment pas une île où l'on pourrait fonctionner selon des principes éthiques ou moraux inacceptables pour le reste de la société. Il nous faut, dès lors, aborder certains problèmes liés aux méthodes qui guident les prises de décision en médecine du travail ainsi qu'aux décisions qui en résultent :

- les décisions en santé au travail sont-elles généralement prises dans le respect des objectifs cités plus haut ?
- le principe de participation est-il au centre des processus de prise de décision ?
- les processus de participation sont-ils démocratiques ?
- les lois et les règlements sont-ils respectés ; leur application est-elle exigible et exigée ?

Les négociations sur les lois et les règlements dans le domaine de la médecine du travail se déroulent souvent entre les partenaires sociaux, avec une intervention gouvernementale, soit au début du processus, soit à un stade ultérieur des négociations, et se concluent souvent par un accord tripartite entre organisations patronales, syndicats et représentants du gouvernement. Des dispositions législatives qui concernent directement l'aménagement des lieux de travail, l'organisation de tests à l'embauche, la mise sur pied d'une surveillance médicale régulière, les aspects organisationnels de la médecine du travail ainsi que le degré de professionnalisme qu'elle requiert sont autant de points qui peuvent faire l'objet d'une négociation. Bien que les valeurs sociétales ne soient pas explicitement l'objet de négociations dans les problèmes de médecine du travail que ce soit au niveau de l'Union Européenne en général ou des états membres en particulier, des déclarations officielles de principe devraient guider tous les partenaires dans leur processus de prise de décision. Néanmoins, de tels accords tripartites pourraient ne pas garantir assez solidement le respect des traditionnelles valeurs socio-éthiques des Européens.

Chacun des trois partenaires peut avoir des objectifs et des priorités incompatibles avec l'approche non équivoque qui voudrait à la fois protéger la santé et permettre l'emploi au niveau du travailleur individuel. Divers éléments liés à des préoccupations spécifiques peuvent introduire, dans le processus de prise de décision, une dynamique qui cesserait de donner la priorité à la santé sur les lieux de travail. Par exemple, des associations patronales pourraient donner la priorité à des options qu'elles croient plus compatibles avec les intérêts économiques immédiats des patrons. De même, les syndicats pourraient avoir du mal à adopter une politique donnant la priorité à la prévention ; ce, à cause de la complexité de leur dynamique interne et des ambiguïtés au niveau de l'image qu'ils se voient obligés d'afficher. Ces deux partenaires pourraient, ensemble, chercher à s'entendre sur des positions qui, à première vue, augmentent la protection de la santé des travailleurs mais qui, si l'on y regarde de plus près, jouent en défaveur d'une approche envisageant et la protection de la santé et la sauvegarde de l'emploi au niveau du travailleur individuel et de la collectivité des travailleurs. Les représentants gouvernementaux qui luttent pour maintenir les stabilités sociales et politiques pourraient préférer un compromis qui satisfasse les partenaires sociaux ; ils auraient alors plutôt tendance à rejeter tout ce qui risquerait de mettre en péril un tel compromis. La volonté d'atteindre ou de préserver un tel accord est parfois si impérieuse que les négociateurs en oublient les valeurs socio-éthiques fondamentales -, la solution à laquelle ils parviennent pourrait dès lors présenter un profil d'où sont absentes les valeurs officiellement défendues par la société dans laquelle le processus de négociation a pris place.

Toute solution à un problème social - la santé au travail y compris - est l'expression implicite ou explicite de trois éléments intimement liés : l'aspect technique du problème au sens le plus large du terme, avec ses contraintes socio-économiques, l'équilibre des pouvoirs entre les différents groupes d'intérêt impliqués dans le processus de prise de décision et un compromis sur les problèmes éthiques et valeurs morales en jeu. Au cours d'une négociation entre partenaires sociaux, on arrive habituellement à trouver une solution pratique ou

opérationnelle aux problèmes rencontrés. Des préoccupations totalement indépendantes de l'idée de santé peuvent avoir influencé le débat et même les aspects techniques d'un problème (comme la rationalité intrinsèque ou l'efficacité d'une pratique de test à l'embauche) peuvent y avoir eu moins de poids. Il est important de rappeler qu'on ne se livre pas à une évaluation explicite pour vérifier si l'accord conclu est bien conforme aux valeurs éthiques et morales arborées dans les credos officiels. C'est particulièrement problématique lorsque l'on aborde les pratiques de tests préalables à l'emploi, un territoire de la médecine du travail qui a fait l'objet de fort peu de réglementation jusqu'à présent, mais qui est d'une importance capitale lorsqu'il s'agit de respecter les valeurs socio-éthiques en jeu. Le problème se posera avec une acuité plus grande à mesure que les tests génétiques seront plus couramment pratiqués. Il est étonnant que la pratique de tests au recrutement, pourtant une source fréquente de conflits entre employeurs et médecins du travail, n'ait pas toujours fait l'objet d'une réglementation dans laquelle apparaîtrait le souci du législateur d'éviter l'exclusion. Et cette lacune ne semble pas causer d'inconfort majeur aux partenaires sociaux.

Puisqu'il appartient au gouvernement et aux autorités compétentes d'imposer les politiques, il faut aussi qu'ils interviennent dans les négociations. Les prises de décision ne peuvent être abandonnées au bon vouloir des parties directement concernées. De même, on ne devrait pas tolérer que des accords locaux se substituent à des accords conclus à des niveaux plus élevés.

L'intervention du parlement est particulièrement importante à cause de sa perception politique des règlements. Le parlement est peut-être l'institution la plus à même de veiller à l'application de tout accord conclu dans le respect de la dignité humaine, de la justice sociale, de la solidarité, et d'évaluer ce qui pourrait en résulter pour la protection de la santé et la promotion de l'emploi au niveau du travailleur individuel et de la collectivité des travailleurs. Pour leur permettre de mener à bien de telles évaluations en ayant d'autres interlocuteurs que les seuls partenaires sociaux, les parlements devraient pouvoir disposer d'organes consultatifs ou d'un réseau bien développé de conseillers spécialisés : la compétence et l'impartialité constitueraient des conditions sine qua non à leur engagement.

