

MEDECINE PREDICTIVE EN MILIEU PROFESSIONNEL

Radiosensibilité individuelle
et tests de dépistage

B. Le Guen (EDF) et S. Chevillard (CEA)

GROUPE « Travail, Génétique et Éthique »

Dr Poissonnet et Veron

Groupe d'étude pluridisciplinaire (Médecins du travail, Généticiens, Comité Nationale d'Éthique, Représentants syndicaux, Juristes)

S'informer Réfléchir

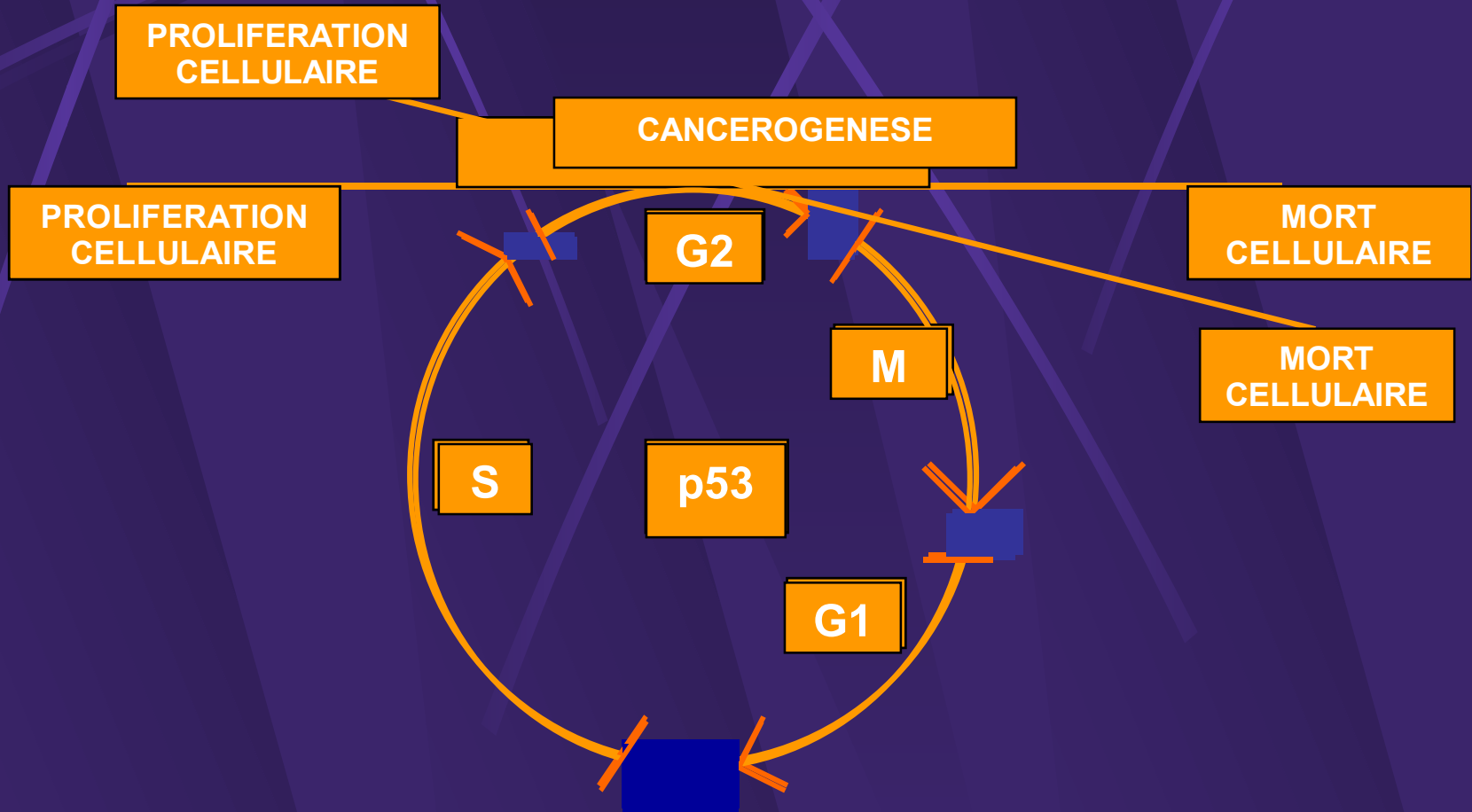
- Sur la composante génétique des maladies professionnelles
- Sur le retentissement dans la pratique en santé au travail

