
**ETUDE DE L'EFFET BIOCHIMIQUE DES POLLUANTS :
MISE AU POINT ET VALDIATION DE BIOMARQUEURS**

Prof. P. Kremers (Coordinateur)
Prof. P. Bartsch
Prof. A. Albert
Prof. J. De Graeve

Service de Chimie Médicale - ULG
Service de Physiopathologie du Travail – Institut Malvoz
Service d'informatique Médicale - ULG
Service de Toxicologie du Travail - ULG

ST/12/19

**Etude de l'effet biochimique des
polluants :
mise au point et validation de
biomarqueurs**

Promoteur : P. Kremers

Université de Liège
Service de Chimie Médicale (unité de Toxicologie Biochimique)
Institut de Pathologie, B23
4000 SART TILMAN

I. INTRODUCTION

I.1 Cadre général de la recherche

Pour évaluer les effets biologiques de toxiques, l'approche actuelle fait appel aux biomarqueurs.

On distingue généralement plusieurs types de biomarqueurs :

- ◆ les biomarqueurs d'exposition permettent d'objectiver et de quantifier une exposition à des toxiques, c'est par exemple la mesure du produit considéré ou de ses métabolites dans les fluides biologiques ;
- ◆ les biomarqueurs d'effet, mesurent généralement l'effet biologique produit par le toxique, par exemple la formation d'adduits aux macromolécules ;
- ◆ les biomarqueurs de susceptibilité prennent en compte les différences de capacité métabolique interindividuelles.

Nos travaux ont été principalement orientés vers le développement de biomarqueurs.

Deux types de biomarqueurs ont retenu notre attention :

Les biomarqueurs d'effet et les biomarqueurs de susceptibilité.

Biomarqueurs d'effet

Comme biomarqueur d'effet nous avons plus particulièrement étudié les adduits à l'ADN et à l'hémoglobine. Ces biomarqueurs présentent l'avantage d'évaluer directement un effet biologique, quel qu'en soit la cause.

Les adduits à l'ADN, souvent considérés comme responsables de l'initiation de cancers, résultent de la liaison covalente de substances chimiques aux nucléotides et peuvent entraîner des erreurs de lecture lors de la traduction ou de la réplication de l'ADN.

Les adduits à l'hémoglobine résultent d'une liaison covalente au niveau de certains acides aminés comme la valine terminale. Sans conséquences biologiques graves, ils sont le témoin d'une exposition aux toxiques. Ils seront, d'ailleurs, parfois appelés biomarqueurs d'exposition. La demi-vie biologique de l'hémoglobine étant de 2 à 3

mois la présence d'adduits peut témoigner d'une exposition au cours des semaines qui précèdent le prélèvement de sang. L'hémoglobine présente aussi l'avantage d'être assez facile à isoler du sang et d'y être en concentration élevée.

Biomarqueurs de susceptibilité

Les biomarqueurs de susceptibilité nous renseignent sur la susceptibilité individuelle d'un individu vis à vis de l'effet nocif d'un toxique. La plupart des toxiques sont des substances lipophiles qui, pour être éliminées de la cellule, doivent subir une modification chimique. Les enzymes du métabolisme des xénobiotiques catalysent les réactions nécessaires à ce métabolisme : réactions d'oxydoréduction conduisant à une polarisation de la molécule, réactions de conjugaison à des entités plus polaires conduisant à la formation d'entités hydrosolubles et éliminables. Ces enzymes existent sous forme de plusieurs familles et sont régulées par de nombreux facteurs endogènes et exogènes. Leur expression, sous contrôle génétique, peut varier considérablement d'un individu à l'autre. Les potentialités métaboliques d'un individu conditionnent par conséquent l'impact qu'une exposition à des toxiques peut avoir sur sa santé.

La littérature spécialisée fait état de nombreuses études visant à corréler ces activités enzymatiques, ou du moins l'expression des gènes correspondants, avec la probabilité de cancers.

Comme biomarqueurs de susceptibilité nous avons étudié plus particulièrement l'expression des cytochromes P450, responsables de l'oxydation des toxiques et de la glutathion transférase (GST), une enzyme de phase II responsable de la conjugaison de toxiques, ou de leurs métabolites, au glutathion.

I.2 Objectifs de la recherche

Trois objectifs principaux ont été poursuivis au cours de cette étude :

- ◆ mise au point et validation de biomarqueurs d'effets, cette partie comprend plusieurs étapes :
 - ◆ Mise au point de la mesure d'adduits.
 - ◆ Préparation artificielle d'adduits pouvant servir de témoin positif et d'étalon de la méthode.

- ◆ Recherche d'adduits sur des échantillons de sang prélevés sur des travailleurs potentiellement exposés à des toxiques.
- ◆ Mesure des adduits sur une série d'échantillon de sang provenant de travailleurs exposés à des toxiques.
- ◆ Essai de validation des techniques utilisées via une étude épidémiologique limitée.

- ◆ mise au point de biomarqueurs de susceptibilité.
 - ◆ Développement et utilisation de tests de génotypage pour la mise en évidence des polymorphismes
 - ◆ liés au cytochrome P450, notamment CYP1A1 et CYP2E1,
 - ◆ liés aux enzymes de phase II, notamment GST μ , GST θ et NAT2

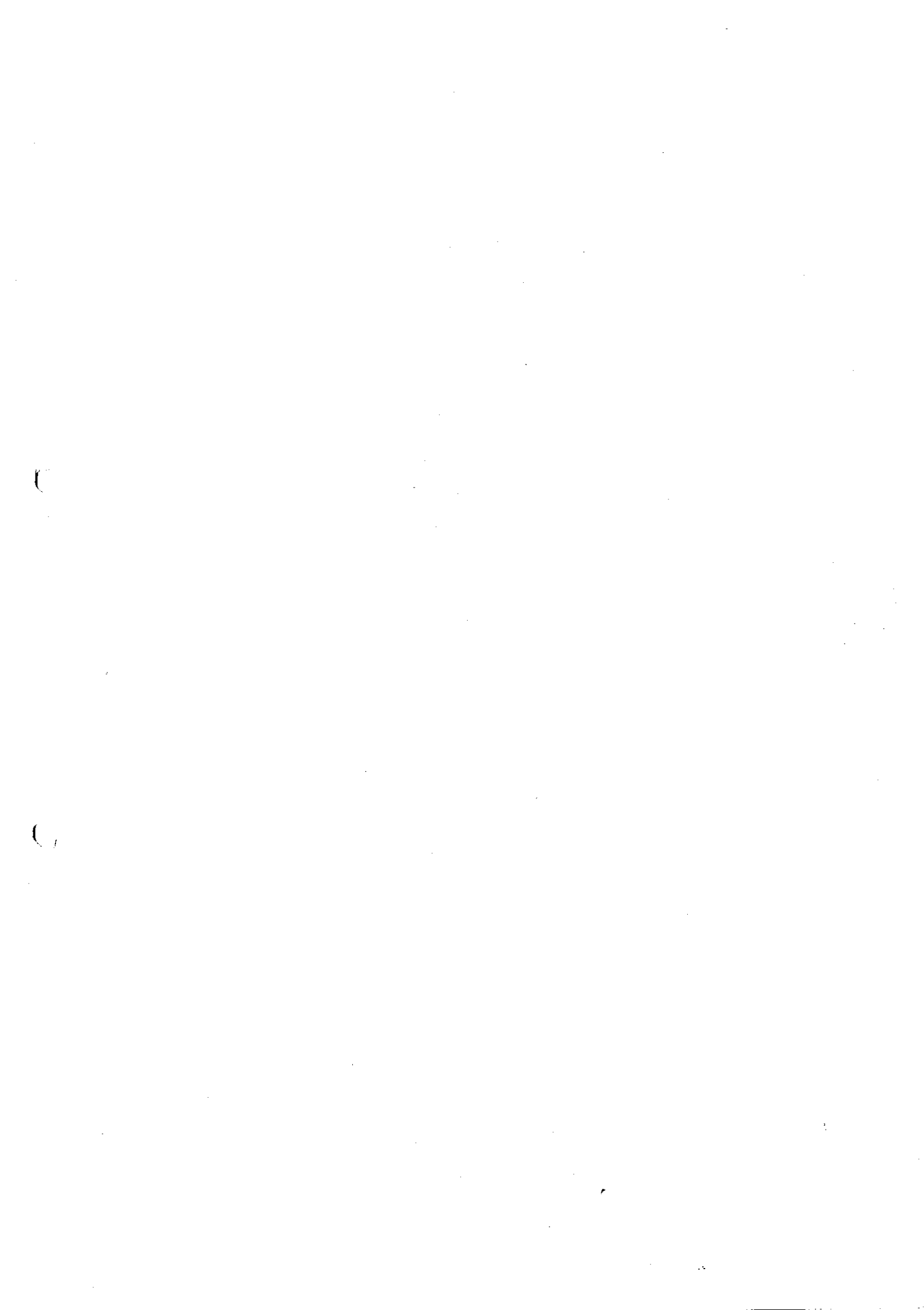
- ◆ mise au point de test in vitro sur culture cellulaire pour évaluer les effets toxiques de mélanges ou de produits encore mal connus.

III METHODES

Les méthodes de mesure utilisées font appel d'une part au post marquage au ^{32}P pour les adduits à l'ADN et à la spectrométrie de masse pour les adduits spécifiques à l'ADN et à l'Hémoglobine. Ces méthodes sont décrites dans les publications annexées.

L'étude entreprise se voulait essentiellement exploratoire et avait pour objectif principal d'évaluer les possibilités offertes par ces nouvelles techniques pour le suivi médical des travailleurs et l'évaluation objective du risque pour la santé lors d'exposition à des toxiques.

A cet effet des échantillons de sang ont été prélevés sur des travailleurs exposés. Ces collectes d'échantillons ont été possible grâce à la collaboration étroite instaurée avec quelques-unes des entreprises qui participent au projet.



Des difficultés liées au transport, aux impératifs horaires et de mode de prélèvement sont apparues en cours de campagne de mesure. Elles ont été surmontées au fur et à mesure mais nous ont obligés à rejeter une partie des résultats dont l'interprétation devenait hasardeuse.

IV RESULTATS OBTENUS

Biomarqueurs d'effet .

Adduits à l'ADN, méthode de postmarquage au ^{32}P .

Cette méthode décrite à l'origine par Randerath en 1981 a été adaptée dans notre laboratoire pour être utilisée sur des cultures cellulaires exposées à des toxiques (M. Dubois et al. 1997).

Cette technique présente l'avantage d'une très grande sensibilité, de pouvoir quantifier les adduits (nombre/nucléotide) sans devoir en identifier la nature chimique exacte.

Par contre cette méthode est particulièrement longue et assez délicate, elle comprend plusieurs étapes d'enrichissement en nucléotides modifiés et de chromatographie sur couche mince. La fraîcheur des prélèvements et leur qualité (absence d'hémolyse) est primordiale pour isoler l'ADN dans de bonnes conditions. Les conditions de purification des adduits doivent être adaptées au type d'adduits présents dans l'échantillon.

La technique utilisée a été mise au point et validée en utilisant des échantillons biologiques préparés par incubation directe d'ADN en présence de toxiques, en culture de cellules ou à partir de rats traités par des toxiques. Cette approche nous a aussi permis de préparer des standards de référence et des contrôles positifs qui ont été inclus, par la suite, dans les séries d'échantillons analysés.

Dans le sang de travailleurs exposés à des toxiques nous avons régulièrement trouvé des adduits. Le nombre d'analyses effectuées, de l'ordre de 150, n'est malheureusement pas suffisant pour tirer des conclusions précises. Plusieurs facteurs

confondants viennent compliquer l'interprétation des résultats ; parmi ceux-ci le tabagisme occupe une place prépondérante.

Après avoir éliminé tous les échantillons dits « douteux », c'est à dire qui ne présentaient pas toutes les garanties de succès lors de l'analyse (tubes hémolysés, rendement d'extraction de l'ADN insuffisant, ..) Nous avons analysé environ 150 échantillons de sang provenant de travailleurs occupés dans les industries qui participaient au projet REGETOX. Parmi ceux-ci, 146 échantillons de sang provenant de travailleurs issus de deux industries où des déchets toxiques sont manipulés ont été analysés. 21 de ces échantillons se sont révélés positifs, c'est à dire porteur d'adduits à l'ADN. Ceux-ci sont tous soit des grands fumeurs soit des personnes plus particulièrement exposées aux toxiques.

Le nombre limité d'analyses (146) et l'absence de données quantitatives concernant l'ambiance de travail et la nature des produits manipulés ne permet pas d'établir des conclusions claires et précises. L'interprétation de ces résultats requiert la plus grande prudence.

Adduits spécifiques

Par GC-MS et LC-MS il est possible de déterminer avec précision certains types d'adduits. Les méthodes disponibles concernent des polluants très répandus comme l'éthylène oxyde ou le benzène.

Benzène-Hb

L'adduit principal formé entre l'oxyde de benzène et l'hémoglobine est la S phényl-Cystéine. Une technique GC-MS et LC-MS ont été mise au point. Ce dosage est basé sur l'hydrolyse acide totale de l'hémoglobine en ses acides aminés constitutifs. Le mélange est ensuite injecté en HPLC/ESMSMS et la S phényl- cystéine détectée en mode « multiple reaction monitoring » suivant un schéma de fragmentation ion parent-fille approprié. Pour la GCMS, une réaction en présence d'acide méthane sulfonique est utilisée pour transformer la phényl-cystéine en phényl(phényl trifluoro thio acétate, composé volatil analysable en GCMS en single ion recording du fragment $m/z= 109$ en impact électronique et des des gragments $m/z= 206$ et 129 en

ionisation chimique. Dans ces conditions de travail la limite de détection est de l'ordre de 30pg injecté.