Une fois ces conditions rassemblées, les parlements pourront se prononcer de façon cohérente sur les trois aspects de toute solution à tout problème social, la santé au travail y comprise la technicité, le politique et l'éthique. Parce qu'il n'existe pas d'alternative qui garantisse le respect des valeurs sociétales dans les politiques de santé au travail, et parce qu'ils sont qualifiés pour légiférer dès que ces valeurs sont menacées, c'est aux parlements que revient cette fonction.

LA COMPLÉMENTARITÉ DE DISPOSITIONS LÉGISLATIVES ET D'UN CODE DÉONTOLOGIQUE (2,4)

Un « Code International d'Ethique des Professionnels de la Santé au Travail » a été élaboré au sein de la Commission Internationale de la Santé au Travail. Ce Code emprunte à la déontologie médicale traditionnelle la notion d'indépendance mais il souligne beaucoup plus que dans des codes de déontologie médicale la nécessité d'une évaluation permanente de la pertinence de l'acte spontané et la nécessité de penser en temps utile aux intérêts de l'individu et de la collectivité des travailleurs. La dimension sociale est donc fortement soulignée. En plus, ce Code est destiné à de nombreuses disciplines, en conformité avec le besoin de multidisciplinarité. Elle ne permet pas à ceux qui y souscrivent de suivre une

logique allant à l'encontre de l'intérêt des travailleurs. En d'autres mots, ses termes sont contraires à une approche dite de standardisation et d'exclusion.

Un code déontologique comporte- par définition un grand risque, parce qu'il définit trop implicitement le bon acte en termes de responsabilité des individus exerçant la profession. Si l'on va trop loin, on risque de sous-estimer l'importance des compléments nécessaires à cet acte éthique, et plus précisément le cadre organisationnel et légal, et d'hypothéquer leur développement. L'expérience qu'on a des codes de déontologie médicale, du secteur curatif pour ne pas le nommer, illustre bien ce problème. La lecture du Code d'éthique permet de constater que les auteurs en étaient conscients. Le Code ne se substitue pas aux conditions permettant aux professionnels de la santé au travail d'orienter pleinement leur action vers la protection et de l'emploi et de la santé de chaque travailleur, mais elle en constitue l'indispensable ancrage déontologique.

Les trois principes de base énoncés ne laissent en effet aucun doute quant à la finalité de l'action des professionnels de la santé au travail. On préfère conclure ce document en les citant.

« L'exercice de la santé au travail doit être mené selon les normes professionnelles et les principes éthiques les plus rigoureux. Les professionnels de santé au travail sont au service de la santé et du bien-être des travailleurs, aussi bien individuellement que collectivement. Ils contribuent aussi à la salubrité de l'environnement et à la santé publique.

La protection de la vie et de la santé du travailleur, le respect de la dignité humaine et la promotion des principes d'éthique les plus élevés dans les politiques et les programmes de santé au travail font partie des obligations des professionnels de santé au travail. L'intégrité dans l'attitude professionnelle, l'impartialité et la protection de la confidentialité des données de santé et de la vie privée des travailleurs font aussi partie de ces obligations.

Les professionnels de santé au travail sont des experts qui doivent jouir d'une indépendance professionnelle totale dans l'exercice de leurs missions. Ils doivent acquérir et entretenir les compétences nécessaires pour cet exercice et ils doivent exiger les conditions qui leur permettent de s'acquitter de leurs tâches selon la bonne pratique et l'éthique professionnelles ».

RÉFÉRENCES.

- (1) *Casteleyn L.* : Allergy : accuracy, relevance, necessity, and consequences associated with occupational testing for atopy. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 1996, vol 2,N°3, Jul-Sept suppl, S24-S26.
- (2) Commission Internationale de la Santé au Travail : Code International d'Ethique pour les Professionnels de la Santé au Travail. Singapour, 1995.
- (3) *DeKort W.L.A.M.*:Personnel Selection through Preemployment Medicals, Thesis, University of Amsterdam, 1993.
- (4) *Van Damme K and Casteleyn L.* : Ethical, social and scientific problems related to the application of genetic screening and genetic monitoring for workers in the context of a European approach to health and safety at work. *La Medicina del Lavoro*, 1998, vol. 89, supplemento 1, S1 -S72.
- (5) *Van Damme K et Casteleyn L.* : La susceptibilité individuelle et la prévention des maladies professionnelles. *Médecine du Travail & Ergonomie*, 1997, vol XXXIV, N°1, 11-19.
- (6) *Van Damme K, Casteleyn L and Heseltine E (eds)* : Analysis of current medical surveillance and preemployment practices. *Supplement to the July-September issue of the International Journal of Occupational and Environmental Health*, 1996, S1-S61.
- (7) *Van Damme K, Casteleyn L, Heseltine E, Huici A, Sorsa M, Van Larebeke N & Vineis P.*: Individual susceptibility and prevention of occupational diseases : scientific and ethical issues. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 1995, 37/1, 91-99.
- (8) *Van Damme K, Vineis P, Sorsa M, Casteleyn L.* : Ethical issues in genetic screening and genetic monitoring of employees. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1997, Vol 837, 554-565.
- (9) *Venables K.* : Allergy : Screening and Occupational Asthma. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 1996, vol 2,N°3, Jul-Sept suppl, S 18-S23.