Informier Faire réfléchir

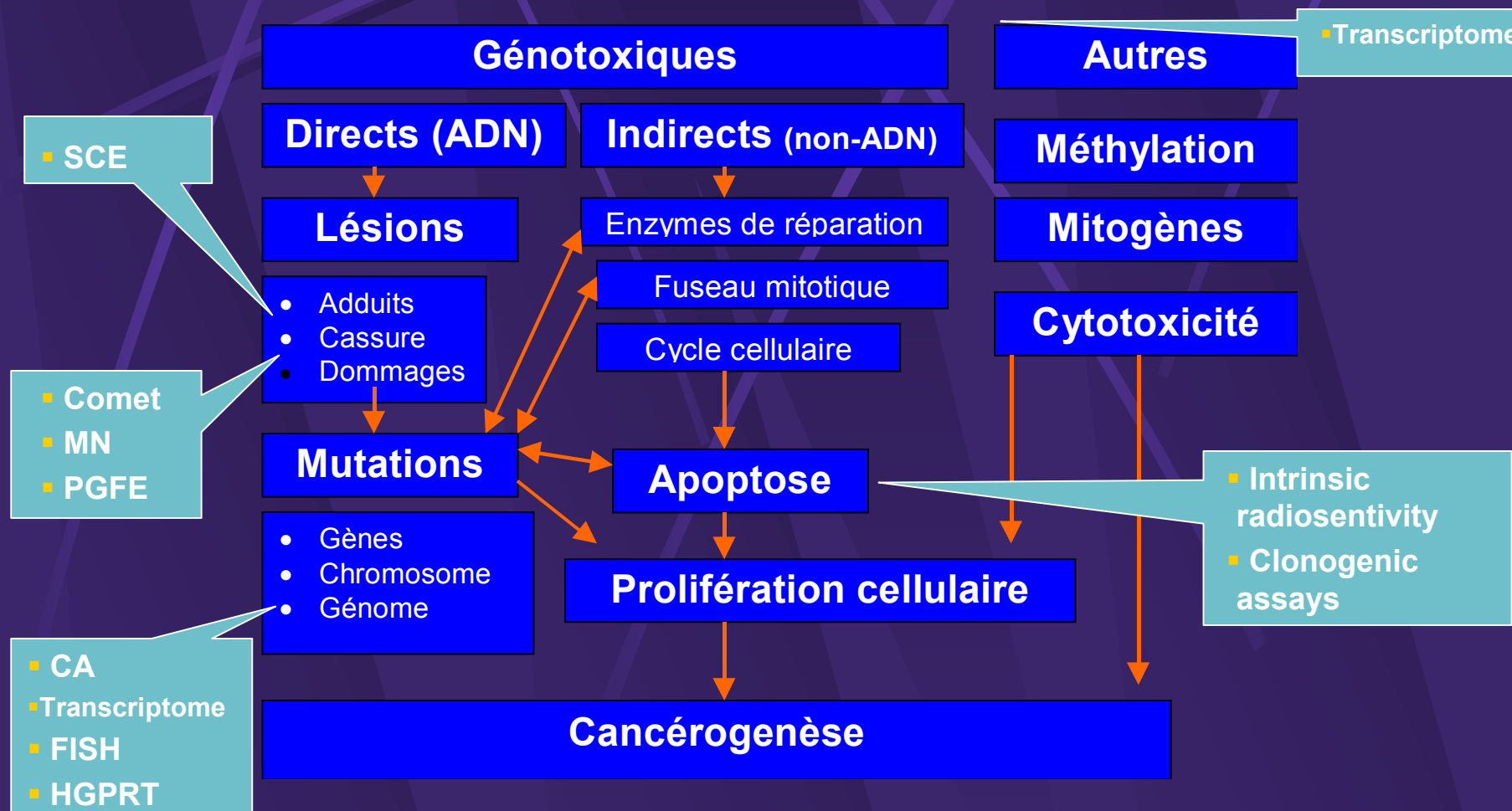
- ✓ Les médecins du travail
- ✓ Les partenaires sociaux
- ✓ Les salariés
- ✓ Les instances dirigeantes

ELABORER DES RECOMMANDATIONS

HOMEOSTASIE ET GENOTOXIQUE



MECANISME D'INDUCTION DE LA CANCEROGENESE



MEDECINE PREVENTIVE : Bio-monitoring génotoxique

❖ Tests génotoxiques dommages réversible

- échange entre chromatide sœurs (SCE)
- cassure simple brin de l'ADN (comet assay)
- induction/répression de gènes (transcriptome)

❖ Indicateur d'exposition

❖ Tests génotoxiques lésion stable

- mutation ex : HGPRT, glycophorine A
- instabilité des Minisatellites
- CA
- clastogene/cel binuclée (MN)

❖ Indice d'un effet génotoxique

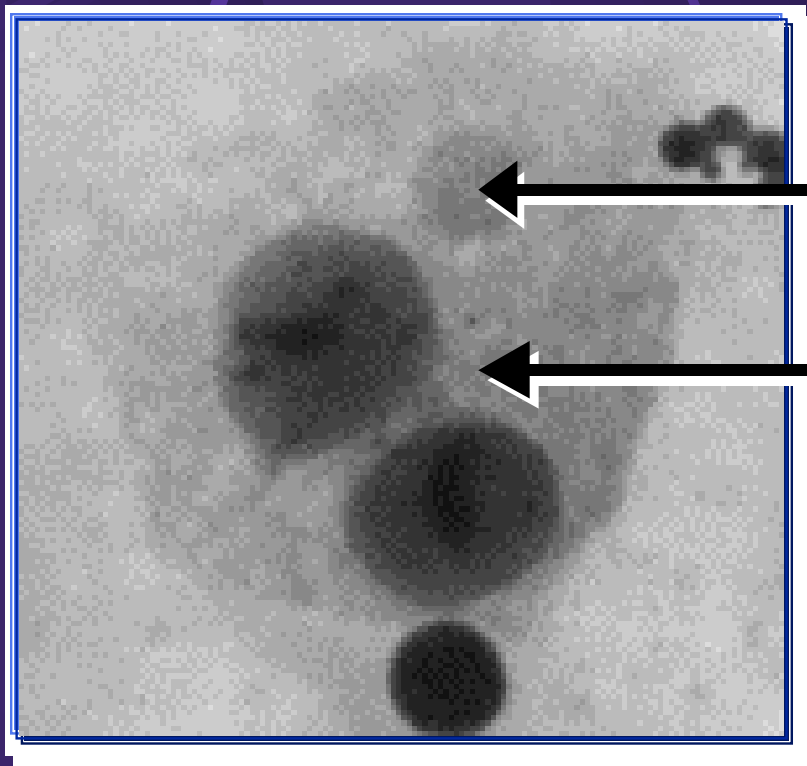
QUI VEUT GAGNER DES MILLIONS ?