Ces techniques ont fait l'objet d'une étude de validation et ont permis l'analyse de quelques échantillons de sang de travailleurs exposés. Cette étude fait partie de la thèse de doctorat de Laurent Leclercq. (doctorat en Sciences Chimiques avec PGD en juin 98) (Leclercq 1998)

Liaison d'agents alkylants à l'hémoglobine (oxyde d'éthylène, propylène, styrène).

Une méthode GCMS après dégradation d'Edman a permis de quantifier les agents alkylants fixés sur la valine terminale de l'hémoglobine. Cette étude a été réalisée en collaboration avec le laboratoire de la KUL (prof R. Veulemans) et fait l'objet d'une publication en cours de rédaction.(Pauwels et al.)

Biomarqueurs de susceptibilité

Dans une première étude nous avons « génotypé » une septantaine d'individus contrôles et une cinquantaine d'individus soignés pour un cancer des voies respiratoires. Nous avons ensuite essayé d'établir des corrélations entre les génotypes et le type de cancer afin de voir si certains génotypes pouvaient être considérés comme « risque accru ». Le détail des résultats fait partie d'un article en préparation (L. Roelandt et al 1998). Ceux-ci montrent que sur un échantillon de cette taille il est difficile d'établir des conclusions statistiquement significatives. Certains génotypes ne concernent qu'une faible proportion de la population et il faudrait dès lors pouvoir disposer de données concernant plusieurs centaines de personnes pour obtenir des corrélations plus significatives.

Nous avons par ailleurs participé à une étude épidémiologique de plus grande envergure, organisée par l'INSERM U170 à Paris. Ces résultats ont été présentés au Congrès de l'American Association for Cancer Research en avril 1998. Il en ressort notamment que les individus fumeurs et fortement inductibles pour le CYP1A1 ont 20 fois plus de chance de contracter un cancer du poumon que les individus normaux et que si de surcroît ils sont déficients en GSTM1 le risque est 33 fois plus élevé (I. Stücker et al 1998) !

Nous avons ensuite systématiquement déterminé ces différents génotypes sur tous les échantillons de sang analysés pour la mesure d'autres biomarqueurs afin d'essayer de déterminer si, par exemple, la formation d'adduits était plus importante pour certains génotypes. Ici encore nous manquons de données pour envisager des conclusions claires. D'autant plus qu'il faudrait pouvoir tenir compte de la combinaison de différents génotypes ce qui limite parfois à quelque % les individus concernés.

Culture de cellules

Nous avons mis en place la culture de lignées cellulaires d'origine humaine susceptibles de constituer un outil expérimental adapté à l'étude de l'effet toxique de différents produits chimiques. Ces essais ont porté sur des cellules hépatiques (HepG2) sur des cellules pulmonaires (cellules de Clara, NCI H322 et HTB 56).

Toutes ces cellules expriment du CYP1A1 inducible. Sur ces cellules, des activités enzymatiques, comme l'éthoxyrésorufine dééthylase, ont pu être mesurées avec assez de sensibilité pour évaluer l'effet inducteur des produits mis en contact avec les cellules. Quelques tests de toxicité ont aussi été adaptés à ces cellules.

Par contre, nous n'avons pas pu tester l'effet de produits volatils ou gazeux, nos installations de culture cellulaire ne sont pas adaptées à ce type d'étude.

Pour ce qui est de mélanges de produits, le modèle expérimental peut rendre d'excellents services. Nous avons pu constater des effets additifs et synergiques au niveau de l'effet inducteur. Mais nous avons aussi été, et ce très rapidement, confrontés aux limites de cette approche expérimentale. Plusieurs éléments sont susceptibles de modifier considérablement les résultats : l'accessibilité du produit testé aux enzymes et récepteurs intra cellulaires (solubilité, ...), les effets toxiques, les effets inhibiteurs, les modifications de la membrane plasmique, les modifications du pH et de l'équilibre ionique du milieu de culture... Pour ces raisons nous avons préféré de ne pas approfondir cette axe de recherche peu prometteur.

V. DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Les études effectuées dans le cadre de ce programme ont pu confirmer l'intérêt pour les biomarqueurs. L'utilisation de biomarqueurs d'effet présente l'avantage de détecter des effets sans connaître avec précision la nature des toxiques responsables. La sensibilité de ces méthodes est largement suffisante pour envisager de les utiliser comme méthode de dépistage dans le cadre de contrôle de médecine du travail. Un autre avantage de ces méthodes est, qu'une fois bien validées, elle sont applicable à la population générale et pourrait donc dans certains cas objectiver l'effet de pollution accidentelle ou liée à la présence d'industries ou de dépôts considérés comme polluants.

Les inconvénients majeurs liés à ces techniques sont les suivants :

Le prix des analyses reste tant qu'à présent relativement élevé. Ces analyses sont souvent longues et font appel à une technologie lourde nécessitant infrastructures et compétences particulières.

La validation complète de ces méthodologies ne pourra se faire qu'au moyen d'un échantillonnage important et d'une étude épidémiologique minutieuse et beaucoup plus large qui dépasse très largement le cadre de ce programme.

Au terme de ce programme de recherche de nouvelles voies d'approche ont donc été explorées mais leur exploitation reste insuffisante pour les transformer dès maintenant en tests de routine applicables à la médecine du travail. Un effort important doit entr'autre être effectué pour valider et normaliser ces techniques.

VI. ANNEXES

Deux tableaux donnant un aperçu des mesures d'adduits à l'ADN effectuées sur des travailleurs potentiellement exposés à des toxiques.

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Dubois M., Grosse Y., Thomé J.P., Kremers P., Pfohl-Leszkowicz A.

Metabolic activation and DNA-adducts detection as biomarkers of chlorinated pesticide exposures

Biomarkers 2, 17-24, (1997)

Leclercq L., Laurent Ch ; and DePauw E.

High performance liquid chromatography/electrospray mass spectrometry for the analysis of modified bases in DNA : 7-(2-hydroxyethyl)guanine, the major ethylene oxide-DNA adduct

Anal. Chem. 69, 1952-1955, (1977)

Leclercq L., De Pauw E., Laurent Ch. Kremers P. and De Graeve J.

Simultaneous detection of 7-(2-hydroxyethyl)guanine and 3-(2-hydroxyethyl) adenine on human population by high performance liquid chromatography/electrospray tandem mass spectrometry.

Anal. Chem. Submitted 1998

Leclercq L., De Pauw E., Kremers P. and De Graeve J.

Unambiguous identification of N7-phenyl guanine in humans as a biomarker of benzene exposure by high performance liquid chromatography/electrospray tandem mass spectrometry

J. Mass Spectrom. Submitted 1998

Leclercq L.

Utilisation de la spectrométrie de masse dans l'analyse d'adduits à l'ADN et à l'hémoglobine

Thèse de doctorat en Sciences Chimiques. Ulg, juin 1998

Roelandt L. et al

Combined influence of CYP1A1, CYP2E1, GSTM1, GSTT1 and NAT2 genetic polymorphisms on susceptibility to lung cancer.

Soumis à Environ Toxicol and Pharmacology, 1998

Stücker I., Kremers P., Jacquet M., Cénéé S., de Waziers I., Beaune Ph. and Hémon D.

CYP1A1 inducibility, GSTM1, smoking and lung cancer. Results of a french case control study

Poster at the congress of American Association for Cancer Research , april 1998

Article en cours de rédaction.

**MESURE D'ADDUIT à l'ADN
par la méthode du post-marquage au 32p**

Usine de combustion de déchets

Echantillon (NP1)	Tabagisme	Profession	Postmarquage
A34	N	Graisseur	N
A44	6 cig/j	Fluo	N
A45	?		N
A46	N		N
A50	N	Combustibles	N
A51	N	Combustibles	N
A52	N	Combustibles	N
A57	4 cig/j	Soudeur	N
A62	?	Electricien	p
A66	N	Cariste	p
A70	25 cig/j	Combustibles	N
A72	N	Combustibles	p
A92	N	Fluo	N
A94	N	Combustibles	p
A95	N		N
A97	20 cig/j	Electricien	N
A98	N	Soudeur	p
A99	N	Mécanicien	N
A100	N	Electricien	N
A102	N	Combustibles	N
A103	N	Soudeur	N
A105	20 cig/j	Labo	N
A109	20 cig/j	Combustibles	N
A110	N	Combustibles	N
A112	?		p
A113	75 cig/j	Combustibles	p
A114	N	Combustibles	p
A115			p
A117	N	Mécanicien	N
A118	N	Soudeur	N
A121	N	Mécanicien	N
A122	5 cig/j	Ajusteur/Soudeur	N
A127			N
A128	N		N
A130	15 cig/j	Combustibles	p
A131			N
A133	30 cig/j	Labo	p
A135	N		p
A137	?		p
A138	N	Combustibles	N
A139	N		N
A140	N	Combustibles	p

Tabagisme nombre de cigarettes fumées par jour N= non fumeur

Profession type d'activité exercée par le travailleur

Postmarquage :N= pas d'adults formés ; Positif = adultes trouvés et confirmés.

MESURE D'ADDUIT à l'ADN
par la méthode du post-marquage au ³²p

Usine de préparation de plastiques

Date	Echantillon	Concentration Rapport (tte/ml)		Volume (W)	Activité	Tabagisme	Butanol sans transfert	NP1 avec transfert
6.3.98	1	277,5	1,61	36,4	Prod III	Non	N	N
	2	172,5	1,61	58	Prod III	Non	?	N
	3	241	1,58	41,4	Prod 111	15 cig/j	N	N
	4	278,5	1,78	35,9	Prod 111	15 cig- 5 cigo/j	N	N
	5	266,5	1,55	37,6	Prod 111	20 cig/j	N	N
	6	264,7	1,55	37,7			N	N
	7	233,5	1,79	42,9	Mécanicien	Non	N	N
	8	198	1,55	50,6	Labo	Non	N	N
	10	255	1,69	39,3	Labo	N	N	N
	11	129,4	1,61	77,3	Plan general	N	N	N
	13.3.98	20	152,9	1,66	45,8	Labo	N	N
21		150,98	1,62	46,4	Mécanicien	N	N	N
23		156,9	1,6	44,6	Mécanicien	N	N	N
28		180,4	1,64	38,8	Prod III	N	N	N
30		180,4	1,61	38,8	Prod 111	20 cig/j	N	N
31		158,8	1,62	44,1	Labo	N	N	N
33		211,8	1,61	33,1	?	N	N	N
40		186,3	1,67	37,6	Cariste	N	N	N
41		139,2	1,63	50,3	Mécanicien	N	N	Positif
46	145,1	1,66	48,2	Prod 111	15 cig/j	N	Positif	
19.3.98	47	147,1	1,62	47,6	Prod III	N	N	N
	49	132,4	1,67	52,7	Labo	N	N	N
	50	258,8	1,62	27	Mécanicien	25 cig/j	N	N
	51	184,3	1,64	38	Mécanicien	N	N	N
	56	139,2	1,61	50,3	Labo	N	Positif	N
	61	156,9	1,66	44,6	Prod III	N	Positif	N
	66	156,9	1,67	44,6	Prod HI	30 cig/j	Positif	Positif
	69	252,9	1,65	27,7	Prod III	N	Positif	N
	72	513,7	1,79	13,6	Cariste	10 cig/j	N	N
	82	113,7	1,64	61,6	Prod 111		N	N

Concentration: concentration en ADN dans l'échantillon analysé.

Rapport: rapport d'absorbance A260/A280

Volume volume d'échantillon traité

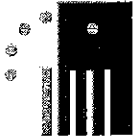
Activité type de travail exécuté par le travailleur

Tabagisme : nombre de cigarettes fumées par jour. N= non fumeur

Butanol ; NP1 : résultats obtenus suivant deux méthodes différentes de mesure des adduits

N= pas d'adduits formés

Positif- adduits trouvés et confirmés.



Publié par la Politique scientifique fédérale
Uitgegeven door het Federaal Wetenschapsbeleid

Pour de plus amples informations:
Voor meer informatie:

Madame E. Bourgeois
Politique Scientifique Fédérale – Federaal Wetenschapsbeleid
Rue de la Science 8 Wetenschapstraat
Bruxelles 1000 Brussel
Tél: +32 2 238 34 94
Fax: +32 2 238 59 12
Email: boug@belspo.be
Internet: <http://www.belspo.be>

LEGAL NOTICE

La Politique Scientifique Fédérale ainsi que toute personne agissant en son nom ne peuvent être tenues pour responsables de l'éventuelle utilisation qui serait faite des informations qui suivent.

Cette publication ne peut ni être reproduite, même partiellement, ni stockée dans un système de récupération ni transmise sous aucune forme ou par aucun moyen électronique, mécanique, photocopies, enregistrement ou autres sans y avoir indiqué la référence.

Noch het Federaal Wetenschapsbeleid, noch eenieder die handelt in de naam van het Federaal Wetenschapsbeleid is verantwoordelijk voor het gebruik dat van de volgende informatie zou worden gemaakt.

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën of enige manier zonder de aanduiding van de referentie.

ST/12/20

**Protection de la
Santé du
Travailleur**

Promoteur : P. Bartsch

Université de Liège
Service de Physiopathologie du Travail
Institut Malvoz
Quai du Barbou,4
4020 LIEGE

OBJECTIFS du service de physiologie du travail

Etablir les contacts avec les entreprises visées

Entamer une collaboration avec les services de médecine du travail et de sécurité et hygiène des entreprises participant à l'étude notamment en participant à la constitution du réseau informatique. Ce point du programme était à réaliser en collaboration avec le Service d'Informatique Médicale.

En collaboration avec le Service de Toxicologie du Travail, établir un questionnaire et un modèle d'enquête permettant de relever toutes les expositions professionnelles des travailleurs des entreprises participantes.

Participer à la réalisation des mesures d'ambiance éventuelles, en collaboration avec le service de Toxicologie du Travail. Ces mesures d'ambiance serviraient notamment à valider le logiciel d'évaluation des risques. Dans certains cas précis, les mesures d'ambiance ont été complétées par des analyses biologiques effectuées chez les travailleurs exposés ou suspects d'exposition, à la fois pour suivre des paramètres toxicologiques et l'évolution de certains biomarqueurs.