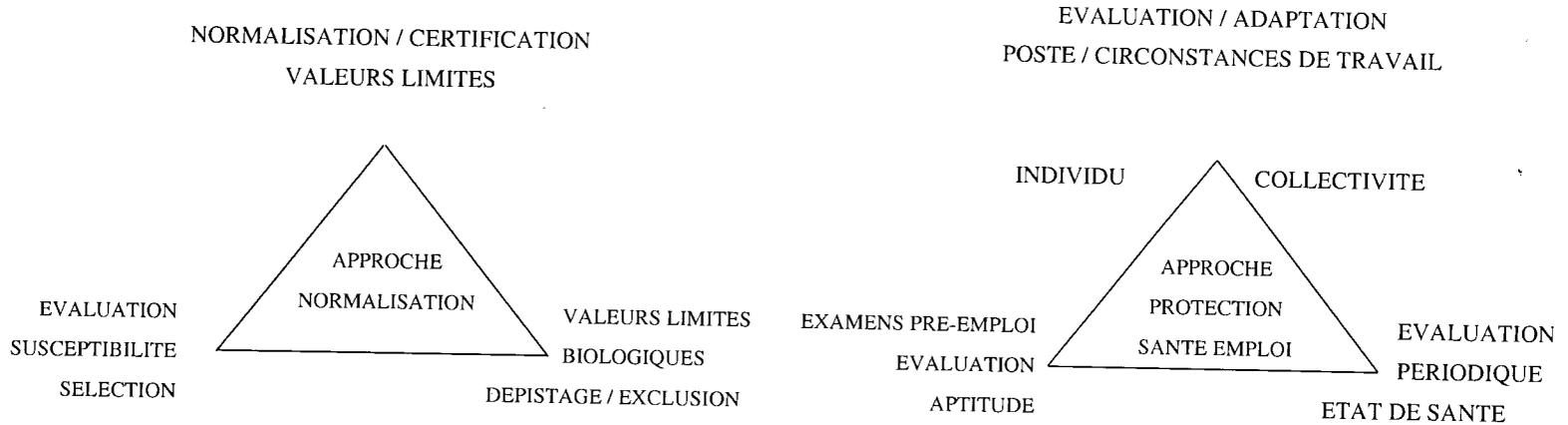


Figure 1

Schema 1

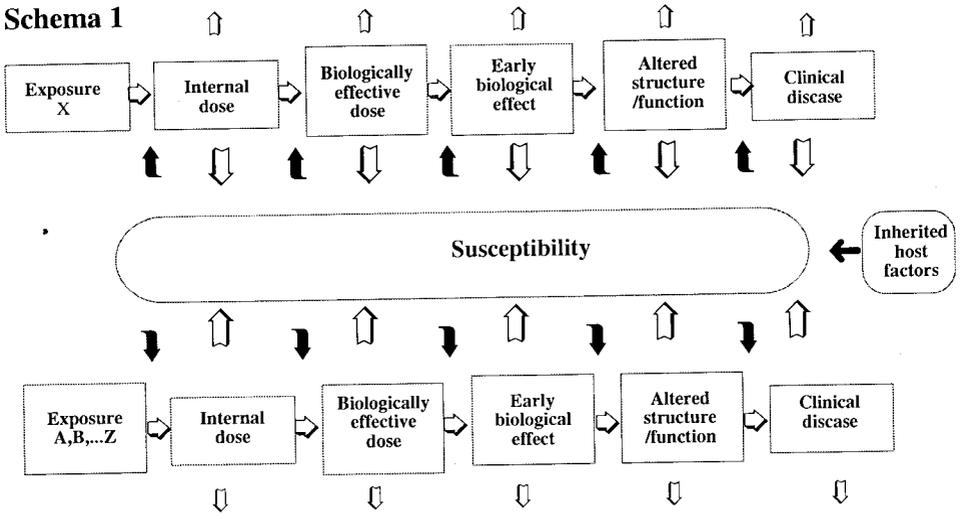


figure 2 Interactions de facteurs multiples dans la détermination d'une susceptibilité. Les flèches larges entre les boîtes indiquent la progression vers le marqueur suivant; les flèches solides indiquant que la susceptibilité innée et acquise influencent le degré ou la probabilité de progression; les flèches légères indiquent l'effet modulant des événements biologiques suite à une exposition sur la susceptibilité les flèches qui échappent des boîtes indiquent l'effet des mécanismes de défense.

Résultats d'un test pour déterminer le statut atopique
Sensitivité 90 %, Spécificité 90 % -Prévalence d'atopie 5 %

Résultat du test

Atopie +	45	95	140
Atopie -	5	855	860
Total	50*	950*	1000*
	Atopie +	Atopie -	Totale

* selon la prévalence

figure 3 Adapté de De Kort WLAM, 1988

L'ACTION DES AUTORITES DE SANTE PUBLIQUE EN MATIERE DE RADIOPROTECTION

P. Hublet

Directeur général honoraire au Ministère de l'Emploi et du Travail.
Professeur honoraire à l'Université libre de Bruxelles.

Texte de l'exposé du 11 décembre 1998

"Le secret d'ennuyer est celui de tout dire", Voltaire.

Résumé :

L'auteur décrit le rôle joué par les principales administrations dépendant de divers départements ministériels et concernés par la gestion et la maîtrise du risque engendré par les applications civiles de l'énergie nucléaire. L'Etat, au nom du principe de la puissance publique, a imposé une réglementation aux divers utilisateurs, laquelle est contrôlée par des services spécialisés.

La chronologie des grands événements nationaux ou internationaux qui ont entraîné des modifications et des adaptations de la législation est passée brièvement en revue. Par des exemples concrets certaines actions entreprises en vue d'appliquer ou d'améliorer la protection radiologique sont décrites. Par ailleurs, l'auteur expose quelques actions d'envergure qui ont mis en oeuvre des fonctionnaires et agents de divers services impliqués dans des affaires spécifiques. La politique suivie a été celle de la concertation n'excluant pas la fermeté lorsque les événements justifiaient une telle attitude. Il convient de se souvenir constamment que dans un état de droit des situations particulières non prévues imposent parfois de modifier les règlements en vigueur en appliquant les procédures prévues à cet effet, ce qui demande du temps et beaucoup d'efforts. Les administrations ont eu et ont le souci constant de prendre leurs responsabilités tout en évitant, comme il se doit, les comportements arbitraires, car non fondés sur une base juridique adéquate.

- I. Introduction.
- II. Les grandes étapes de la réglementation belge.
- III. Quelques exemples d'action directe.
Succès et échecs.
- IV. Conclusions.
- * Notes additionnelles

I. INTRODUCTION.

L'action des autorités de santé publique en matière de radioprotection est mal connue et le rôle de

celles-ci n'a guère été envisagé globalement. Mon bref exposé a donc pour objectif de combler une lacune, voire une injustice sans esprit de polémique ou de revendication.

Pour ce faire, il convient de présenter les grandes étapes de la réglementation belge, de donner à titre d'exemple des cas d'action directe en relatant des succès ou plutôt des réussites et aussi des échecs.

Enfin une brève conclusion permettra, j'en suis convaincu, de situer le rôle important de ces autorités dans le domaine de la protection radiologique à l'échelle nationale et internationale. L'expression "Autorités de santé publique" n'est pas reprise en tant que telle dans la législation, mais elle recouvre des administrations de divers départements ministériels, des services de celles-ci investis de pouvoirs bien définis en matière de surveillance, de contrôle d'installations, d'appareils, etc...