❖ La radiosensibilité est :

- A) En cas de radiothérapie, une réponse au traitement variable selon les individus
- B) La réaction des tissus sains après la radiothérapie
- C) Un sujet plus prédisposé aux tumeurs radio-induites que la population générale
- D) la variabilité interindividuelle à réparer les lésions de l'ADN ou à éliminer les cellules endommagées
- E) Pour un même individu, une réaction cellulaire différente selon la dose et le débit de dose

TEST DES MICRO-NOYAUX

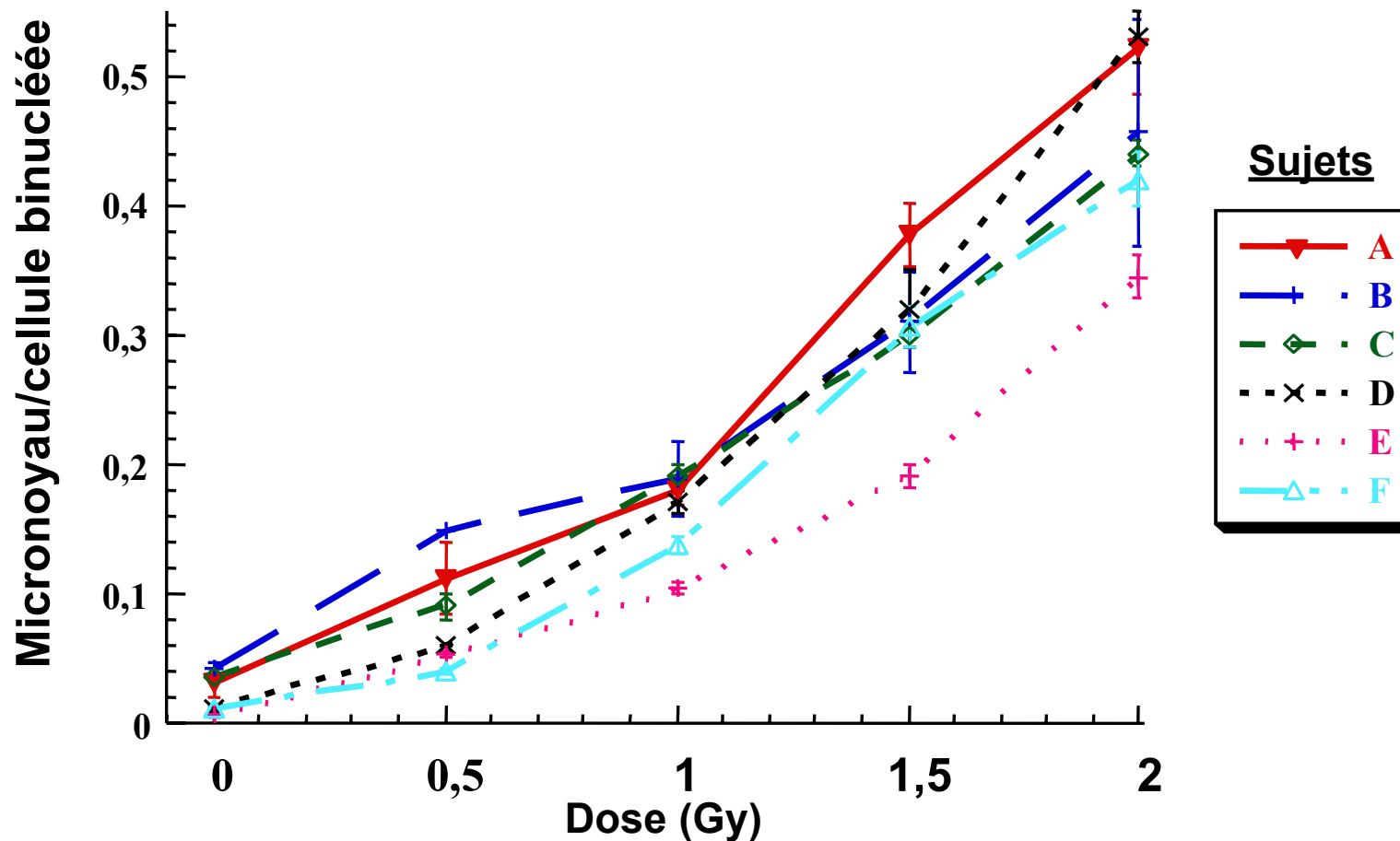


Micronoyau
Fragment de chromosome

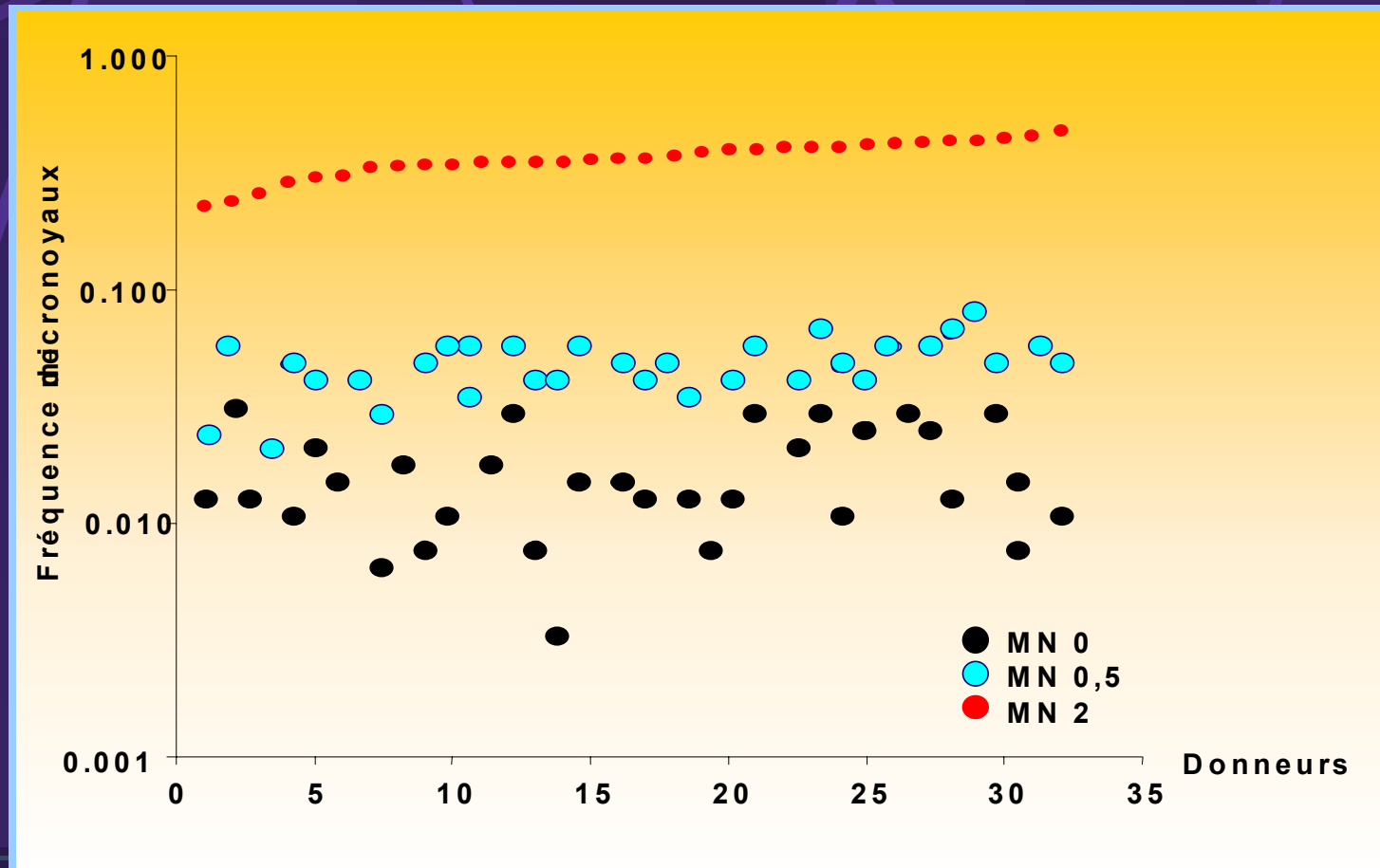
Cellule binucléée

VARIABILITÉ INTRA ET INTER-INDIVIDUELLE

Test in-vitro des micronoyaux sur 6 donneurs sains (CEA-DSV)