L'utilisation de la base de données toxicologiques et son enrichissement sera réalisé par les apports des observations des membres du réseau télématique.

Les membres du service, enfin, participeront au **pôle d'expertise** intégré au centre serveur.

METHODES

1. Logo

Pour faciliter les contacts avec tous les intervenants et partenaires, un nom ainsi qu'un logo ont été choisis en accord avec les autres équipes participant au projet. Cette étude s'appelle donc Régétox 2000 (REseau de GEstion des risques TOXicologiques, 2000 car tout devrait être opérationnel avant cette date). Voici le sigle de ce projet :



2. Choix des partenaires industriels potentiels

Pouvoir contacter les partenaires possibles a d'abord nécessité de pouvoir disposer des listes des différentes entreprises et des personnes impliquées dans le bien-être au travail. Les associations suivantes ont été contactées afin qu'ils nous transmettent éventuellement une liste de leurs membres dans la province de Liège ou dans la région wallonne :

- La F.I.C. (Fédération des Industries Chimiques de Belgique)
- Fabrimétal, régionale de Liège
- l'Association des chefs de Sécurité et Hygiène de Liège-Luxembourg
- les régionales liégeoises des syndicats F.G.T.B. et C.S.C.
- la section liégeoise de l'A.P.B.M.T. (Association Professionnelle Belge des Médecins du travail).

Disposer des listes des différentes associations n'a pas été trop difficile, sauf pour la F.I.C., où il a fallu se résoudre à acheter leur annuaire national et sélectionner les entreprises ciblées. La liste des entreprises s'occupant de recyclage et de traitement des déchets a été trouvée dans le numéro de septembre 1995 de la revue "Gagnez".

Les responsables (directeurs, gérants, ...) et chefs de Sécurité et Hygiène des différentes entreprises et les responsables syndicaux ont été invités à une réunion de présentation du projet Regetox 2000 au château de Colonster, domaine Universitaire du Sart-Tilman, à 4000 Liège. Une réunion de la section liégeoise de l'A.P.B.M.T. a aussi été consacrée à ce thème.

Ces réunions ont permis de présenter les buts et méthodes de l'étude REGETOX 2000 ainsi que les collaborations souhaitées. Une présentation générale par diapositives a été suivie des exposés des différentes équipes de recherche. Les contacts établis lors de ces réunions ont été suivis de rencontres personnelles entre M. Muller et les représentants des entreprises pour essayer de rallier leur adhésion au projet et mettre au point les aspects pratiques de la collaboration. Prendre les contacts et obtenir l'accord des entreprises ne fut pas toujours facile. Dans chaque entreprise, il a fallu informer plusieurs personnes (directeur, chef de sécurité, chef du personnel, chimiste, médecin du travail, ...) et tenter de les rencontrer alors que cette étude ne fait pas nécessairement partie de leurs priorités. De plus les contacter pour obtenir un rendez-vous ou demander leur réponse concernant la participation au projet n'était pas chose aisée, ces personnes

ayant souvent un agenda chargé. Dans certaines entreprises, le projet a été aussi présenté au Comité de Prévention et Protection au Travail, en vue de rallier les représentants ouvriers au projet. Ces contacts se sont poursuivis pendant toute la durée de la recherche.

3. Mise en place du réseau télématique

J. Lamotte a travaillé sur les possibilités de communication informatiques entre les différentes équipes participant au projet et avec l'extérieur. Pour ce faire, chacune des équipes a d'abord été reliée au serveur du Val-Benoît de l'U.Lg et y a disposé d'une boîte aux lettres électronique. Les équipes ont ainsi pu avoir accès au réseau Internet, permettant des contacts et une recherche de documentation plus rapides (NIOSH, EPA, ...). L'étude Régétox est aussi présente sur Internet (présentation des buts et méthodes, des équipes participantes, des actualités concernant le projet, ...).

Après avoir relié toutes les équipes de recherche au serveur du Val-Benoît, des recherches informatiques sur Internet (J. Lamotte) ont permis d'étudier et de sélectionner des bases de données toxicologiques internationales avec lesquelles les équipes de recherche travailleront. Une sélection a été effectuée parmi tous les sites possibles et les suivants ont été retenus:

A.I.H.A. American Industrial Hygiene Association
A.O.H.S. Australian Occupational Health & Safety
A.T.S.D.R. Agency for Toxic Substances and Disease Registry

C.C.O.H. Canadian Centre for Occupational Safety and Health
C.D.C. Center for Disease Control and Prevention.
D.O.E.M. Duke Occupational & Environmental Medicine.
E.P.A. Environmental Protection Agency.
EXTOXNET Extension Toxicology Network.
LHASA UK
N.I.H. National Institute of Health.
N.I.H.S. National Institute of Health Sciences.
N.I.O.H. Swedish National Institute of Occupational Health.
N.I.O.S.H. National Institute for Occupational Safety and Health.
O.C.D.E. - O.E.C.D.
O.S.H.A. Occupational Safety and Health Association.
O.M.S. The World Health Organization.
N.I.O.S.H. National Institute of Occupational Safety and Health.
T.E.H.I.P. Toxicology and Environmental Health Information Program
T.I.O.S.H. Texas Institute of Occupational Safety and Health.
TOXNET TOXicology Data NETwork
Oxford's MSDS (Material Safety Data Sheets DataBase)
University of Utah MSDS

Une page de garde Internet expliquant le projet a été conçue (première adresse URL : <http://www.bartho.ulg.ac.be/www/fm/regetox/welcome.html>). Cette page web a été placée d'abord sur un mainframe de l'Université de Liège. Ce site donne les objectifs du projet, contient une page reprenant les URL d'une série de bases de données toxicologiques (choisies après recherche parmi toutes celles existant sur Internet) et comporte aussi une page 'Partenariat', reprenant notamment les coordonnées des entreprises participantes acceptant d'y figurer. J. Lamotte a effectué la mise à jour de la page de garde Internet de REGETOX 2000 et une rubrique 'Etat d'avancement du projet ' a été ajoutée. La mise à jour de ce site a ensuite été effectuée par L. Pirotte.

4. Enquêtes toxicologiques

Dans les entreprises l'acceptant, des enquêtes toxicologiques ont été mises en route. La première étape a consisté en la transmission de la liste des substances intervenant dans la fabrication ou manipulées par le personnel. Les listes reçues ont été transmises (de manière anonyme) à l'équipe du Pr. De Graeve, qui vérifiait la présence des données concernant ces substances dans le logiciel mis au point et à l'équipe du Dr. Kremers pour aide dans la recherche de biomarqueurs.

Pour les entreprises qui le désirent aussi, nous avons proposé de réaliser des mesures d'ambiance en vue de répondre à des questions bien précises que se posaient les conseillers en prévention concernant les expositions réelles à certains postes de travail. Des réunions ont lieu individuellement dans chacune de ces entreprises pour permettre de définir les protocoles d'étude de ces situations particulières. Ces mesures d'ambiance ont été confiées au laboratoire Santé et Cadre de vie, Secteur Environnement et Département de Toxicologie du Travail de la Province de Liège. Des services médicaux du travail ont aussi accepté de collaborer en effectuant un prélèvement sanguin lors de l'examen périodique du travailleur. Ces échantillons ont été utilisés par l'équipe du Dr.

Kremers dans le cadre de leur recherche. Le problème de la confidentialité des données transmises a été résolu par un système de codage des entreprises et une seule personne pour toutes les équipes connaît les codes particuliers de chaque entreprise. Seuls ces codes sont utilisés pour les études et les analyses.

Des services médicaux du travail ont aussi accepté de collaborer en effectuant un prélèvement sanguin lors de l'examen périodique du travailleur. En même temps que la prise de sang, un questionnaire était administré aux ouvriers pour connaître leurs autres facteurs de risque toxicologique (tabagisme, consommation d'alcool, hobbies,...).

RESULTATS

1. Entreprises participantes

Les entreprises ayant accepté dans un premier temps de participer au projet sont reprises dans le tableau 1.

Tableau 1 : Entreprises ayant accepté de participer au projet

Activité	Entreprise	cp	Ville
Chimie	CABOT PLASTICS BELGIUM S.A	4860	Pepinster
	CHIMAC-AGRIPHAR S.A.	4102	Ougrée
	COLGATE- PALMOLIVE R&D	4041	Herstal
	HEXCEL S.A.	4840	Welkenraedt
	HICKSON MANRO S.A.	4102	Ougrée
	MOPLEFAN BENELUX S.A	4031	Liège
	NORTON S.A.	4650	Chaîneux
	UNIROYAL	4040	Herstal
Cimenterie	C.B.R. LIXHE	4600	Lixhe
	CIMENTS D OBOURG	7034	Obourg
Déchets	ECOTERRES	6041	Gosselies
	REVATECH	4000	Liège
	SCORIBEL	7181	Seneffe
	SERVECO	6040	Jumet
	S.T.P.I.	4480	Engis
	WATCO INDUSTRIAL CLEANING	4400	Ivoz-Ramet
Métal	FN HERSTAL	4040	Herstal
	COCKERILL - SAMBRE	4102	Ougrée
	COCKERILL- SAMBRE	4400	Flémalle-Haute
	SCHREDER S.A.	4430	Ans
	TECHSPACE AERO sa	4041	Milmort
Traitement des eaux	DEGREMONT BENELUX	4040	Herstal

Les contacts n'ont pas été aussi réguliers avec toutes les entreprises, certaines se montrant beaucoup plus intéressées par le projet que d'autres. Certaines entreprises demandaient des informations toxicologiques sur certains produits particuliers, surtout avant que l'accès au réseau et aux bases de données ne soit possible.

Un entretien fructueux s'était aussi établi avec des toxicologues du groupe Solvay, qui nous ont fait part de toutes leurs remarques et suggestions concernant les modalités de

l'étude. Ils ont aussi donné des informations sur des bases de données toxicologiques européennes et ont exprimé leur accord à nous aider dans cette recherche en fournissant des informations sur les produits Solvay que nous serions éventuellement amenés à rencontrer ou en donnant des avis ponctuels.

2. Enquêtes toxicologiques

Les enquêtes permettant de connaître les substances auxquelles les travailleurs sont exposés ont commencé en 1996. Certaines entreprises ont fourni la liste des substances intervenant dans la fabrication ou manipulées par le personnel. Pour certaines entreprises manipulant des déchets, nous avons pu disposer de résultats de mesures d'ambiance déjà effectuées. Les contacts dans 7 entreprises avaient permis de définir des questions concernant l'exposition réelle des travailleurs à certains postes bien précis. Des études d'ambiance à ces postes de travail ont eu lieu ou sont en cours (Ciments d'Obourg, Cockerill-Sambre Ougrée, F.N. Herstal, Hicksonn-Manro, Moplefan, Revatech, Uniroyal et Techspace Aéro. Dès réception des résultats, ils sont envoyés à la personne de contact dans l'entreprise.

Dans 5 entreprises, des échantillons sanguins ont été recueillis et transmis à l'équipe du Dr. Kremers pour recherche de biomarqueurs. Ces entreprises sont Ciments d'Obourg, Scoribel, Cabot Plastics, Uniroyal et Revatech.

3. Réseau télématique

Michel Muller a servi d'intermédiaire entre L. Pirotte et les entreprises pour définir leurs besoins en modems et établir leur configuration informatique.

Publications

Muller M., Albert A., Pirotte L., Bartsch P., De Graeve J. et Kremers P. REGETOX 2000 : un outil de gestion du risque toxicologique au service des entreprises. Louvain médical, (exposé au colloque "Santé et Environnement", Woluwé, campus de l'U.C.L. le 14-03-97).

(

(

ST/12/21

**Evaluation et Gestion
des
Risques Toxicologiques**

Promoteur : J. De Graeve

Université de Liège
Toxicologie du Travail
Institut de Pathologie, B23
4000 Sart Tilman

Création d'un centre serveur d'aide à la gestion de la protection de la santé des travailleurs

Evaluation et gestion du risque toxicologique

Contrat de recherche N°ST/12/021

Promoteur : J.De Graeve

1. Introduction - Cadre général de la recherche

L'évaluation et la gestion correcte des risques causés par la manipulation des substances chimiques dans les entreprises du plan Seveso ou engagées dans le traitement des déchets toxiques et dangereux, constituent une mission particulièrement difficile pour les médecins du travail et les hygiénistes industriels. Les responsables de la santé et de la sécurité des travailleurs de ces entreprises se voient régulièrement confrontés à des problèmes dont le traitement s'avère d'autant plus complexe qu'il n'existe aucune directive, validée ou recommandée, permettant de gérer les cas d'expositions à de multiples constituants chimiques et que les informations toxicologiques applicables à de telles situations font encore cruellement défaut ou s'avèrent des plus incomplètes.

On peut compenser, de manière transitoire mais satisfaisante, cette absence de véritables méthodologies par un partage des expériences vécues sur le terrain industriel et par un échange d'informations croisées avec les toxicologues, en contact quasi journalier avec des collègues issus de tous les horizons. L'installation d'un réseau de télécommunications, fonctionnant au départ d'un centre serveur performant, permet de connecter, en prise directe, le monde du travail avec les services universitaires ou parastataux engagés dans les différentes disciplines concernées par l'évaluation du risque chimique. L'intervention d'une équipe pluridisciplinaire, constituée de médecins du travail, d'hygiénistes, de toxicologues et de biochimistes spécialisés dans la mise en évidence d'effets précoces induits par les xénobiotiques, permet de mieux gérer les situations prioritaires en impliquant, chacun à son niveau, les approches les plus performantes et les mieux adaptées aux situations de terrain.