II. LES GRANDES ETAPES DE LA REGLEMENTATION BELGE.

L'exposé des grandes étapes de la réglementation belge nécessite un retour en arrière de 40 ans et un rappel du climat politique des années 1950-1960. Dans cette décennie, sur le plan des applications pacifiques de l'énergie nucléaire au profit de l'humanité, on ne doutait guère de la maîtrise de la fusion nucléaire pour les années 1980.

(cf. centrale anglaise de "Calder Hall" - Accident de contamination survenu au Royaume-Uni en 1956 : Windscale. Combustion de graphite et libération de produits de fission dont de l'iode 131 dans un réacteur de la filière graphite-gaz).

Le Traité de Rome créant l'EURATOM remonte à 1957 et la première directive "EURATOM" pour la protection des populations et des travailleurs date de 1959⁽¹⁾ (= les "Normes de base EURATOM").

La réglementation belge a donc été adaptée pour se conformer au prescrit de cette première directive et évidemment aux directives ultérieures.

La rédaction des textes réglementaires nécessaires à cet effet étant du ressort des administrations concernées des divers départements ministériels, je ne citerai que deux lois de base utilisées :

- a) celle du 29 mars 1958 relative à la protection de la population contre les dangers des radiations ionisantes qui a été modifiée à plusieurs reprises et notamment par la loi du 3 décembre 1969 pour ouvrir la possibilité de percevoir des redevances au profit de l'Etat pour couvrir des frais d'administration, de contrôle et de surveillance, possibilité qui a été utilisée (cf. l'arrêté royal du 25 mai 1982 qui fixe les modalités de perception et le montant de ces redevances).

Cette loi a été prise à une époque où les pays et les populations étaient inquiets suite aux retombées radioactives provenant des essais nucléaires militaires

¹ 2 février 1959 - Journal Officiel n° 11 du 20.02.1959.

effectués dans l'atmosphère par les puissances atomique de l'époque. Cette loi, dont le champ d'application est très étendu, a été souvent de ce fait utilisée pour faciliter le travail éventuel des cours et tribunaux car les juristes avaient fait remarquer qu'il est très difficile d'appliquer une législation s'appuyant sur diverses lois dont les pénalités prévues en cas d'infraction sont différentes. C'est ainsi que parfois les travailleurs professionnellement exposés ont été considérés comme des groupes particuliers de population et que des prescriptions réglementaires les concernant ont été prises en s'appuyant sur cette loi.

- b) La deuxième loi de base utilisée est celle du 10 juin 1952 concernant la santé et la sécurité des travailleurs ainsi que la salubrité du travail et des lieux de travail⁽²⁾. Cette loi a été modifiée à de nombreuses reprises. Cette loi impose notamment aux employeurs la création des organes de sécurité, d'hygiène et d'embellissement des lieux de travail. Ces organes comprennent des services de sécurité, d'hygiène et d'embellissement des lieux de travail et des comités de sécurité, d'hygiène et d'embellissement des lieux de travail. C'est sur la base de cette loi qu'a été institutionnalisée en Belgique la médecine du travail par un arrêté royal du 19 mai 1965, avec application au 1er août 1968 selon les modalités d'un service médical d'entreprise ou d'un service médical interentreprises, c'est-à-dire commun à plusieurs entreprises.

Constatons que les procédures de modification de la réglementation sont lourdes car le législateur est tenu de prendre l'avis d'organes consultatifs tels que, par exemple :

- le conseil supérieur d'Hygiène siégeant auprès du Ministère de la Santé publique et qui est un conseil scientifique ;
- le conseil supérieur de sécurité, d'hygiène et d'embellissement des lieux de travail, qui siège auprès du Ministère de l'Emploi et du Travail, dont la composition est paritaire (on y trouve donc un nombre égal de représentants des organisations, des travailleurs et des employeurs), ainsi que des experts indépendants.

La loi réparant les accidents de travail a également été utilisée pour imposer aux employeurs concernés la mise à disposition dans les hôpitaux ou institutions hospitalières de chambres stériles avec équipement connexe pour le traitement éventuel des blessés irradiés (action de l'administration de l'hygiène et de la médecine du travail du Ministère de l'Emploi et du Travail).

Un fait exceptionnel et unique s'est produit dans le paysage industriel et politico-administratif belge (de même que dans les autres pays voulant développer les applications pacifiques de l'atome) à savoir : la nécessité de développer des technologies de pointe dont tous les participants avaient au départ, chacun dans sa discipline, un même niveau de connaissances. C'est pourquoi, tous les acteurs de cette époque ont essayé de compléter leur formation de base, d'enrichir leurs connaissances et de faire part de leurs réflexions et de leur expérience à leurs collègues confrontés aux mêmes difficultés.

² Moniteur belge du 19 juin 1952.

D'emblée, devant la complexité des problèmes à résoudre, une approche pluridisciplinaire s'est imposée.

Devant cette impérieuse nécessité, a été créée en 1963, la société belge de radioprotection, société savante de caractère multidisciplinaire (les membres fondateurs appartenaient à tous les milieux concernés par les divers aspects de la radioprotection).

J'ai eu l'occasion de fournir des explications en 1981, lorsqu'il m'est revenu le pénible devoir de prononcer en ma qualité de Président de l'association belge de radioprotection l'éloge funèbre de notre regretté collègue le Professeur Samuel HALTER (cf. Annales de l'Association belge de Radioprotection, Vol.6, n° 3-4, 1981, pp.113-119) .

Ultérieurement, 1970, a été créée la Belgian Nuclear Society, regroupant des membres ayant une formation d'ingénieurs, dont certains sont membres des 2 sociétés.

Des séances communes d'exposés scientifiques ont par ailleurs été organisées au profit des membres de ces 2 sociétés.

Par ailleurs, à la demande des autorités de la santé publique et des milieux industriels, les universités ont créé des enseignements de 3ème cycle⁽³⁾, comprenant des cours, des séminaires, des travaux pratiques et des stages, ainsi que la vérification des connaissances des étudiants par des interrogations, des examens, la rédaction de rapports et de mémoire de fin d'études.

Les autorités de santé publique, expression en usage pendant longtemps, visaient les responsables administratifs, donc les fonctionnaires administrativement compétents pour traiter les dossiers en matière d'agrément des experts, la délivrance des permis d'exploitation des établissements classés comme dangereux, insalubres, incommodes. On parlait aussi de "fonctionnaires techniques".