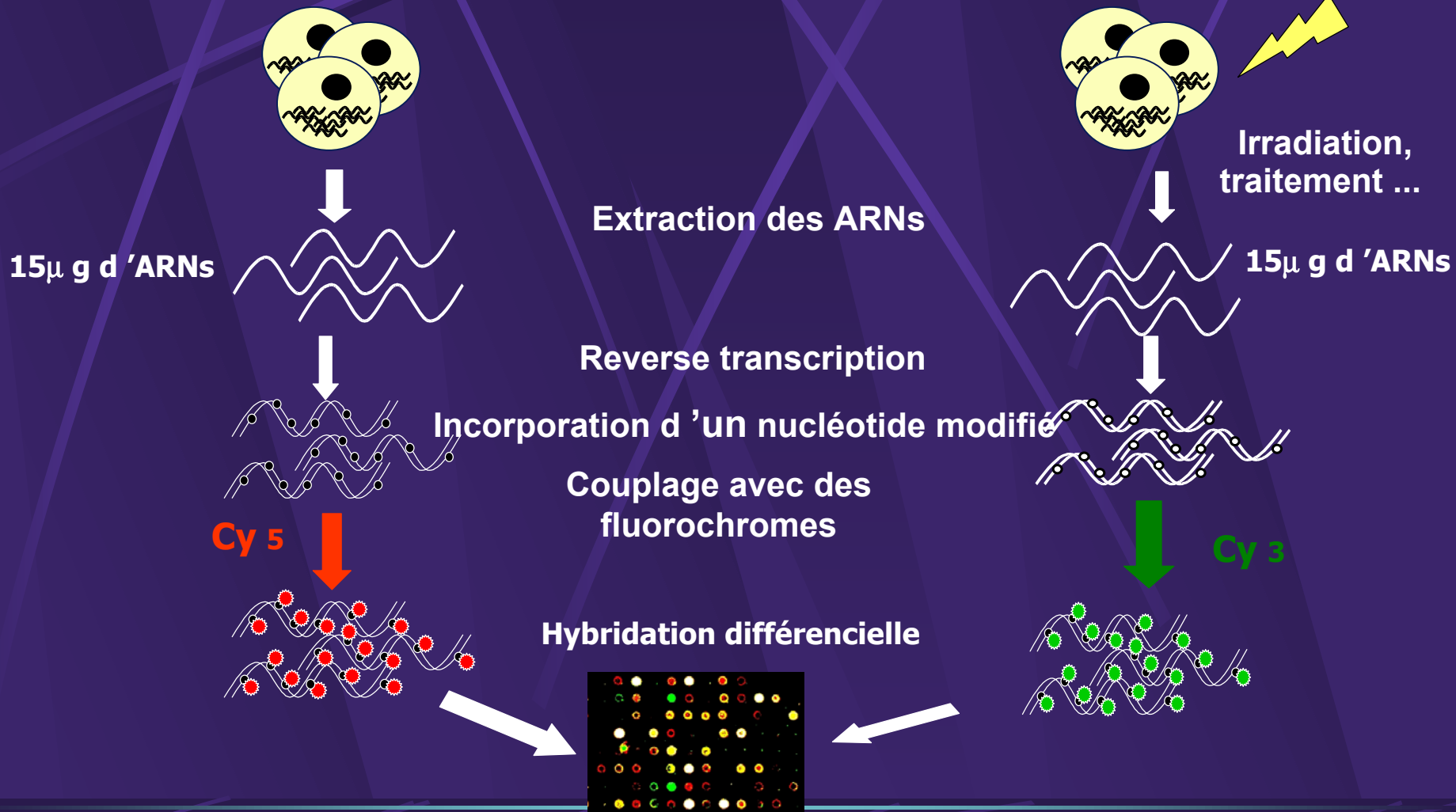


LA VARIABILITE DE LA RADIOSENSIBILITE INDIVIDUELLE



CEA/DSV

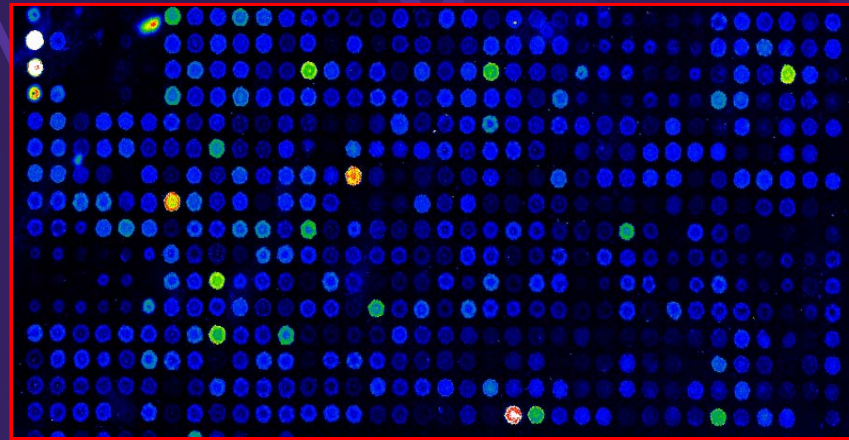
TRANSCRIPTOME



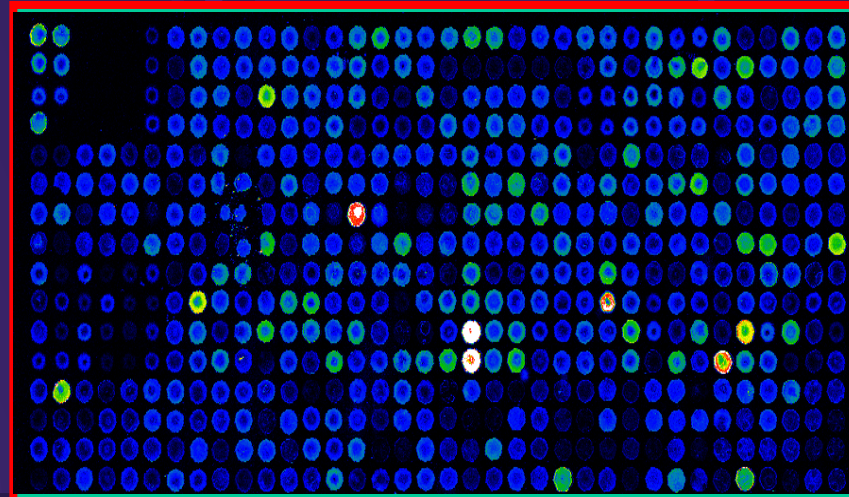
TRANSCRIPTOME

Répression

Induction



0,02 Gy



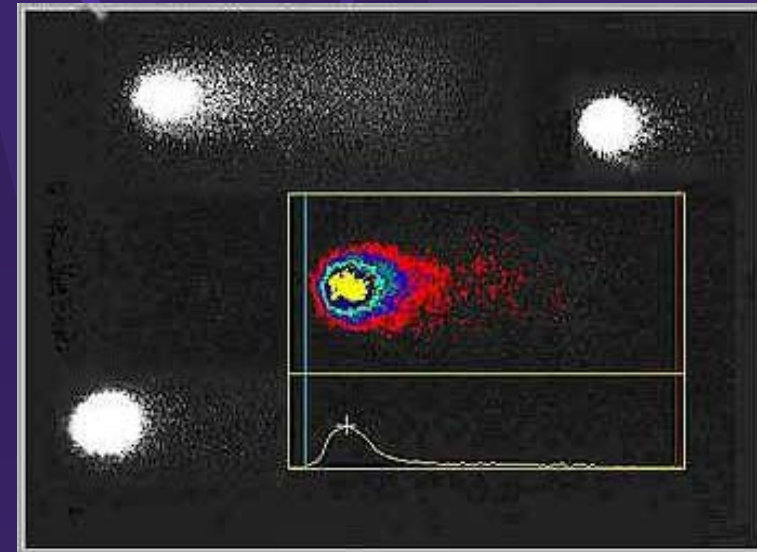
2Gy

TEST DES COMETES

❖ Quantification des Cassures ADN simple/double brin après exposition in-vitro de lymphocytes