L'objectif essentiel de cette étude consiste à développer et à installer, sur le centre serveur, les premiers outils de gestion de ces problèmes de multi-toxicités. La mise à disposition permanente de bases de données physico-chimiques et toxicologiques, l'accès à un logiciel d'évaluation des différents niveaux de risques et, plus tard, de gestion systématique des dossiers cliniques constituent deux éléments majeurs du programme de recherche. Le projet comporte également un important volet éducatif d'information et de formation continuée des médecins du travail et des responsables en sécurité-hygiène.

2. Objectifs du travail

Les éléments suivants constituent la base du cahier des charges :

- * Mise sur pied et l'installation d'un logiciel d'aide à l'évaluation du risque toxique en tenant compte de l'ensemble des données accessibles sur le terrain (composition des mélanges et identification des toxiques, concentrations d'exposition ou d'émission, durée et

mode d'exposition des travailleurs);

- * Education, encadrement et formation des auxiliaires para-médicaux et des médecins à la gestion des risques chimiques associés aux expositions à de multiples agents;

Le logiciel devra idéalement traiter, de manière indépendante, le risque carcinogène et tenter d'évaluer, en fonction de l'accessibilité aux données de la littérature, l'impact potentiel causé par un éventuel non respect de la règle d'additivité des toxicités, communément admise en toxicologie pour des substances chimiques appartenant à une même classe.

L'application du logiciel concernera des sites et des postes de travail prioritaires, dûment sélectionnés sur base de questionnaires et de réponses provenant d'un réel partenariat avec les interlocuteurs industriels (cfr. rapport "Constitution d'un réseau de communications avec le monde du travail" rédigé par le Professeur P.Bartsch). Il faudra valider les données fournies par le logiciel au moyen de mesures biochimiques réalisées sur des échantillons biologiques prélevés sur les travailleurs les plus exposés, lors de la visite médicale prévue par la réglementation du R.G.P.T. (Règlement Général de la Protection des Travailleurs). L'équipe du Professeur P. Kremers est chargée de ces mesures (cfr. rapport "Apport de la biochimie toxicologique à l'étude de l'effet des polluants" - contrat ST/12/019).

3. Réalisation du travail - historique et mode de fonctionnement du logiciel

Le développement du logiciel d'aide à l'évaluation du risque toxicologique pour des travailleurs exposés à de multiples produits toxiques et dangereux représentait l'essentiel de notre contribution à ce projet de recherche. Guidé par un souci d'efficacité et soucieux d'atteindre les objectifs précités dans les délais impartis, il nous a semblé que la recherche d'un partenaire, spécialisé dans le domaine du développement de logiciels et disposant d'une expérience et d'un savoir-faire en toxicologie fondamentale et appliquée, pouvait s'avérer des plus profitable si, de surcroît, on voulait donner une certaine impulsion et une notoriété à ce nouvel outil de travail. La recherche de ce partenaire nous a conduit tout naturellement vers les USA où plusieurs équipes universitaires ou issues de services publiques (agences) ou d'organismes privés, se sont déjà engagées dans la voie de l'informatisation des banques de données et celle des approches informatisées des problèmes rencontrés sur les sites industriels (en ce, y compris, l'information au personnel et le training de celui-ci en vue de la réalisation d'opérations dangereuses). Nous avons mené notre travail en collaboration avec l'équipe du Hampshire Research Institute (9426, Forest Haven Drive - Alexandria, Virginie 22309-3151 USA). Un contrat de collaboration, a été rédigé le 31 janvier 1996 avec cette firme, représentée par son directeur Warren Muir. La copie fournie en annexe 1 indique que le Recteur de l'Université de Liège, le Professeur A.Bodson, a contresigné ce document; ceci, en parfait accord avec les responsables des Services Fédéraux des Affaires Scientifiques, Techniques et Culturelles comme l'atteste l'avenant n°1 au contrat qui prévoit un poste budgétisé de sous-traitance en faveur de ce partenaire américain. L'accord prévoit que le financement consenti permet à l'Université de Liège de participer au développement des versions ultérieures du logiciel mais que la commercialisation du logiciel est du sel ressort de l'institut américain.

A l'occasion d'un premier déplacement effectué aux USA à l'automne 1995, les deux partenaires ont établi les plans d'actions et de collaboration précisant les responsabilités de chacun dans l'atteinte des objectifs fixés de commun accord. Un échéancier fixant les différentes étapes ainsi

que les niveaux de contrôle à effectuer sur le logiciel en cours d'élaboration du programme complétait l'agrément. Deux autres voyages aux USA (effectués en juin et octobre 1996) et l'échange de nombreux courriers et messages par e-mail ont permis de surmonter les difficultés techniques posées par une collaboration à distance. Les différents éléments et fonctions du logiciel ont été rédéfinis à de nombreuses reprises, afin de présenter un outil convivial, facile d'emploi tout maintenant un niveau de haute qualité au plan scientifique.

Des améliorations sensibles ont ainsi été proposées et apportées à la première version (dite α) du logiciel (cfr. les premiers rapports transitoires sur l'état d'avancement du projet). Elles concernaient les utilisations d'écrans (introduction d'écrans mieux adaptés aux particularités du secteur des déchets industriels qui implique des conditions d'exposition rendues complexes par des variations fréquentes de la composition et de la taille des lots de déchets traités). Par comparaison, la gestion des situations rencontrées dans les ateliers, mieux définis en terme de surface et de volume et concernés par un nombre limité de composés chimiques, s'effectue bien plus facilement. Il a fallu aussi inclure des compléments d'informations et de gestion avancée du risque toxique (la dilution des toxiques, les scénarios d'exposition, les calculs de risque ...) qui répondaient aux dernières recommandations et réglementations formulées par diverses agences nationales (République Fédérale Allemande et USA en particulier).

Les difficultés contractuelles et techniques portant sur l'implémentation de banques de données fournies par des tiers (comme IRIS - Integrated Risk Information System - de l'EPA) ou sur l'intégration de parties de logiciels, accessibles auprès d'agences officielles (comme ISS - Integral Search System - de l'EPA, appliqué à la gestion du risque carcinogénique et fonctionnant au moyen de bases de données spécifiques) ou d'organismes privés (comme MAP prévu pour la gestion des composantes graphiques, indispensables aux calculs d'extrapolation des concentrations de toxiques sur des récepteurs délocalisés) ont du être aplanies et résolues sans frais afin de pouvoir maintenir à des niveaux raisonnables le prix de commercialisation de RISK*WORKS, le produit issu de cette recherche.

La version disponible en octobre 1996 fut présentée, pour la première fois, le 31 du même mois, à l'occasion de la journée d'étude organisée, au Palais des Congrès de Bruxelles, à l'initiative des Services Fédéraux des Affaires Scientifiques et Culturelles; cette journée était consacrée aux risques pour la santé liés aux expositions professionnelles.

Les échanges d'informations et la recherche de données à implémenter dans le logiciel se sont poursuivies durant le premier trimestre de l'année 1997. Au mois de mai, la version finale du projet était accessible; elle comportait l'ensemble des éléments prévus au niveau du cahier des charges ainsi que les données spécifiques à notre pays, tant sur le plan de l'analyse du risque professionnel, pour les personnes employées sur les sites que pour l'analyse du risque environnemental pour les populations résidant à proximité d'installations industrielles traitant des produits toxiques et dangereux. Ces importants travaux de collaboration concernaient de multiples secteurs comme le nombre et le choix des banques de données relatives aux niveaux d'expositions tolérés dans divers pays (les valeurs limites nationales et internationales pour les travailleurs; les références environnementales pour la population générale ...); les divers scénarios d'exposition retenus avec les équations s'y rapportant (toutes validées par des organismes agréés ou des scientifiques de réputation internationale) et les modèles de transfert des toxiques entre milieux environnementaux (cfr. Manuel d'utilisation du logiciel annexé ci-joint : Annexe 2).

Le logiciel intègre les données à caractère climatologique (profils de températures, force et direction des vents dominants...) Nécessaires aux calculs de transport et de dilution des toxiques par la voie atmosphérique. Ne pouvant toutefois accéder aux données nationales relatives au paramètre "mixing heights" (ces données, qui concernent les atteintes d'équilibres des mouvements atmosphériques, nécessitent un radar acoustique. Les données, fournies par la Grande-Bretagne ne sont accessibles qu'aux météorologues de la force. Il nous a fallu procéder par analogie de situation en sélectionnant les valeurs correspondantes, attribuées à une région anglaise industrialisée (Manchester et Liverpool).

La préparation du logiciel faisait encore intervenir d'autres tâches comme la rédaction de textes documentaires prévus au niveau de l'assistance informatique (bouton : help) et au niveau d'explications scientifiques et techniques (bouton : explanation). Ce long travail de mise en forme des textes et du manuel associé à la distribution du logiciel s'est achevé à la fin du printemps 1997. Durant cette phase de rédaction, la validation du système a pu être testée et évaluée par du personnel mis à notre disposition par le partenaire américain. Cette opération a été exécutée et supervisée par John Young, porteur d'un diplôme de PhD en Toxicologie, sur base de données expérimentales fournies par divers opérateurs industriels américains, intéressés par le logiciel RISK*WORKS.

La version 1.0 disponible aujourd'hui (elle est commercialisée par le partenaire The Hampshire Research Institute aux USA) constitue un outil performant, "friendly user", qui devrait faciliter l'exécution du suivi de situations à risques par les médecins du travail et les responsables des comités "sécurité-hygiène". L'accord prévoyait que ce nouvel outil d'analyse devait rester à un prix concurrentiel, accessible aux petites et moyennes entreprises. Son coût de 350 US\$ (environ 10.000 FrB) ne devrait pas constituer un obstacle à son succès. Le système fonctionne sur un ordinateur de type IBM compatible (type 486DX2 ou au-dessus) comme on en rencontre dans de nombreuses entreprises (mais pas nécessairement au niveau des comités sécurité/hygiène ou des services de médecine du travail). Il fonctionne sous Windows 3.x, NT ou encore 95 et exige 15.5 megabytes d'espace disque accessible pour l'installation.

Implanté dans quelques entreprises connectées au centre serveur, ce logiciel répond aux besoins prioritaires des personnes chargées d'évaluer les risques encourus par du personnel travaillant dans des entreprises où l'on manipule de grandes quantités de toxiques ou des déchets industriels dangereux. Cet outil permet aussi aux industries d'évaluer, de manière objective, les niveaux de pollution que leurs activités peuvent provoquer auprès des populations riveraines.

Par rapport au cahier des charges établi avec le sous-traitant, seule la phase d'analyse dite de sensibilité, qui devrait permettre à l'utilisateur d'investiguer de manière systématique les effets et conséquences résultant de l'action potentiellement exercée sur l'un ou l'autre paramètre des scénarios étudiés, n'a pu être réalisée. La mise en oeuvre de cette phase exige des développements informatiques qui ne peuvent être engagés qu'en dernier ressort, sur une version plus avancée du système (afin de ne pas devoir modifier complètement la structure du logiciel).

Une copie sur disquettes (trois au total) du programme informatique, comportant tous les éléments de gestion du risque tel que prévu au contrat, a été adressée au Ministère au printemps 1997. Le logiciel se charge sans difficulté sur un PC; il suffit d'introduire la disquette N°1 dans le lecteur approprié et d'appeler la routine setup.exe, accessible par le gestionnaire de fichier. Le manuel d'utilisation du logiciel contient toutes les informations nécessaires au bon

fonctionnement du module d'analyse de risque. Rédigé en anglais, il comprend quatre chapitres distincts : un "Overview" de 16 pages, définissant les principales caractéristiques de la gestion du risque toxique ainsi qu'un organigramme indiquant le mode de fonctionnement du logiciel et ce qu'il est en mesure d'apporter aux utilisateurs; un "User's Guide" de 73 pages reprenant, en détails et de manière illustrée, chacune des étapes de l'analyse de risque ainsi que la manière d'encoder les divers éléments qui interviennent directement dans les calculs (les paramètres propres au site; l'identité et les quantités de composés chimiques incriminés, en adéquation avec le scénario d'exposition choisi; les paramètres relatifs à celle-ci et les voies concernées; le choix des bases de données toxicologiques). Le document contient, outre un "Glossary/Index" des plus utiles, un "Scientific Guide" de 117 pages reprenant l'essentiel des bases scientifiques sur lesquelles repose le fonctionnement du programme, notamment la justification des équations mises en jeu.

La partie "User's Guide" concerne directement l'utilisateur qui devra choisir l'une des quatre options proposées pour l'analyse de risque : l'étude du risque pour un site industriel (du hall à l'atelier) ou la gestion d'un site de déchets pour des travailleurs potentiellement exposés; il a aussi la possibilité d'initier le même type d'études pour des personnes résidant à proximité immédiate de tels sites (selecting a book).

L'utilisateur sera invité à introduire, en premier, les indications graphiques propres au site étudié (coordonnées, dimensions ...) ainsi que les divers objets ou éléments spécifiques aux conditions d'exposition (nombre et emplacement des sources polluantes, ventilations ...). L'identification des substances concernées par l'étude se fera par l'entremise d'une recherche dans une banque de données ou par l'incorporation d'informations fournies par un laboratoire d'analyse (sous la forme d'un fichier ASCII). Les quantités s'inscrivent en fonction du scénario choisi, tantôt en terme d'émission de flux, tantôt en terme de quantités pondérales. Le logiciel dispose de divers modèles ("Simple Box" ou "Imperfect Mixing") permettant ensuite d'estimer les concentrations possibles à l'immission, dans les milieux environnementaux concernés. Le cas échéant, on peut directement encoder des valeurs de concentrations telles que générées par un laboratoire agréé. RISK*WORKS intègre aussi un modèle mathématique de dispersion aérienne des polluants à distance (plusieurs centaines de mètres) permettant d'évaluer les concentrations d'exposition pour les riverains des sites pollués. Le modèle ISC3 remplit parfaitement cette mission; il contient les équations gérant des sources émettrices de différents types comme une cheminée, un volume ou une surface (la combinaison de plusieurs n'est pas possible dans la version actuelle).