Les principales administrations concernées étaient :

- Le Ministère de la Santé Publique :
Administration d'Hygiène publique et l'Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie, institut scientifique disposant de laboratoires avec l'équipement nécessaire pour les mesures de radioactivité dans l'air, les effluents et les aliments ;
- Le Ministère de l'Emploi et du Travail :
Administration de la Sécurité du travail (dont dépend l'Inspection technique du travail).
Administration de l'Hygiène et de la Médecine du travail dont dépend l'inspection médicale du travail.
- Le Commissariat à l'Energie Atomique qui dépendait administrativement du Ministère des Affaires Economiques et dont les activités, lors de sa suppression, ont été transférées à la Direction générale de l'Energie du même Ministère ;
- Le Ministère de la Justice :

³Pour mémoire, le premier cycle des études universitaires comporte les candidatures, le deuxième cycle les licences, les années du grade d'ingénieur civil, celles des doctorats en médecine. Le troisième cycle universitaire est celui des spécialités aboutissant au diplôme de "licence spéciale" et nécessite deux années d'études supplémentaires.

Service de la Sécurité Nucléaire, compétent en matière de gestion et protection des matières fissiles, ayant à sa tête un fonctionnaire général ;

- Le Ministère des Affaires Etrangères :

Service Scientifique de la sécurité nucléaire, assurant les liaisons nécessaires au niveau international et plus particulièrement vers l'Agence Internationale de l'Energie Atomique (A.I.E.A.) dont le siège est à Vienne.

Les grandes étapes, qui constituent des points de repère et qu'il convient de mentionner dans ce bref aperçu, sont :

- 1) l'institutionnalisation de la médecine du travail en 1965, avec application au 1.8.1968.
- 2) le rapport final de mars 1976 de la Commission d'évaluation en matière d'énergie nucléaire. Pour mémoire, rappelons que le rapport final général est la synthèse des documents élaborés par divers groupes de travail particuliers ayant étudié certains aspects liés au risque pour les travailleurs et la population résultant de la mise en oeuvre de l'énergie nucléaire dans toutes ses applications pacifiques (industrielles, médicales, dans l'agriculture, l'alimentation, etc...) En particulier le cycle du combustible nucléaire a été étudié de manière approfondie.
- 3) la création de la Commission interministérielle, organe de coordination des diverses administrations concernées (et précitées), réunissant les fonctionnaires responsables de celles-ci, ainsi que des représentants des Ministères de la Défense nationale et de l'Intérieur. (Arrêté royal du 15 octobre 1979 créant et organisant une Commission interministérielle de la sécurité nucléaire et de la sûreté de l'Etat dans le domaine nucléaire - Moniteur belge du 23.10.1979).
- 4) Après l'accident à la centrale nucléaire de Three Miles Island (T.M.I.) à Harrisburg - Pennsylvanie (U.S.A.) en mars 1980, ont été créés respectivement :
 - a) le service de protection contre les radiations ionisantes du Ministère de la Santé publique (arrêté royal du 14 août 1981 portant organisation et statut administratif du personnel du service de protection contre les radiations ionisantes (Moniteur belge du 25.8.1981).
 - b) le service de la sécurité technique des installations nucléaires (arrêté royal du 7 août 1981 relatif à l'organisation et au statut du personnel du service de la sécurité technique des installations nucléaires (moniteur belge du 19.8.1981).

Par ailleurs, la réglementation a été adaptée afin d'améliorer l'information du personnel dans les centrales nucléaires et d'imposer une formation et un recyclage pour les "pilotes" des réacteurs. L'application de redevances au profit de l'Etat en matière nucléaire a été prescrite par l'arrêté royal du 25 mai 1982 relatif à l'établissement de redevances en application de la réglementation concernant les radiations ionisantes (Moniteur belge du 25.6.1982).

J'en reparlerai car il a eu des résultats inattendus mais bénéfiques en matière de radioprotection pour les travailleurs et la population.

L'accident nucléaire d'une centrale sur le site de Tchernobyl en Ukraine, survenu le 26 avril 1986 a entraîné en Belgique une série d'événements dont je cite les principaux, sans mentionner les modifications ou adaptations réglementaires ou l'imposition de nouvelles dispositions qui ont suivi cet accident majeur.

Ce sont :

- l'établissement d'une commission parlementaire "sur le nucléaire" en 1988,
- la création d'un centre national de crise pour la gestion des catastrophes, centre polyvalent dépendant du Ministère de l'Intérieur et opérationnel vingt-quatre heures sur vingt-quatre et trois cent soixante-cinq jours par an.
- l'établissement des plans d'urgence en cas d'accident nucléaire et la vérification de leur efficacité par des exercices appropriés,
- l'établissement du réseau d'alerte national : le système Télérad (en 1988).

Toutes les administrations concernées par les divers aspects de la radioprotection ont joué un rôle prépondérant afin d'informer au mieux les "décideurs politiques" des meilleures mesures à prendre en vue de développer les applications pacifiques de l'atome en Belgique et de protéger le plus efficacement possible les travailleurs et la population.

Le rôle de celles-ci a consisté à faire appliquer la législation, à rédiger les adaptations et les modifications de la réglementation sans tenir compte du développement des technologies mises en oeuvre.

C'est ainsi que les groupes de contacts "Autorités de santé publique" "exploitants" des centrales nucléaires ont été mis sur pied et qu'ils ont été plus tard "officialisés", que les deux services spécifiques créés après l'accident de Three Miles Island, et dont je viens de parler, ont collaboré activement aux programmes de la révision décennale des centrales nucléaires avec les représentants des exploitants des centrales nucléaires et ceux des organismes agréés de contrôle.

A côté des administrations et services de l'Etat dont je viens de parler, on ne peut oublier le rôle important joué par l'Institut d'Hygiène et d'Epidémiologie du Ministère de la Santé publique, dont les laboratoires ont procédé au contrôle de la radioactivité dans les effluents liquides et gazeux provenant de centrales nucléaires, des centres de recherche, au contrôle de la radioactivité dans l'environnement, dans la chaîne alimentaire et dont les fonctionnaires ont en outre participé à de nombreuses réunions et groups de travail, etc...