- détection de patients à risques de développer des tumeurs radio-induites (leprat et al)
- détection de patients ayant des réactions sévères après radiothérapie (alapetite et al)
- détection ayant une susceptibilité génétique au cancer du poumon (zhang et al)

❖ Résultat : 2 jours



TESTS DE DEPISAGE GENETIQUE ET RAYONNEMENTS IONISANTS

OUI

OUI

❖ Groupe génétiquement prédisposé :

- Capacité de réparation de l'ADN altéré
- Maladies rares : AT (Ataxia Télangiectasia)
Anémie de Fanconie
NBS (Nijmegen Breakage syndrome)
- Prédisposition génétique au cancer (BRCA1 et 2)

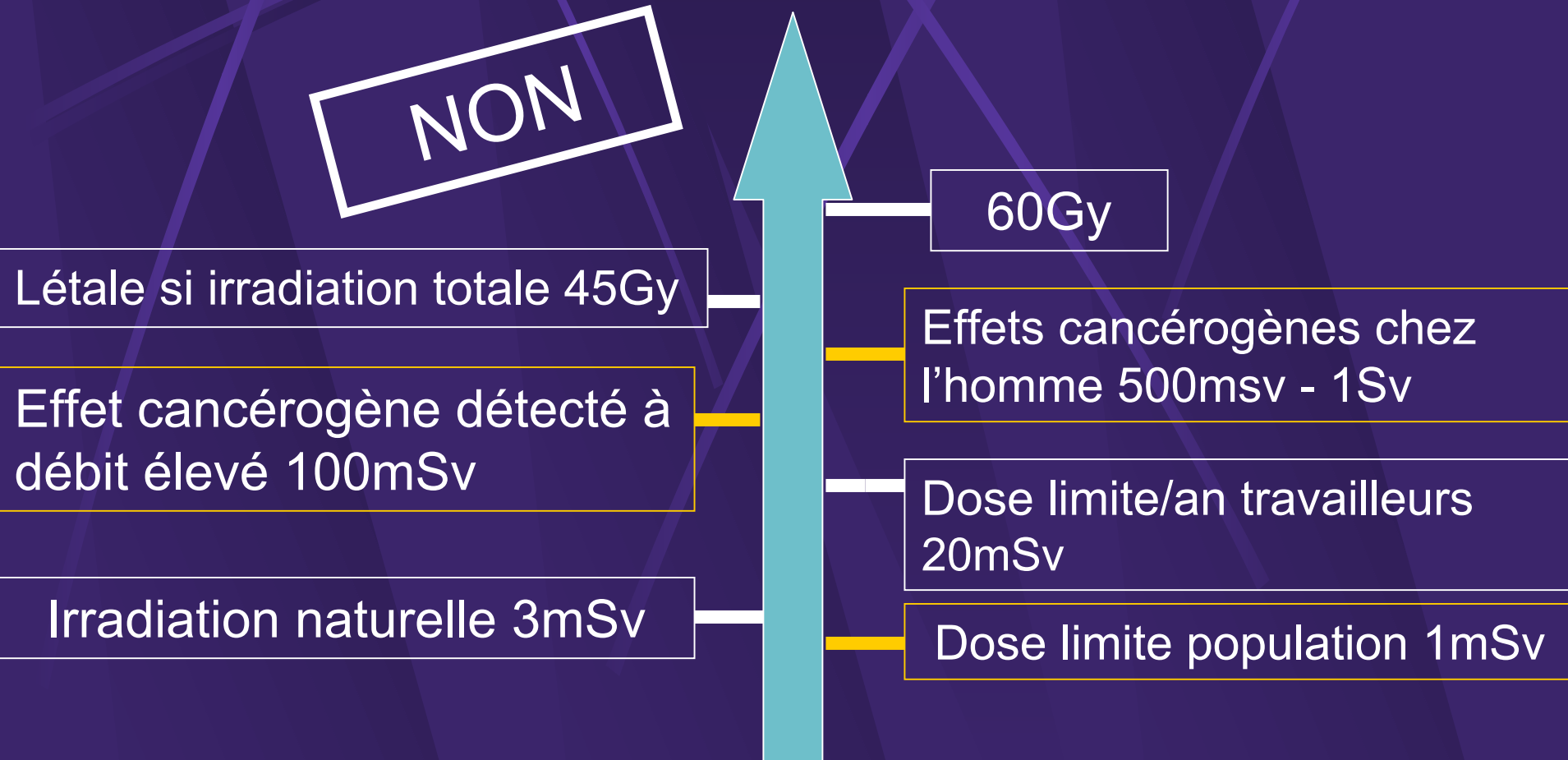
❖ Tests cyto-génétiques : OUI

❖ Indication : OUI

- Optimisation des schémas thérapeutiques des protocoles d'irradiation à fortes doses.

INDICATION DES TESTS PREDICTIFS EN MEDECINE DU TRAVAIL

NON



INDICATION DES TESTS PREDICTIFS EN MEDECINE DU TRAVAIL ?

NON

NON

- Population exposée \neq de la population générale : adultes
- Maladies génétiques en cause : rares
- Niveau d'exposition professionnelle : peu élevé
- Amélioration de la radioprotection

INDICATION DES TESTS PREDICTIFS EN MEDECINE DU TRAVAIL ?