Une fois les concentrations d'exposition calculées, l'utilisateur sera invité à établir la valeur qui lui paraît la plus représentative pour l'évaluation correcte du risque toxique ("Analytical Concentration"); il dispose pour cela de diverses techniques : le choix d'une valeur unique ou maximale ou le calcul de moyennes arithmétique ou géométrique, ou celle correspondant à la limite supérieure de confiance donnée par un modèle de distribution de type normal ou log-normal.

Cette concentration d'exposition servira de base aux calculs de risque toxique, pour les personnes exposées dans les conditions décrites au secteur "Exposure Options". Selon les circonstances, le logiciel propose d'intégrer une ou plusieurs voies d'exposition avec, pour chaque scénario, l'accès à des boîtes de données permettant de compiler les principaux paramètres intervenant dans les équations (litres d'air inhalés en fonction de l'activité physique exercée; surfaces corporelles exposées ...). La sélection d'une banque de données de référence (TLV's - TWA's pour les

travailleurs à choisir parmi celles proposées par différents pays et IRIS&HEAST de l'EPA pour la population générale vivant à proximité des sites pollués) complète l'introduction des informations et données permettant d'évaluer le risque toxique. On peut ensuite émettre un rapport reprenant l'essentiel des informations requises pour une évaluation correcte de la situation au plan toxicologique : les concentrations sur sites vis-à-vis des standards d'exposition; les quotients de danger (pour les substances non carcinogènes) et de risque carcinogénique ainsi que des éléments permettant d'apprécier l'impact éventuel d'un écart à la règle d'additivité, communément admise pour des mélanges de toxiques. Ce dernier élément, capital sur le plan du risque, fait intervenir un logiciel développé par l'EPA (ISS pour Integral Search System) qui évalue le nombre et le poids respectif des interactions susceptibles d'aggraver (induction et promotion) ou de réduire le risque (inhibition et antagonisme). Le rapport permet d'intégrer d'autres données auxiliaires comme les propriétés physico-chimiques et toxicologiques des substances étudiées. De même, on peut y retrouver les méthodes analytiques de surveillance des atmosphères de travail, pour chacun des composés étudiés (méthodes publiées par le NIOSH américain) ou encore les indicateurs biologiques d'exposition (valeurs BEI ou BAT selon les pays d'origine) qui permettent aux médecins du travail de poursuivre leurs investigations sur un plan médical (objectivation d'une exposition à un agent toxique par la mesure d'un métabolite).

Dans sa version actuelle, le logiciel permet à l'utilisateur de créer ses propres bases de données (indicateurs d'exposition, d'effet ou de susceptibilité individuelle) mais il entre dans les intentions des développeurs de poursuivre les travaux en intégrant, dans une version ultérieure, des données complémentaires reliant des éléments essentiels comme le type de travail et la fonction occupée, les matières et produits utilisés (aussi leurs produits de biotransformation avec leurs paramètres cinétiques), les premiers symptômes observés pour ces expositions, les effets biologiques possibles ainsi que les indicateurs de référence (surveillance biologique), les moyens d'investigation médicale pour les pathologies concernées (techniques et questionnaires) et la gestion informatique de ces données, réparties en historiques de cas.

L'étape d'éducation et de formation des utilisateurs potentiels du logiciel a démarré dans les locaux universitaires dès l'été 1997; plusieurs séances ont été organisées pour les industriels, dans un premier temps, et ensuite pour les étudiants en Médecine du Travail et pour ceux de la Licence en Sciences de la Santé Publique. Plusieurs versions de RISK*WORKS sont installées à la salle informatique de l'Ecole de Santé Publique, au niveau 0 de la Tour de Pathologie au CHU du Sart-Tilman. Cette formation va s'amplifier dans les mois à venir avec la mise en place d'un programme d'exercices pratiques à réaliser dans le cadre de la formation continuée. Cette mission d'enseignement constitue un élément de promotion essentiel pour inciter les responsables, engagés dans la surveillance des milieux de travail, à se servir de ces nouveaux outils et en assurer la diffusion. Un programme sera mis sur pied, avec les médecins du travail, pour finaliser la mise en forme et l'accessibilité à des sources d'informations biomédicales dont certaines pourraient présenter un caractère confidentiel.

4. Exemple d'application gérée par RISK*WORKS

Quelques illustrations d'écrans générés lors du traitement d'un cas pratique (exposition de travailleurs à des solvants dans un atelier de dégraissage de pièces métalliques) sont rapportées à l'annexe 3. Elles permettent de mieux appréhender quelques unes des facettes de l'analyse de risque telle que réalisée par RISK*WORKS.

Ces documents concernent une série d'éléments intervenant dans les calculs :

- * figure 1: le site industriel avec ses dimensions et l'emplacement des sources polluantes
- * figure 2: la liste des solvants manipulés dans cette division de l'atelier
- * figure 3: les concentrations émises dans l'air avec le choix du modèle de dilution des toxiques
- * figure 4: le calcul des concentrations analytiques auxquelles le personnel se trouve exposé
- * figure 5: la concentration d'exposition établie sur la base d'une moyenne géométrique (différentes situations)
- * figure 6: les paramètres d'exposition pour les voies respiratoire et cutanée
- * figure 7: le choix de la base de données pour l'évaluation du risque (en fonction du type de population)
- * figure 8: fragments de rapport fourni par RISK*WORKS - hiérarchisation du risque
- * figure 9: exemples d'indicateurs biologiques applicables à la surveillance des travailleurs et méthodes NIOSH utilisables pour les contrôles d'atmosphère des lieux de travail (exemple de la Methyl Ethyl Cétone)
- * figure 10: relevé de méthodes NIOSH applicables aux mesures des taux de méthyl éthyl cétone dans l'atmosphère d'un atelier

Le choix des figures reprises ci-dessus est forcément subjectif, le logiciel offrant bien d'autres possibilités qu'il n'est pas possible de montrer ici mais que les utilisateurs peuvent découvrir par eux-mêmes.

5. Evaluation des résultats atteints par rapport aux objectifs poursuivis

Si la liste des objectifs poursuivis était longue et ambitieuse, on classera, en tête de liste, le fait de disposer d'un outil permettant de gérer, sans trop de contraintes, les divers éléments chimiques identifiés dans les milieux environnementaux auxquels sont exposés les travailleurs. L'établissement des priorités en matière de risque et du suivi à donner en matière de surveillance médicale constitue une étape essentielle de l'analyse; une substance, très toxique, en faibles teneurs peut s'avérer, dans bien des cas, plus préoccupante qu'une autre présente en concentrations plus élevées. La majorité des médecins du travail et des hygiénistes industriels se contentent de suivre les produits majoritaires; sur le long terme, cette démarche ne s'avère pas nécessairement la meilleure. Des substances, présentes à faibles niveaux, n'agissent qu'après de nombreuses années d'exposition; il est capital de pouvoir les suivre au cours du temps et de prévenir les effets désastreux que certaines d'entre elles pourraient provoquer. Pour cette raison, le logiciel traite séparément le cas des substances carcinogènes; leur gestion pouvant s'avérer indépendante de celle des autres composés. Les oncogènes interviennent probablement sans effet-seuil et peuvent, le cas échéant, se comporter très différemment en présence d'autres constituants.

La probabilité d'induire un cas de cancer supplémentaire dans une population de travailleurs implique une approche indépendante qui nécessite une vérification supplémentaire au plan des interactions pouvant exister entre substances ou familles chimiques. Les interactions binaires, décrites dans la littérature, le plus souvent au départ de données expérimentales animales, peuvent modifier sensiblement la règle habituelle d'additivité des risques; les écarts enregistrés atteignant parfois des valeurs très élevées. L'intégration d'une partie du programme ISS dans la version 1.0 de RISK*WORKS permet de combler, en partie, cette lacune. Le complément de ce logiciel et bientôt, son satellite d'exploitation, ONCOLOGIC® (indispensable pour l'évaluation de facteurs de réponse transitoires au niveau de la relation dose-effet - données établies sur base

de relations structures chimiques/activités biologiques), compléteront les versions ultérieures de RISK*WORKS. ONCOLOGIC® qui fait actuellement l'objet de divers contrôles en passant par des phases de validation au niveau international, voit son utilité déjà démontrée sur quelques cas d'école.

RISK*WORKS est aussi en mesure de gérer des expositions complexes : produits gazeux et poussières; différentes voies d'entrée des toxiques. Il ne se limite pas à évaluer les priorités pour les travailleurs à un poste mais permet de gérer la situation à proximité immédiate des sites pollués, pour les populations riveraines de telles installations. L'introduction d'ISC3, un module de dispersion des polluants par l'atmosphère, devrait aider les entreprises dans leur mission de contrôle des immissions de leur pollutions dans le proche environnement.

L'accès immédiat aux données physico-chimiques et toxicologiques disponibles constitue un autre avantage du système; on peut obtenir quelques informations en prise directe en cliquant sur les icônes correspondantes de la barre d'outils. La mise à jour de ces banques de données fait partie du service après-vente assuré par le Hampshire Research Institute à qui a été confiée la commercialisation ce produit informatique.

Le recours au logiciel évite aussi les risques d'erreurs au niveau de l'encodage des données (surtout au niveau du calcul des concentrations); il permet aux hygiénistes et aux médecins de gérer plus facilement les aspects quantitatifs du risque tout en sauvegardant l'ensemble des informations, leur historique et l'indispensable traçabilité des événements.

Dans l'ensemble, les buts poursuivis paraissent atteints et ce, de manière satisfaisante, en dépit du peu de recul dont on dispose encore aujourd'hui. Accessible sur un ordinateur classique (même portable), le logiciel devra encore faire l'objet de validations sur le terrain et ce, dans les situations les plus complexes comme celles que l'on rencontre aujourd'hui dans les cas d'expositions à de multiples constituants chimiques. Les travailleurs occupés dans les entreprises de traitement et d'élimination de déchets toxiques et dangereux sont des personnes à haut risque. C'est sur ce type de travailleurs que l'on a réservé les premières applications. Il va de soi qu'une première version ne peut être parfaite et que les versions ultérieures de RISK*WORKS devront s'adapter, mieux qu'aujourd'hui, aux situations difficiles posées par la gestion des mélanges de produits. La composition des déchets varie quotidiennement tant au plan qualitatif que quantitatif; seule l'approche informatisée de la gestion du risque pourra remédier au problème.

6. Possibilités de développements pour RISK*WORKS

En dépit du peu de recul dont on dispose au plan de l'utilisation de ces nouveaux outils de travail, on peut néanmoins formuler un ensemble de réflexions et de remarques judicieuses. Elles sont le fruit de discussions engagées, à divers niveaux, avec les participants aux séances de présentation du logiciel et aux séminaires organisés en Belgique et à l'étranger. Elles aboutissent à une liste de propositions intéressantes qui reflètent, croyons nous, l'intérêt suscité par la mise sur le marché de cet auxiliaire d'aide à la gestion des problèmes de toxicité. On peut brièvement les résumer comme suit :

Améliorations de la version 1.0

* amélioration de la gestion des données exprimées en "ppm"

- * amélioration des entrées se rapportant aux fibres
- * meilleure information/identification relative aux objets repérés sur la carte
- * ajouter une trame de quadrillage sur la carte pour faciliter la sélection/repérage des sites
- * révision de la présentation des pages rapports (en conformité avec Excel par exemple)

Ajouts de nouvelles fonctions à la version 1.0

- * inclusion des données "sols" pour les problèmes environnementaux
- * gestion des émissions à court-terme - adaptation des modèles "fuites"
- * prédiction des risques associés aux émissions liées à un process industriel/équipement
- * développement de la routine ISS (implémentation des facteurs de pente q_1 *)
- * incorporation d'une banque de données "effets sur la santé" et lien vers un module biomédical (module trouvé mais à rendre compatible)
- * incorporation d'un fichier reprenant l'historique des expositions
- * incorporation d'une banque de données relatives aux mesures de protection individuelle
- * connexion directe à la page web de REGETOX (liaison aux autres banques de données)
- * gestion statistique des données relatives aux niveaux d'exposition rencontrés sur un site
- * ajout d'une routine permettant l'analyse en temps réel, des effets induits sur le risque par une modification d'un ou plusieurs paramètres (l'interactivité entre certains éléments de l'exposition et les effets engendrés constitue l'analyse de sensibilité). La visualisation directe des effets produits par une intervention/modification d'un paramètre d'exposition, au moyen d'un bouton actif indépendant doit permettre aux responsables d'identifier les facteurs d'impacts opérants et par là, les moyens d'actions pour remédier aux problèmes.

Systemes annexes à RISK*WORKS

- * développement d'un système mieux adapté aux cas des P.M.E.
- * développement d'un logiciel annexe facilitant l'incorporation des données techniques collectées lors de la visite/analyse d'un site.
- * mise en forme informatique des questionnaires développés pour la visite de sites - organisation d'une visite virtuelle
- * connexion immédiate, par raccourci, sur divers centres serveurs susceptibles de mettre à disposition des renseignements complémentaires intéressants (banques de données, conseils ...)

7. Présentation du logiciel et organisation de séminaires

Depuis la mise à disposition du logiciel au printemps 1997, celui-ci a fait l'objet de plusieurs présentations et démonstrations intra et extra-muros. Le Hampshire Research Institute est chargé de cette mission pour les USA et les autres nations où il est déjà implanté (même en Russie et en Australie). RISK*WORKS a été présenté à diverses conférences comme celles organisées par les SSTC à Bruxelles en novembre 1996 ou encore au congrès de Crans-Montana, mis sur pied par l'IOHA américaine (15-17 septembre 1997). Il a fait l'objet de présentations et de discussions plus techniques dans divers séminaires comme ceux mis sur pied par les Professeurs Lauwerijs et Bernard à Louvain en Woluwe (2 avril 1997). Le monde du travail a pu également prendre connaissance du développement de ce produit notamment au cours d'une intervention faite le 22 mai 1997 devant la Fédération Syndicale des Métallurgistes de la Province de Liège (Journée

consacrée aux substances et préparations dangereuses) ou encore, dans de nombreuses entreprises qui souhaitent s'informer des possibilités de ces nouveaux outils de gestion. Plusieurs présentations ont ainsi été faites devant les partenaires industriels participant au programme REGETOX soit dans les locaux universitaires, soit dans ceux des entreprises intéressées. Les présentations réalisées depuis le printemps 1998 concernent de nouvelles sociétés (groupe Origny en France...).