Par suite de la nouvelle structure de l'Etat belge qui est devenu, depuis 1980, un Etat fédéral, cet Institut, qui a par ailleurs gardé certaines compétences nationales, est devenu l'Institut Scientifique de la Santé publique "Louis Pasteur".

III. QUELQUES EXEMPLES D'ACTION DIRECTE. **SUCCES et ECHECS.**

A titre d'illustration, voici quelques exemples de réalisations positives, donc de succès, en matière de radioprotection, au sens large du terme.

Pour ce faire, revenons à la mise en oeuvre, donc à l'application de l'arrêté royal du 25 mai 1982, relatif à l'établissement de redevances au profit de l'Etat en matière nucléaire.

Le service de la sécurité technique des installations nucléaires du Ministère de l'Emploi et du Travail a eu la charge de faire appliquer cet arrêté.

Pour faire l'inventaire des personnes ou des installations redevables de contributions au profit de l'Etat (= les redevances), diverses méthodes ont été utilisées telles que le relevé et l'étude des arrêtés d'autorisation de ces installations, la consultation des annuaires professionnels, des annuaires téléphoniques, la lecture de revues, de brochures technico-commerciales, des journaux publicitaires, etc...

Des enquêtes par le personnel technique (médecins et/ou ingénieurs) ont été effectuées lorsque cela s'est avéré nécessaire.

De ces enquêtes, échanges divers de correspondance et d'investigations approfondies, je citerai ici trois cas heureux donc à issue très favorable pour la radioprotection.

- Le premier cas : Dans le chantier de démolition de la clinique du Docteur Daubresse à Bruxelles, une source importante de Cesium 137 a été récupérée "in extremis", c'est-à-dire juste avant qu'elle ne soit évacuée dans une décharge de matériaux de construction. Personne parmi le personnel de l'entreprise de démolition n'était au courant de ce risque important de contamination radioactive. Cette source a été transférée et utilisée ultérieurement dans un hôpital universitaire de Bruxelles pour des traitements de cancer par radiothérapie.
- Le deuxième cas est celui d'une rubanerie en faillite (fabrique de rubans) située à Warwick, dans la région de Mouscron-Comines. On a retrouvé, sous un pavement qu'il a fallu enlever, quatre très grosses sources de radium utilisées lors de la fabrication de rubans pour éliminer l'électricité statique et qui, à l'abandon, constituait un risque important de radioactivité pour la population et les travailleurs.
- Le troisième cas regroupe en fait plusieurs situations rencontrées, mais heureusement rares. Il s'agit de successions suite au décès de médecins, généralement dermatologues, qui détenaient des sources de radium et qui étaient leur propriété pour le traitement de tumeurs de la peau et d'angiomes par radiothérapie de contact.

Il y eu aussi des récupérations d'aiguilles de radium chez divers médecins ou auprès de leurs descendants, après leur décès ; ces aiguilles ayant servi au traitement de tumeurs cancéreuses. Les problèmes liés à la détention de ces sources ont été résolus avec la collaboration de l'ONDRAF (Organisme National pour les Déchets Radioactifs et les matières Fissiles) qui,

comme on le sait, est un organisme para-étatique habilité à gérer les déchets radioactifs.

Pour rester dans le domaine du radium, je me souviens du risque de contamination et de dispersion radioactive provoqué par une dame ayant le statut social d'indépendant et qui, sans la moindre protection, fabriquait des paratonnerres. Elle utilisait pour la fabrication de ceux-ci des sources de radium non scellées dans un atelier sommaire situé au fond de son jardin. Cette situation malencontreuse a été résolue grâce à la bonne collaboration entre l'organisme agréé de contrôle et les fonctionnaires de l'administration de l'Hygiène et de la médecine du travail.

J'estime, à présent, devoir faire quelques commentaires sur les problèmes rencontrés dans les milieux universitaires au sens large du mot, où des situations inacceptables ont été rencontrées suite à l'existence de laxisme quant à l'application de la réglementation par manque d'information, par suite de l'ignorance des risques et également à cause d'un état d'esprit d'indépendance abusive au nom de la Recherche, de la Science et de la Liberté d'entreprendre de sorte que les procédures de travail, quand elles existent et les prescriptions réglementaires sont mal acceptées et dès lors mal appliquées, voire ignorées complètement. Cette pratique déplorable a été la cause de cas de radiodermite chez des chercheurs, des travailleurs et des étudiants manipulant sans aucune précaution des appareils de diffraction aux rayons X. Par ailleurs, ils n'avaient généralement pas bénéficié d'une information ou de formations préalables au sujet des risques encourus.

Des étudiants, des étudiantes ont parfois été gravement malades par des irradiations aux rayons X ou gammas lors de manipulations nécessitées pour la réalisation de mémoires, de thèses ou de recherches dans divers domaines, tels que la physique, la chimie, la médecine, la biologie, l'agronomie.

Souvent même, des pressions intolérables ont été exercées sur ceux-ci afin qu'ils ne dénoncent pas aux autorités responsables de la radioprotection les situations dont ils étaient les victimes. Dans chaque cas, une action prompte et énergique a été nécessaire pour assurer une utilisation sûre des rayonnements ou des radionucléides.

Je ne puis m'empêcher de vous décrire brièvement le cas d'une technicienne de laboratoire qui, dans un service ou unité de virologie, pipetait à la bouche des solutions de radiophosphore. Elle était gravement contaminée et a eu la vie sauve grâce à la médecine du travail où, lors d'un examen médical périodique, à la prise de sang, le médecin du travail avait constaté une importante anémie nécessitant l'arrêt du travail, une mise en observation clinique et une transfusion sanguine quasi immédiate...

L'administration de l'hygiène et de la médecine du travail, en son temps, a élaboré avec le centre nucléaire de Mol un programme de remise en état de fonctionnement complet avec vérification approfondie de l'efficacité des "filtres absolus" des hottes existantes dans de nombreux laboratoires du site et où du plutonium ou des oxydes de plutonium auraient pu ou pouvaient être manipulés.

Les services d'inspection des divers départements ministériels, chacun dans le cadre de leurs compétences administratives, ont également entrepris des actions concertées lorsque la nécessité

s'en est fait sentir.