NON

NON

❖ Conclusion du comité 1 de la CIPR :

- « le risque individuel sur la population génétiquement prédisposée n'est que faiblement augmenté par de faibles doses même si la radiosensibilité est 100 fois plus élevée ».

→ Effet des multiples génotoxiques endogènes et environnementaux

TEST IDEAL EN MEDECINE PREVENTIVE

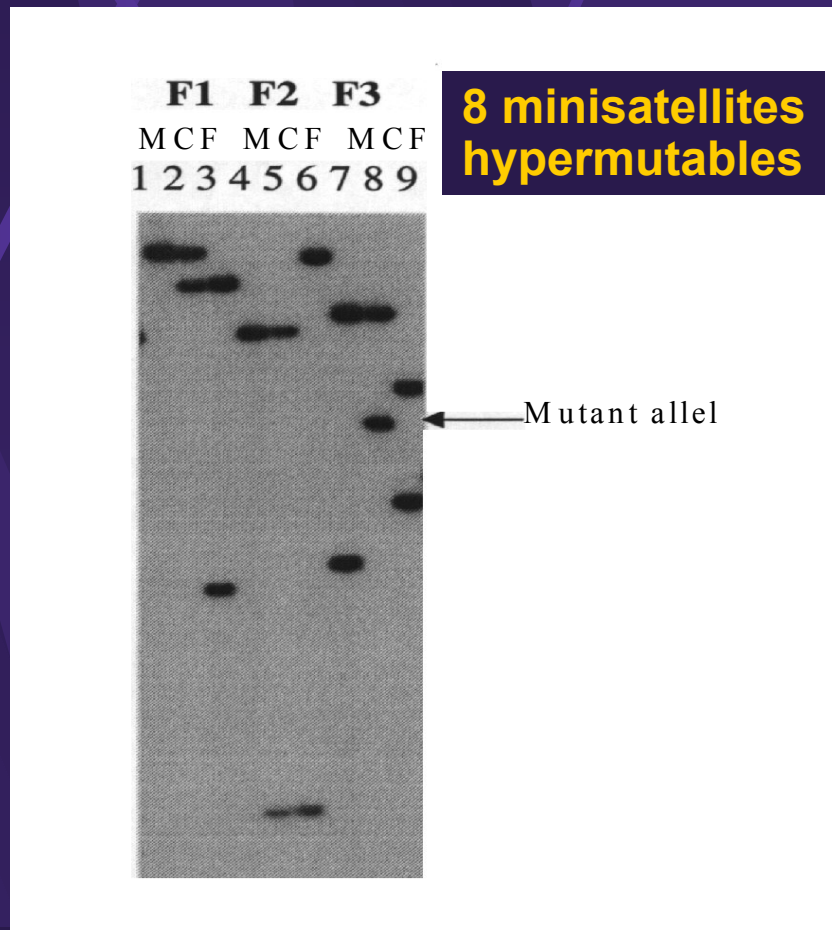
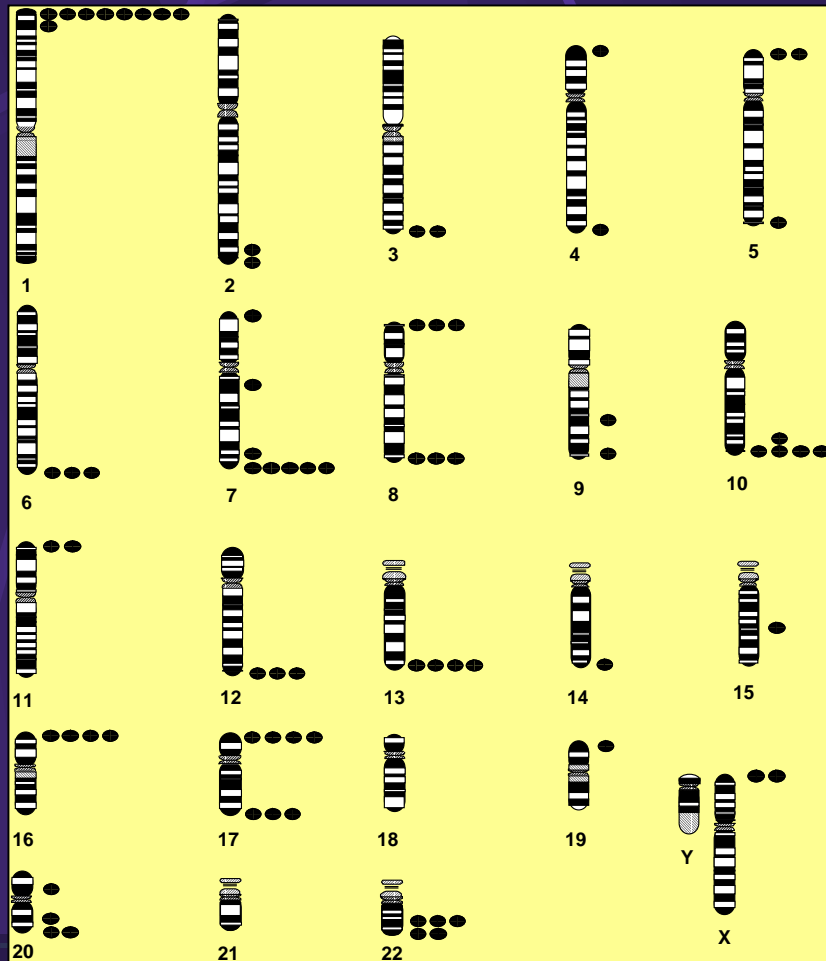
- Reproductible - courbes de références
- type de tissus analysé représentatif
- cinétique : durée des lésions
- spécifique: facteurs confondants
 - tabac, alcool, médicaments, habitudes alimentaires, examens radiologiques récents et facteurs endogènes
- automatisable
- rapide

APTITUDE ET EXPOSITION AUX CANCEROGENES MUTAGENES TOXIQUES POUR LA REPRODUCTION

- ❖ Décret n° 2001-97 du 1er février 2001
- ❖ Absence de contre-indication médicale à des travaux exposant à un agent cancérogène, mutagène ou toxique pour la reproduction :
 - Établie par le médecin du travail grâce aux tests génétiques, à la recherche de polymorphismes ?