Les hygiénistes et les médecins motivés ont réclamé plusieurs séances d'apprentissage de RISK*WORKS, réalisées dans les locaux universitaires, sur des terminaux informatiques où le logiciel avait été chargé. Ces personnes ont pu poser des questions détaillées sur l'utilisation du produit et sur l'adéquation de celui-ci à gérer les situations de risques rencontrées dans leur propre entreprise. Les étudiants en Médecine du Travail et les futurs Licenciés en Sciences de la Santé Publique suivent également une formation au cours de leurs cursus d'études; nos futurs hygiénistes sont actuellement informés de l'existence de RISK*WORKS.

8. Connexions avec les autres partenaires du programme REGETOX

Le logiciel a bien évidemment servi à l'identification et au choix des sites à risque comme ceux sur lesquels travaillent des personnes traitant ou manipulant de grandes quantités de déchets toxiques et dangereux. L'unité de Pierre Kremers a procédé, dans le cadre de ce programme, à l'analyse d'échantillons sanguins prélevés sur des personnes mises en contact avec des substances génotoxiques. Les résultats expérimentaux révèlent, du moins pour certaines d'entre-elles, l'apparition d'adduits sur l'hémoglobine et l'ADN. Il ne fait aucun doute que des outils comme RISK*WORKS permettront de mieux gérer le délicat problème des expositions à des agents multiples. Il reste bien évidemment à corréliser les résultats de ces mesures biologiques aux symptômes décelés par le médecin et aux observations cliniques résultant de l'anamnèse et des investigations techniques menées lors des visites médicales annuelles.

Les initiatives que le médecin du travail serait amené à prendre pourraient utilement être suggérées par une analyse informatique interconnectant les observations faites par RISK*WORKS et les données biomédicales provenant d'une banque dûment validée au départ d'indications rassemblées sur des situations existantes (un logiciel, incorporé à RISK*WORKS, s'appuierait sur de nouveaux outils actuellement en cours de développement; on peut d'ores et déjà en apprécier tout l'intérêt au travers des compléments d'informations qu'il est en mesure d'apporter - un prototype sera accessible sous peu).

Les tâches d'éducation et de formation des futurs utilisateurs ont été assumées en parfaite symbiose avec l'unité du Professeur A. Albert. L'expérience de cette équipe en matière de gestion informatisée nous a grandement facilité la besogne, surtout au niveau des travaux menés sur les sites industriels.

9. Conclusions

Le développement de RISK*WORKS constitue une première étape dans l'informatisation et la gestion des données relatives à la problématique du risque toxique rencontré dans les entreprises manipulant de nombreux composés chimiques commerciaux ou des déchets. Jusqu'ici, la médecine du travail avait l'essentiel de son intervention sur les problèmes mis en évidence à la suite d'expositions à un nombre limité d'agents toxiques, prioritaires. Le médecin, confronté à

des situations complexes, où la simple maîtrise du nombre et de la nature parfois très variable des constituants constitue en soi une difficulté majeure, s'interroge aujourd'hui sur la manière de procéder. L'intégration des données quantitatives décuple encore la difficulté du problème.

La gestion informatique est la seule solution pour traiter de tels cas. Il est capital que cet outil puisse l'assister dans le choix des priorités à donner ainsi que dans la sélection des investigations à mener pour objectiver l'action éventuelle de l'un ou l'autre produit. L'accumulation des connaissances scientifiques, en biochimie, en toxicologie et en médecine, se traduit par une multitude d'informations qu'il devient impossible, voire irréaliste, de mémoriser et de gérer par les voies classiques. L'harmonisation des procédures ou des approches des problèmes, axée autour d'outils informatiques performants, constitue la solution d'avenir, surtout si l'on intègre, chaque année, les données relatives aux centaines de nouveaux produits mis sur le marché. L'accès informatique aux banques de données physico-chimiques et toxicologiques (les fiches MSDS et les documents administratifs y afférent) a constitué un premier pas, franchi voici quelques années. RISK*WORKS appartient à la deuxième génération des voies et moyens destinés à aider les responsables dans leur gestion des problèmes techniquement difficiles (il existe maintenant de nombreux auxiliaires informatiques facilitant la tâche des hygiénistes et des médecins notamment pour le calcul du passage d'une substance au travers de la peau, le choix d'un produit de remplacement gardant les mêmes caractéristiques techniques mais présentant des propriétés toxicologiques plus favorables ...). La normalisation de ces outils et l'apport de nouveaux éléments à intégrer à ceux-ci devraient constituer l'essentiel de la troisième vague de cet axe de recherche et développement. On pourrait ainsi raisonnablement postuler que les futures enquêtes "épidémiologiques" se feront à l'avenir sur base des données collectées dans les entreprises et rassemblées sur des supports informatiques et que les spécialistes pourraient s'échanger dès lors que les problèmes d'identification et par là, de confidentialité, auront été résolus. La mise en commun de telles informations, véritables patrimoine de l'humanité, pourrait effectivement servir à proposer de meilleures normes et des indicateurs d'exposition plus précis. Elle contribuerait à installer de meilleurs paramètres de surveillance de l'imprégnation et par là, du risque. La pharmacovigilance, pour le suivi des médicaments, a bien réussi à fonctionner et ce, dans le monde entier; pourquoi n'en serait-il pas de même pour les actions toxiques exercées par les constituants chimiques en mélange ?

Les moyens financiers mis à la disposition des scientifiques, pour étudier des situations difficiles comme celles créées par les mélanges, seront difficiles à trouver et, pour autant qu'ils soient suffisants, ne permettront pas d'aborder tous les cas de figures. La voie informatique ouvre de nouvelles perspectives et des pistes à suivre en ces matières. Sous peine de ne plus progresser dans cette mission de surveillance de la santé du travailleur, il nous faudra impérativement suivre cette voie.

Il va sans dire que la compilation des informations évoquées ci-dessus et la gestion qui en sera faite serviront aussi les intérêts de la médecine humaine au niveau de la surveillance de la santé des populations générales, confrontées, de manière régulière, aux agents toxiques issus des rejets industriels et qui, via les chaînes trophiques, atteignent maintenant de nombreuses ressources alimentaires vitales, à cause de la persistance de ces produits dans l'environnement. Les symptomatologies et les investigations à mener ne se différencient pas de celles appliquées au monde du travail; la nouvelle règle de prévention et de bien-être reste d'application pour tous. Les nouveaux outils informatiques, accessibles et échangeables quasi en temps réel, sont appelés à se développer au profit de tous. Il nous appartient, et c'est notre responsabilité, d'apporter notre

contribution, fut-elle modeste, à ces nouveaux projets et aux défis que les nouveaux développements du monde industrialisé nous posent.

ANNEXE 1

System development contract

SYSTEM DEVELOPMENT CONTRACT

This contract by and between the Hampshire Research Institute (hereinafter "HRI"), of 9426 Forest Haven Drive., Alexandria, Virginia, 22309-3151, U.S.A. and the University of Liège - Service de Toxicologie du Travail et de l'Environnement - Professor J. De Graeve - of B23 CHU Sart-Tilman 4000, Liège, Belgium, (hereinafter "The University") is governed by the laws of the Commonwealth of Virginia.

1. Statement of Purpose

This is the first contract of what is hoped will be a long partnership between HRI and The University to improve the health of workers through the development of exposure and risk assessment tools and through the training of potential users of such tools.

2. Statement of Work:

HRI will design and implement a Windows-based microcomputer software system that will facilitate the analysis of occupational and local exposures from industrial chemical use as specified in the attached Work Plan. The University will participate in this effort by doing the work specified for its staff in the Work Plan.

3. Price:

The University agrees to pay HRI the sum of \$60,000.00 in U.S. dollars in exchange for HRI performing the scope of work specified in the attached Work Plan.

4. Payment:

The University will pay HRI in three equal installments of \$20,000.00. The first payment will be made upon execution of this contract. The second payment will be made upon delivery by HRI of the alpha version of the system (expected 30 May 1996). The third payment will be made upon system delivery (expected 1 October 1996).

5. Project Officer:

John S. Young, Ph.D. is the project officer for HRI and Jean De Graeve, Ph.D. is the project officer for The University.

6. Copyright Ownership:

HRI will own the system developed under this contract and will own the U.S. and international copyright and trademark rights to this version of the system and all future modifications of it. Sponsorship by the University will be recognized in the software and its accompanying materials, unless otherwise requested by the University. The University and any other European entity being trained by The University will have unrestricted use of the system and future modifications of the system (except as restricted by third party licenses or agreements) which will be installed and run on The University's Local Area Network's servers and workstations. Distribution of the system for use on independent computer systems or other networks will be done by HRI.

7. Term:

This contract is effective 31 December 1995, and lasts until the work specified under the Work Plan is completed and the final payment made by Liège U. Termination of this contract before that time by either party is performed by delivering written notification of termination to the other party at least six weeks in advance of the termination date given in the notice. Advance written notice of less than six weeks or a non-written notice will not constitute a termination notice. Termination notices shall be sent to the parties at the addresses specified in paragraph 13 of this contract. If any party breaches any of the material provisions of this contract, the other party has the right to terminate this agreement immediately and is no longer required to perform under the terms of this contract.

8. Liability:

For any damage on account of any act, error, omission, or other professional negligence, HRI's liability to The University and The University's liability to HRI shall be limited to a sum not to exceed \$10,000 U.S. dollars. In the event that one party makes a claim against the other party for any alleged error, omission, or other act arising out of its performance under this contract and fails to prove such claim, then the claiming party agrees to pay all costs, including reasonable attorney's fees, incurred by the other party in defending the claim.

9. Entire Agreement:

This contract, with the Work Plan attached, constitutes and expresses the entire agreement and understanding between HRI and The University with regard to the subject matter of this contract. This contract supersedes all prior understandings and agreements between the two parties, whether written or oral.

10. Amendment:

This contract shall not be modified, amended, or otherwise altered, in whole or in part, except by written instrument signed by both parties.

11. Severability:

This contract shall be binding upon and inure to the benefit of both The University and HRI. The provisions of this contract shall be deemed severable, and the invalidity or unenforceability of any particular provision of this contract shall not affect the validity or enforceability of the other provisions of this contract, and this contract shall be construed in all respects as if such invalid or unenforceable provisions were omitted.

12. Assignment:

This contract shall not be assignable by either party.

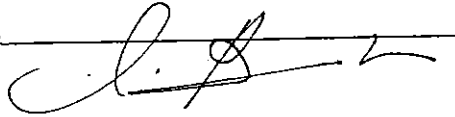
13. Notice:

All notices, requests, demands, and other communications under this contract shall be in writing and shall be deemed to have been duly given if delivered personally, if sent by commercial courier against receipt, or if deposited in the U.S. or Belgian mail, properly addressed and postage pre-paid (i) if to HRI, to 9426 Forest Haven Drive, Alexandria, Virginia, 22309-3151, U.S.A., to the attention of Warren R. Muir, Ph.D., President, or (ii) if to the University of Liège, to Institut de Pathologie B23 CHU of Sart-Tilman 4000, Liège, Belgium, to the attention of Jean De Graeve, Ph.D., or at any other address as may be given by either party to the other party by notice in writing pursuant to the provisions of this paragraph. If sent by commercial courier against receipt or by U.S. or Belgian mail, such notices shall be deemed to have been given at the time of receipt.

Agreed to for The University by the Rector, who, by virtue of ~~[his/hers]~~ signature, represents that ~~[he/she]~~ has the authority to commit The University to the terms of this contract:

Signature:

Arthur BODSON
[name]



Title:

Rector

Date:

31 JAN. 1996

Agreed to for HRI by Warren R. Muir, Ph.D. who, by virtue of his signature, represents that he has the authority to commit HRI to the terms of this contract:

Signature:

Warren R. Muir
Warren R. Muir, Ph.D.

Title:

President

Date:

16 December 1995

WORK PLAN: Occupational and Local Exposures from Industrial Chemical Use

I. System Purpose

The fundamental purpose of the proposed system is to calculate exposures and toxic chemical risks to industrial workers, hazardous waste handlers, and nearby neighbors. In addition to direct calculation of exposures and doses from user-supplied data on chemical concentrations or emissions, the system will provide for comparison of exposures to appropriate occupational and/or environmental standards.

The system is intended to address three fundamental exposure situations:

- *Work room or hall:* Worker exposures by inhalation to contaminants in air, as well as dermal exposure to concentrated chemicals.
- *Industrial facility neighborhood:* Inhalation exposures in the nearby vicinity of an industrial facility. For example, within a radius of twice that of the facility itself. This addresses both exposures to outdoor workers at the facility and exposures to nearby residents or users of commercial properties.
- *Risks from Industrial Wastes at Industrial Sites:* Risks associated with the presence of known quantities of industrial wastes of defined composition at a facility. This includes dermal and inhalation exposures to workers at the facility, as well as a multi-media¹ modeling for the estimation of potential exposures to the neighboring community.

II. Basic Design Features

The Hampshire Research Institute will design and implement an IBM-PC compatible software system that has the following fundamental design features:

- It will be derived from computer code and databases previously developed by the Hampshire Research Institute and incorporated into *RISK*ASSISTANT for Windows*TM. It will, however, be a completely separate software system that will run independently of *RISK*ASSISTANT*.
- It will be designed specifically to run on a Local Area Network (LAN) operated by the University of Liège. It also will be designed to run concurrently with off-the-shelf commercially-available software (not developed under this plan) that enables separate parallel communication between University of Liège staff and users of the software during an active session. Additional commercial communications software (not part of this plan) will enable remote users to easily dial into the LAN and access this program remotely.