J'en citerai brièvement trois exemples :

- a) étude globale d'une contamination de locaux industriels découlant, dans une fabrique de lampes à incandescence, de l'usage de sels de thorium pour la réalisation des électrodes de celles-ci, le risque radiologique n'ayant pas été pris en compte lors de la mise en oeuvre de tout le processus de fabrication. Les mesures de la contamination interne des travailleurs exposés ont été effectuées par le centre nucléaire de Mol.
- b) l'obligation imposée au centre nucléaire de Mol de réaliser ou de faire réaliser des études en vue d'évaluer le risque provenant de fissures détectées au réacteur BR.2, réacteur de recherche conçu et réalisé pour des études de matériaux soumis à des flux intenses de neutrons. Il en est résulté une mise à l'arrêt temporaire de ce réacteur de recherche durant une assez longue période.
- c) la mise en évidence et le démantèlement d'une organisation illégale pratiquant le transport et le stockage de déchets radioactifs (affaire "Transnuklear").

Parmi d'autres actions positives menées par les autorités de santé publique en matière de radioprotection, je ne peux passer sous silence la création de groupes de contact comprenant des fonctionnaires et des représentants des exploitants de centrales nucléaires ou de centres nucléaires en vue de la présentation des dossiers d'autorisation devant la commission spéciale, habilitée à donner des avis aux autorités politiques.

Après vous avoir décrit quelques succès, quelques réussites en matière de maîtrise ou d'amélioration du risque radiologique, il convient, me semble-t-il, dans un souci d'objectivité et de transparence, de vous faire part de démarches qui n'ont pas abouti.

Chacun jugera s'il convient de parler ici d'insuccès, voire d'échecs. Quant à moi, je parlerai simplement de regrets.

Voici quelques illustrations de mon propos.

- 1°) En cas d'accident nucléaire important, l'exploitant est tenu d'informer plusieurs autorités administratives, il n'y a donc pas d'appel unique (téléphone, fax, radio...).
- 2°) L'installation du réseau de surveillance radiologique national (Télérad) a été décidée sur base d'arguments peu convaincants sur le plan scientifique : on ne pouvait pas, disait-on, en ne créant pas ce réseau, décevoir l'opinion publique, donc toute la population car on n'en avait abondamment parlé dans les médias et dans le monde politique. Or il y avait une solution alternative qui a été rejetée sans examen approfondi. Celle-ci consistait, sur les sites nucléaires et autour de ceux-ci, à augmenter les moyens mobiles de détection

(véhicules avec le personnel formé et entraîné et disposant, pour les divers types de rayonnements, d'appareils de mesures très performants).

Toujours à propos de Télérad, le maillage du réseau (pylônes fixes munis d'appareils de détection et envoi des mesures à un ordinateur central) n'a pas fait l'objet d'une étude approfondie : les "mailles" (donc les distances entre les pylônes) ont 20 Km de côté et le réseau est plus serré près des centrales nucléaires. Est-on assuré qu'il s'agit bien là du meilleur choix quant au rapport optimum "qualité-prix" ?

- 3°) Au sujet de l'Agence fédérale de Contrôle nucléaire (voir notes additionnelles). Pour ce qui concerne la qualification de certains agents de celle-ci, pour les fonctions dirigeantes et de haut niveau, l'exigence de diplôme prévue au départ était celle de la possession par les candidats à ces fonctions d'un 3ème cycle universitaire. Cette exigence n'a pas été retenue, donc n'est pas exigée. Bien sûr, cela ne signifie pas que ces dirigeants ou agents n'en sont pas ou n'en seraient pas pourvus.

Avant de conclure, je me dois de lever une équivoque qui a cours dans le public : l'administration ou le système politico-administratif est qualifié, péjorativement, de "bureaucratique" voulant signifier par là que l'inertie, la routine sont les causes des dysfonctionnements. Ceux-ci ne peuvent pas être niés. Il faut toutefois se souvenir que nos structures politiques et administratives sont lourdes et complexes, mais que dans un état de droit, c'est-à-dire dans un pays démocratique tel que le nôtre, il est essentiel d'éviter les abus de pouvoir et de les dénoncer. Le manque de décision politique n'est guère imputable aux administrations. Il est bon de se souvenir que nos structures lourdes et complexes sont le fait du législateur et non des fonctionnaires et agents de la fonction publique.

IV. CONCLUSION

Si dans les années cinquante, soixante (1950/1960), lors du démarrage des grandes applications civiles du nucléaire, les administrations et services compétents ont été pourvus en personnel qualifié tout juste suffisant, par la suite, les moyens en personnel nécessités par le développement des applications diverses des radiations ionisantes ont fait défaut.

En conséquence, les administrations concernées ont dû assurer leurs nombreuses et multiples missions avec des effectifs réduits.

Il faut voir dans la "création" de l'Agence qui se met lentement (péniblement ?) en place, une tentative des pouvoirs publics pour assurer plus complètement ses missions de gestion du risque nucléaire au sens large du terme.

L'Etat, c'est-à-dire la puissance publique, a pour objectif de mieux protéger la population, de minimaliser l'exposition au risque et par conséquent de faire mieux appliquer les traités, les conventions qui constituent les normes internationales.

Il en est évidemment de même pour les prescriptions réglementaires propres à notre pays.

* NOTES ADDITIONNELLES

- Le lecteur intéressé trouvera la documentation utile et complète en matière de réglementation en consultant les moniteurs belges et ou la banque de données informatisées « Justel » du Ministère de la Justice qui en assure la mise à jour. Il en est de même pour les recueils des différentes législations édités par celui-ci et appelés « Pasiomie ». Les codes « Larciers » jouent le même rôle dans le domaine privé.