TEST DE GENOTOXICITE SUR LA DESCENDANCE : MINISATELLITES

88 minisatellites
sous télomériques : 77 locus distincts



CONCLUSION (1)

❖ Les enjeux juridiques

- Décret n° 2000-570 du 23 juin 2000 fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens génétiques
- Loi n° 2002-303 du 4 Mars 2002 Titre II article 4 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé

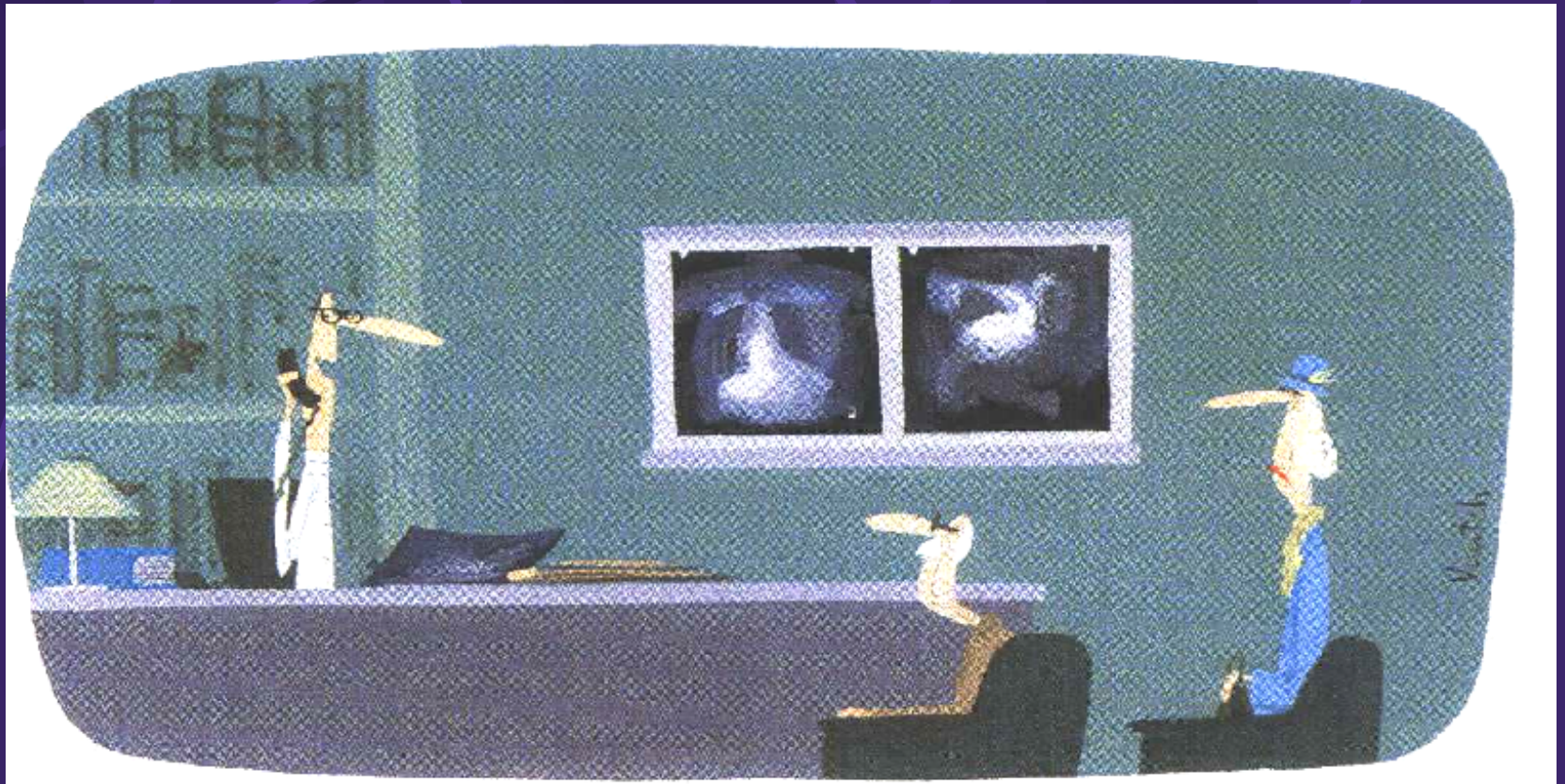
« Nul ne peut faire l'objet de discriminations en raison de ses caractéristiques génétiques »

CONCLUSION (2)

❖ Les enjeux éthiques

- Non discrimination
- Droit au travail
- Renforcement des missions du médecin du travail en privilégiant l'amélioration des conditions de travail
- Médecine prédictive / préventive

CONCLUSION



Chérie, est-ce que je peux te rappeler plus tard?
Je suis en entretien avec une future veuve et son mari.