¹ The specific approach to multi-media modeling will be addressed in consultation with the University of Liège

- The system will incorporate a user-friendly interface for the Windows™ operating environment, and will incorporate on-screen Help and Explanation material, in the same manner as *RISK*ASSISTANT for Windows™*. Help and Explanation materials will be developed in a cooperative effort with the staff of the University of Liège.
- The system will incorporate an interactive sensitivity analysis system, similar to that in *RISK*ASSISTANT for Windows™*, that will allow users to investigate the influence of assumptions regarding each exposure situation on estimates of exposure and/or risk.
- The system will be capable of addressing situations with multiple contaminants, and of allowing the user to “trim” a list of contaminants, using a toxicity screen or a toxicity-concentration screen. It will further offer the user the option to investigate interactions among multiple chemicals, using databases developed by the United States Environmental Protection Agency (EPA).
- The system will incorporate additional data on relevant European regulations and standards, to be provided by the staff of the University of Liège.

III. User Inputs

The user will be able to specify information both on the chemical contaminants to which subject populations may be exposed and on the conditions of exposure.

A. Contaminant information

The user will be able to specify the chemical contaminants of concern, and their concentration in relevant environmental media, in each of the following ways:

- Direct specification of chemical identity and of measured concentrations (either by interactive data entry or by file capture)
- Concentration estimates produced by an external model (by file capture)
- Internal modeling of concentrations from emissions data.

B. Exposure information

The user will be able to select exposure situations and to describe potentially exposed populations and exposure scenarios:

- Choice of "shop floor," "neighborhood," and "waste" situations
- Use of graphical methods to define "neighborhoods"
- Selection of predefined populations with or without direct modification of population characteristics such as body weight or inhalation rate
- Modification of conditions of exposure (*e.g.* length of work day and work week, number of years of exposure)

IV. System Outputs

As in *RISK*ASSISTANT for Windows*TM, the system will allow the user to select components for a report from a list of the analyses that it generates. The system will produce the following types of information as primary report components:

- Quantitative estimates of cancer risk and hazard indices for risks of non-cancer toxic effects
- Comparisons of exposure concentrations to appropriate occupational and environmental standards, including consideration of the period(s) of exposure
- Comparisons of calculations using modeled and measured data, and comparisons of modeled and measured estimates of contaminant concentration.
- Tracking and aggregation of waste manifests, based upon user-supplied descriptions of the composition and quantity of individual waste "lots."
- Qualitative and quantitative information characterizing potential interactions among the carcinogenic chemicals in the data set.

V. System Databases

The system will incorporate databases dealing both with chemical contaminants and with exposure situations.

A. Contaminant information:

- Toxic hazards
- Chemical properties
- Occupational exposure standards
- Environmental Standards
- Waste composition

B. Exposure information

- Characteristics of typical worker populations
- Characteristics of typical residential populations

VI. Models

The system will incorporate mathematical models for the following processes:

- Dermal absorption of contaminants (pure chemical and concentrated solutions)
- Diffusion of chemicals into workplace air
- Small-scale aerial dispersion of contaminants
- Multimedia release and transport of contaminants from an above-ground waste pile.

Each of the above models will be developed in consultation with the staff of the University of Liège, who will share in the research supporting their choice and development.

VII. Development Schedule

The following table describes the major milestones of project development, and their estimated completion times (assuming a start date of January 1, 1996)

Project Milestone	Completion Date
Initial screen design mockup and report design	1/30/96
Final model selection	2/15/96
Database "lock"	2/15/96
Program flow mockup	2/28/96
Prototype of "top-level" system, with direct data entry	4/15/96
Alpha-test prototype, with installation software	5/30/96
Completion of initial testing	6/17/96
Draft text for explanation and help systems; draft manual	7/17/96
Initiation of Beta-testing	7/30/96
Completion of Beta-test; collection of comments	8/26/96
Completion of Help and Explanation system	8/30/96
Completion of user manual	9/30/96
System delivery	10/1/96

VIII. Additional responsibilities of the Staff of the University of Liège

Staff of the University of Liège will be significantly involved in substantive work in the following aspects of system implementation:

- Research and selection of models for dermal absorption of chemicals and aerial dispersion in the vicinity of industrial facilities
- Collection of data on European occupational exposure conditions and on relevant regulatory standards
- Preparation of appropriate explanation screens and textual materials (manual) for the intended audiences
- Alpha and Beta testing of the system, review of the help and explanation system, and review of the manual
- Purchase/licensing of the commercial parallel and dial-in communications software that will operate in conjunction with this software on the University's LAN.

IX. Future Directions (Not included in current funding for this proposal)

Among the intended future enhancements of the system are:

- Capability to enter and directly address time-varying concentration data, rather than summary descriptions such as average, short-term, and ceiling concentrations.
- Models of emissions into workplace air from industrial processes.
- Enhanced analysis of geographical information.

X. "System at a Glance" Table

Situation	Source Term(s)	Population	Scenarios/Routes
Shop Floor	<ul style="list-style-type: none"> • Directly entered air concentration • Imported concentration file • Internal air emission model 	<ul style="list-style-type: none"> • Adult workers 	<ul style="list-style-type: none"> • Continuous or intermittent inhalation • Continuous or occasional dermal exposure
Neighborhood	<ul style="list-style-type: none"> • Same in type as "shop floor" • Specific model differs 	<ul style="list-style-type: none"> • Adult worker • Average adult • School child 	<ul style="list-style-type: none"> • Continuous or intermittent inhalation
Waste	<ul style="list-style-type: none"> • Volatilization to air • Dust generation • Leachate-mediated contamination of groundwater or surface water 	<ul style="list-style-type: none"> • Same as "Neighborhood" 	<ul style="list-style-type: none"> • Continuous or intermittent inhalation of volatiles and particulates • Domestic use of groundwater or surface water (no fishing, gardening or swimming) • Continuous or occasional dermal contact with waste

ANNEXE 2

RISK WORKS users manual

FIGURES

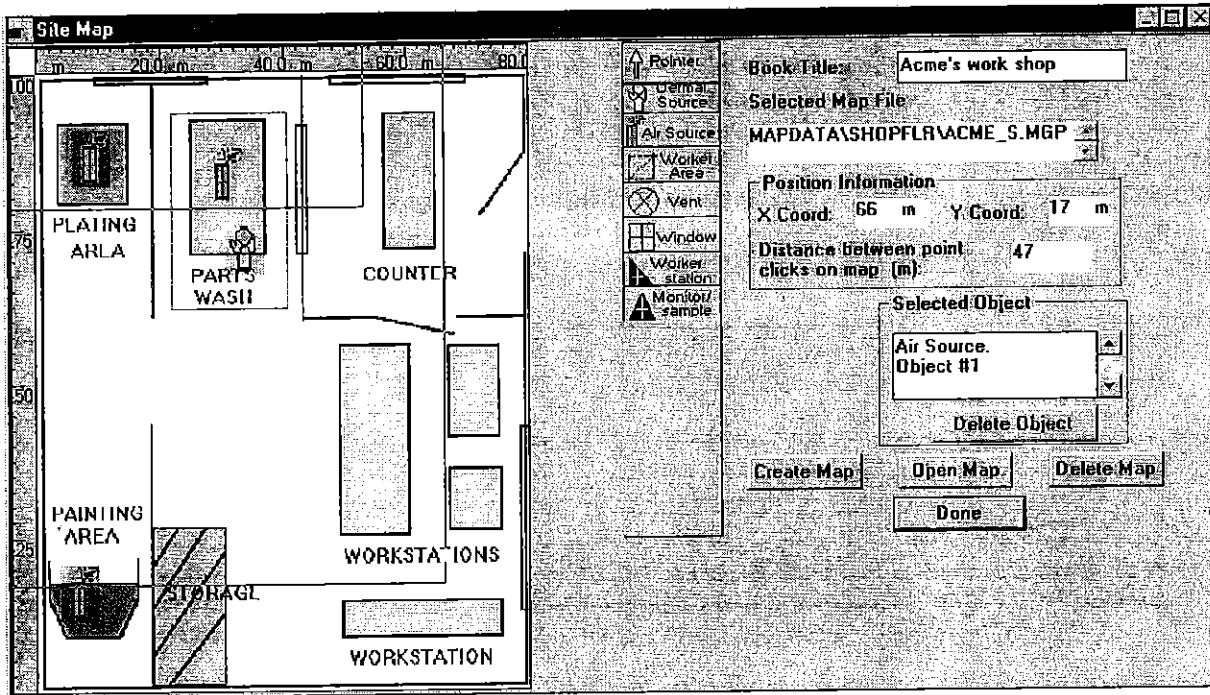


Figure 1 - Prise en compte des paramètres propres au site (atelier de dégraissage de pièces métalliques par solvants avec sources polluantes au niveau atmosphérique par émissions de vapeurs et au niveau cutané en cas de tâches exécutées sans gants de protection)

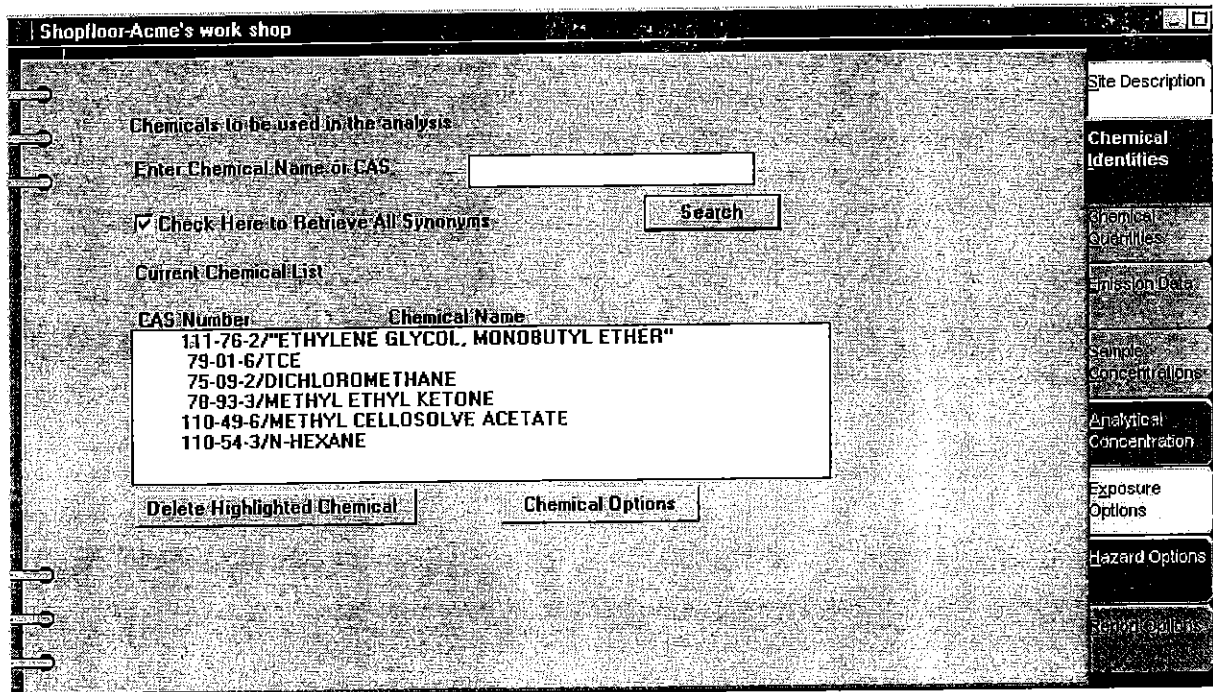


Figure 2 - Liste des solvants utilisés dans la division "dégraissage des pièces métalliques" de l'atelier (le bouton "Chemical options" donne accès au moteur de recherche de nouveaux composés dans une base de données physico-chimiques et toxicologiques)

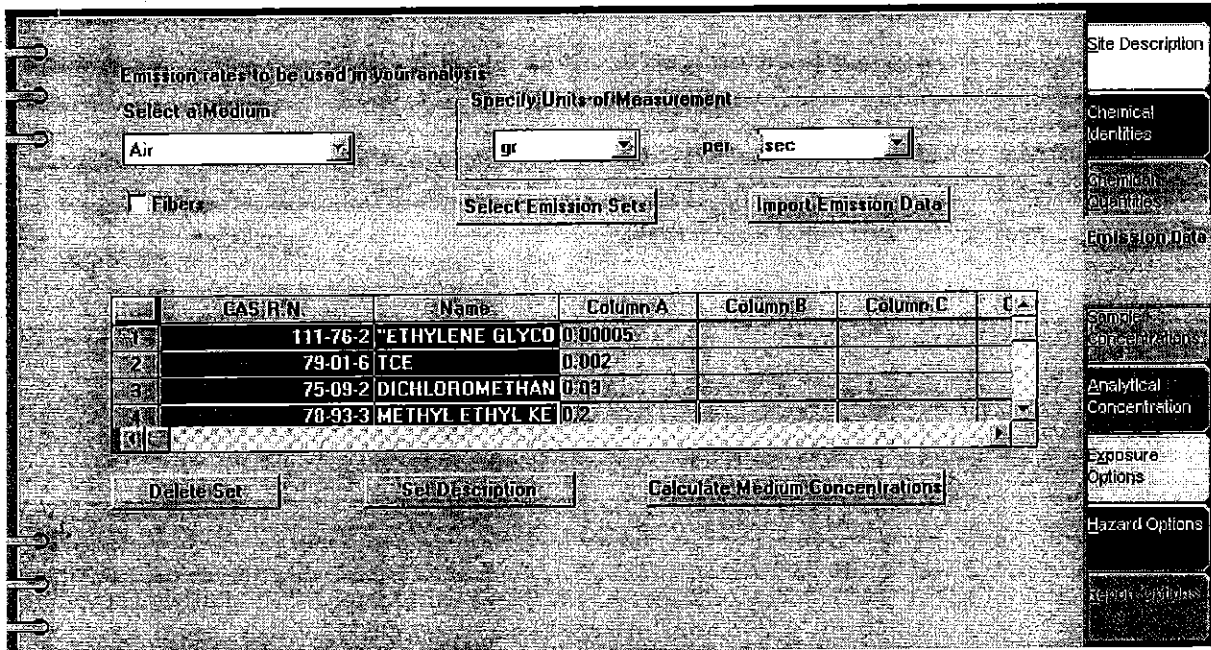


Figure 3 - Quantités des différents solvants émis dans l'atmosphère de l'atelier de dégraissage (les données peuvent aussi être incorporées au départ de fichiers extérieurs - le logiciel prévoit l'encodage de données spécifiques aux circonstances : valeurs "Set") Le bouton "Calculate Medium Concentrations" donne accès à deux modèles de dispersion des polluants (modèle simplifié de cubage et un modèle "imperfect mixing") ainsi qu'aux paramètres caractéristiques du site intervenant directement dans les calculs (surface et hauteur de la pièce; vitesse d'échange de l'air et coefficient de mélange).