- Signalons que la loi du 10 juin 1952 concernant la santé et la sécurité des travailleurs ainsi que la salubrité du travail et des lieux de travail qui avait été modifiée à de nombreuses reprises a été abrogée par la loi du 4 août 1996 (Moniteur belge du 18 septembre 1996) relative au bien-être des travailleurs lors de l'exécution de leur travail. Par cette loi, les comités et les services de sécurité, d'hygiène et d'embellissement des lieux de travail ont été remplacés par des comités et des services pour la prévention et la protection du travail. Des arrêtés royaux du 27 mars 1998 (Moniteur belge du 31 mars 1998) en portent exécution. Ils sont au nombre de quatre :
 1. Le premier décrit la politique du bien-être qui doit être menée dans l'entreprise et rend l'employeur responsable d'une approche planifiée et structurée de la prévention. Il impose un système dynamique de gestion des risques (pour la santé et le bien-être). Les mesures de prévention font l'objet d'un plan global et d'un plan annuel écrits en concertation avec les représentants des travailleurs.
 2. Le deuxième arrêté royal est relatif au service interne pour la Prévention et la Protection du Travail. Les employeurs sont classés en 4 groupes selon le nombre de travailleurs occupés et les missions du service interne sont précisées en fonction de ces groupes.
 3. Le troisième arrêté royal est relatif aux services externes pour la prévention et la protection du travail. Le service externe (article 19) se compose de deux sections, l'une chargée de la gestion des risques, composée sur un mode multidisciplinaire et une section chargée de la surveillance médicale. Ces services doivent recevoir un agrément par le Ministère de l'Emploi et du Travail.
 4. Le quatrième arrêté royal (du 27 mars 1998) modifie et abroge diverses dispositions du Règlement général pour la protection du travail.

Dans le domaine à proprement parlé « nucléaire » la loi du 29 mars 1958 relative à la protection de la population contre les dangers résultant des radiations ionisantes et qui avait été modifiée à plusieurs reprises a été abrogée et remplacée par la loi du 15 avril 1994 : « Loi relative à la protection de la population et de l'environnement contre les dangers résultant des rayonnements ionisants et relative à l'Agence fédérale de contrôle nucléaire (moniteur belge du 15 avril 1994).

Les missions des deux services de protection contre les radiations ionisantes (celui du Ministère de la Santé publique et celui du Ministère de l'Emploi et du Travail) seront remplies par l'Agence qui est rendue progressivement opérationnelle.

En outre, plusieurs compétences des Ministres de la Santé publique et du Travail dans les domaines de la protection contre les radiations ionisantes ont été transférées au Ministre de l'Intérieur par les arrêtés du 3 juillet 1995 (moniteur belge du 12 juillet 1995), du 7 août 1995 (moniteur belge du 7 septembre 1995, et du 17 septembre 1996. Cet arrêté s'intitule ; « Arrêté royal portant mise en vigueur partielle de la loi du 15 avril 1994 relative à la protection de la population et de l'environnement contre les dangers résultant des rayonnements ionisants et relative à l'Agence fédérale de contrôle nucléaire.

Nous avons antérieurement consacré plusieurs communications scientifiques consacrées à des problèmes de radioprotection dont :

- La législation belge relative à la protection de la population et des travailleurs contre les radiations ionisantes [1]
- Etude sur la protection des travailleurs contre les radiations ionisantes en Belgique [2]
- La surveillance de la santé des travailleurs exposés aux radiations ionisantes [3]
- La protection radiologique des travailleurs exposés au risque nucléaire en Belgique [4]
- Aspects médicaux de l'accident de Tchernobyl [5]
- Modifications récentes dans la réglementation concernant la radioprotection [6].

REFERENCES

- [1] La législation belge relative à la protection de la population et des travailleurs contre les radiations ionisantes, P. HUBLET, Archives belges de médecine sociale, hygiène, médecine du travail et médecine légale, n° 3, p. 168-172, 1965)
- [2] Etude sur la protection des travailleurs contres les radiations ionisantes, P. HUBLET, Journal belge de Radiologie, n° 56, p. 184-189, 1973
- [3] La surveillance de la santé des travailleurs exposés aux radiations ionisantes, P. HUBLET, Annales de l'Association belge de Radioprotection, Vol.8, n° 3, p.163-188, 1983
- [4] La protection radiologique des travailleurs exposés au risque nucléaire en Belgique, P. HUBLET, Annales de l'Association belge de Radioprotection, Vol. 10, n°1, p. 127-158, 1985
- [5] Aspects médicaux de l'accident de Tchernobyl, P. HUBLET, Annales de l'Association belge de Radioprotection, Vol. 13, n°2, p. 95-113, 1988
- [6] Modifications récentes dans la réglementation concernant la radioprotection, P. HUBLET, annales de l'Association belge de Radioprotection, Vol.13, n°4, p. 263-276, 1988

Samenvatting

De acties van de Overheid verantwoordelijk voor de Volksgezondheid in verband met de Stralingsbescherming.

De auteur beschrijft de rol van de voornaamste administratieve diensten ,afhankelijk van verschillende ministeriële departementen, welke betrokken waren bij het beheer en beheersing van het risico voortkomende uit de burgerlijke toepassing van de kernenergie. De staat ,op basis van het principe van de uitoefening van de Openbare Macht ;heeft aan de verschillende gebruikers een reglementering opgelegd welke door verschillende diensten wordt gecontroleerd. De chronologie van de grote internationale gebeurtenissen die aanleiding hebben gegeven tot wijzigingen in de reglementering worden vluchtig behandeld .Enkele concrete acties uit bedrijven, met als doel de stralingsbescherming toe te passen of te verbeteren worden beschreven. Verder beschrijft de auteur enkele belangrijke acties waarbij functionarissen en agenten van verschillende diensten betrokken waren. De gevolgde politiek was er een van overleg zonder echter een strenge beoordeling van de gebeurtenissen uit te sluiten. Men moet er zich steeds van bewust zijn dat in een rechtsstaat er zich voortdurend onvoorziene gebeurtenissen kunnen voordoen die wijzigingen van de heersende reglementering noodzakelijk maken. Dit vraagt veel tijd en inspanning.De administratieve diensten hebben steeds hun verantwoordelijkheid genomen, zonder ,zoals het hoort, arbitraire beslissingen te nemen.

Samenvatting

The author describes the role of the principal administrative services, depending upon different ministries, involved in the management and control of the risk from civil applications of nuclear energy. The state has, on the basis of the principle of the exertion of Public Power, imposed regulations on the various users, which are inspected by specialised services. The chronology of the major national and international events which have led to adaptations in the legislation are briefly discussed. Certain actions taken with the purpose of adapting or improving radiation protection are described by means of practical examples. Besides, the author describes some major actions involving officers and agents of the different services. The applied policy was one of consultation without however, if necessary, excluding a firm judgement of the events. One has to be aware that in a constitutional state unforeseen events can take place necessitating changes in the regulations in vigour. The application of the procedures for these unanticipated events require time and a lot of effort. The administrative services have always taken up their responsibilities without, as is self-evident, taking arbitrary decisions.