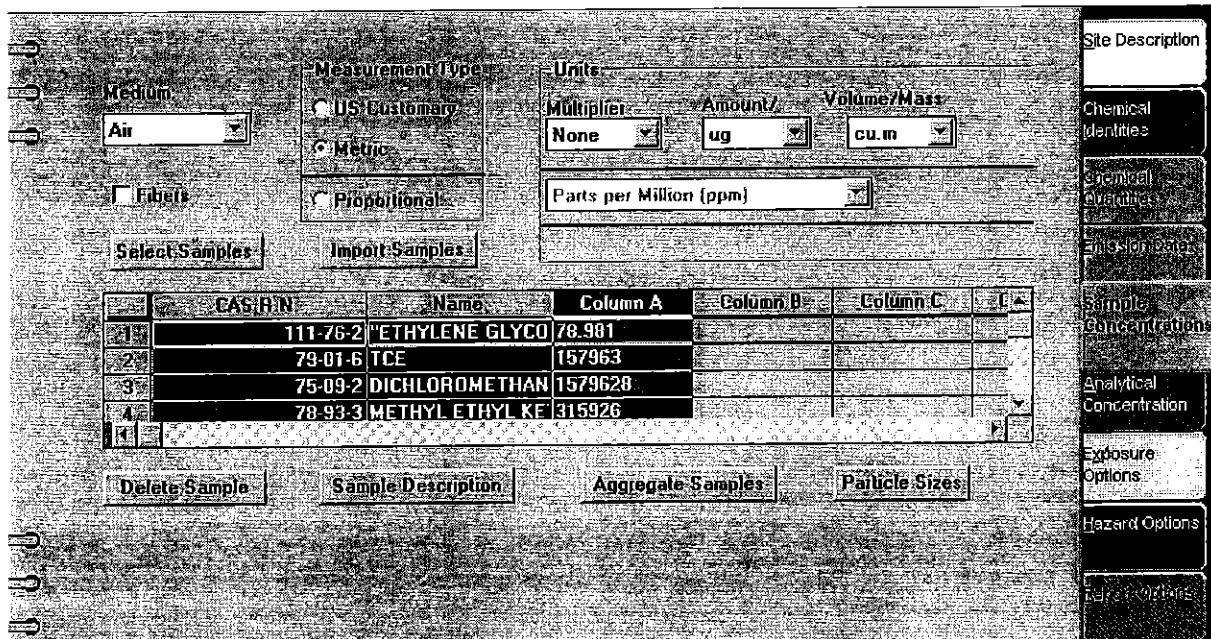


Figure 4 - Concentrations des divers solvants estimées dans l'atmosphère de l'atelier

Contaminated media concentrations to be used in your analysis

Analytical Concentration Set: #6-essaiB Medium: Air Unit: ug/cu m

For a new set, type a set name after entering all concentrations.

	CAS#	Name	Concentration
1	111-76-2	ETHYLENE GLYCO	403.311
2	79-01-6	TCE	19332
3	75-09-2	DICHLOROMETHAN	91702
4	78-93-3	METHYL ETHYL KE	1933242

NOTE: In order to view air conc. in PPM, use Report Options/Workplace Standards.

Sort Chemicals By:

- Order in which chemicals were entered
- Alphabetic by Name (Ascending)
- Cas Number

Aggregation Method Used: Geometric Mean

Buttons: Save Entered Concentrations

Right sidebar: Site Description, Chemical Identities, Chemical Quantities, Emission Data, Sample Concentrations, Analytical Concentration, Exposure Options, Hazard Options, Report Options

Figure 5 - Estimation des concentrations moyennes en solvants inhalées par les travailleurs - les calculs ont été effectués au départ de plusieurs séries de données dont les valeurs fluctuent, en cours de journée, au prorata de l'activité exercée (taille et nombre de pièces dégraissées). Les valeurs moyennes (exprimées en $\mu\text{g}/\text{m}^3$) sont établies, dans ce cas de figure, sur une base géométrique et servent de concentrations de référence pour le calcul de risque

Exposure Options for Shopfloor

General | Inhalation | Dermal

Exposure Frequency: 250.0 event year

Event Duration: 8.0 hours

Inhalation Rate: 1.6 cu.m per hour

Inhalation Rate/Activity Table

Figure 6 - Encodage des principaux paramètres d'exposition pour les voies inhalation et cutanée (des tables indépendantes permettent de calculer la quantité d'air inhalée en fonction de l'activité physique exercée selon le sexe et donnent accès aux valeurs moyennes des surfaces corporelles exposées selon les circonstances et les moyens de protection utilisés)

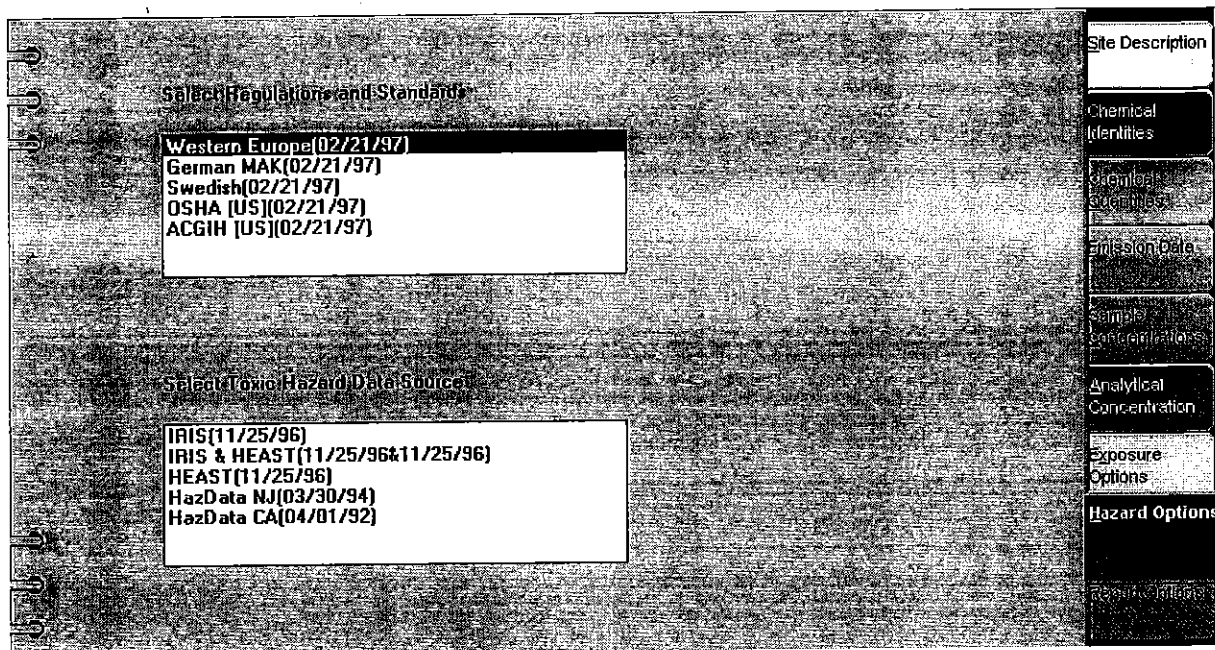


Figure 7 - Choix des bases de données appliquées à l'estimation du risque (comparaison aux valeurs TLV-TWA de divers pays)

Workplace Standards

The following table compares air concentrations determined in the analysis to standards for workplace air. Concentrations that exceed standards are presented in **bold** type.

Air
Western Europe

Database Update Date: 02/21/97

CAS#	Chemical Name	Concentration (ug or fiber/cu mTWA)		STEL	CEILING	Skin
78-93-3	METHYL ETH	1933242	599000	898000	No CEILING	
110-49-6	METHYL CEL	28999	24000	No STEL	No CEILING	Y
75-09-2	DICHLOROME	91702	177000	No STEL	No CEILING	N
110-54-3	N-HEXANE	63936.0	179000	No STEL	No CEILING	
79-01-6	TCE	19332.0	273000	545000	No CEILING	
111-76-2	"ETHYLENE	483.311	123000	No STEL	No CEILING	Y

NOTE: the 'Skin' column indicates whether there is a skin notation or not.

Workplace Standards in PARTS PER MILLION

Air
Western Europe

Database Update Date: 02/21/97

CAS#	Chemical Name	Concentration (ppm)		TWA	STEL	CEILING	Skin
78-93-3	METHYL ETH	656.497	200	200	300	No CEILING	
110-49-6	METHYL CEL	6.004	5.0	5.0	No STEL	No CEILING	Y
75-09-2	DICHLOROME	26.40	50.0	50.0	No STEL	No CEILING	N
110-54-3	N-HEXANE	18.139	50.0	50.0	No STEL	No CEILING	
79-01-6	TCE	3.608	50.0	50.0	100	No CEILING	
111-76-2	"ETHYLENE	0.1000	25.0	25.0	No STEL	No CEILING	Y

NOTE: the 'Skin' column indicates whether there is a skin notation or not.

Figure 8 - Fragment d'un rapport généré par RISK*WORKS (partie relative à la comparaison des concentrations analytiques avec les valeurs communément admises en Europe de l'ouest). Les éléments **en gras** indiquent un dépassement des normes; la méthyl ethyl cétone et, dans une moindre mesure, le méthyl cellosolve acetate poseraient problème dans ce cas de figure.

United States Biological Exposure Indices (BEI)

Biological indices of exposure represent measurements of changes in the physiological status of a worker that have been shown to be correlated with exposure to identified chemicals. The following tables list indices that are considered relevant to the chemicals in this analysis.

<u>CAS#</u>	<u>Chemical Name</u>
78-93-3	METHYL ETHYL KETONE
Parameter:	Methyl ethyl ketone
Value:	2mg/l
Sampling:	End of shift
Assay:	Urine
Parameter:	Trichloroacetic acid
Value:	100mg/g creatinine
Sampling:	End of workweek
Assay:	Urine; determinant is nonspecific, since it is observed after exposure to some other chemicals

Figure 9 - Exemples d'indicateurs biologiques proposés aux USA (ci-dessus) et en RFA (ci-dessous) pour la surveillance des travailleurs exposés à la Methyl Ethyl Cétone.

European Union's Biologischer Arbeitsstoff Toleranz (BAT).

<u>CAS#</u>	<u>Chemical Name</u>
78-93-3	METHYL ETHYL KETONE
Parameter:	2-Butanone
Value:	5 mg/l
Sampling:	End of exposure or end of shift
Assay:	Urine
Parameter:	Trichloroethanol
Value:	5 mg/l
Sampling:	For long-term exposures: after several shifts; end of exposure or end of shift
Assay:	Blood

United States National Institute of Occupational Safety and Health.

Air monitoring in the workplace is necessary to confirm predicted contaminant concentrations. The US National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) has approved a list of validated analytical methodologies for airborne samples taken in workshop atmospheres. The following table presents an abbreviated description of the methods relevant to the chemicals reported in this analysis.

<u>CAS#</u>	<u>Chemical Name</u>		
78-93-3	METHYL ETHYL KETONE		
Method Number:	2500	Method:	METHYL ETHYL KETONE
Concentration(ug/cu m):	Minimum: 0	Maximum:	12
Analytical Technique:	GC-FID		
Method Number:	1003	Method:	HYDROCARBONS, HALOGENATED
Concentration(ug/cu m):	Minimum: 2	Maximum:	60
Analytical Technique:	GC-FID		

Figure 10 - Relevé des méthodes NIOSH applicables aux mesures des taux de Methyl Ethyl Cétone dans l'atmosphère (technique et gammes de concentrations permises).

0

0

ST/12/22

**Réseau
Télématique
d'Informations
Toxicologiques**

Promoteur : A. Albert

Université de Liège
Service d'informatique médicale
CHU, B35
4000 Sart Tilman

PROJET REGETOX 2000

Création d'un centre serveur d'aide à la gestion de la protection de la Santé du travailleur

RAPPORT FINAL

CONTRAT n° ST/12/022

Réseau télématique d'informations toxicologiques

Promoteur : Pr. A. ALBERT

I. INTRODUCTION

I.1 Cadre général de la recherche

Les responsables de la Santé et de l'Environnement restent préoccupés par les risques toxicologiques encourus par les travailleurs des entreprises chimiques et de traitement des déchets. En effet, ces travailleurs sont exposés à une multitude de produits chimiques dont les propriétés toxiques individuelles sont connues mais qui le sont beaucoup moins lorsque ces produits sont combinés.

Dans les pays industrialisés, de nombreux efforts ont été faits pour améliorer les conditions de travail et pour réduire l'exposition à des substances toxiques à l'intérieur et à l'extérieur des entreprises. Toutefois, des études récentes [1, 2] ont montré qu'une exposition continue à des concentrations toxiques faibles pouvait à long terme conduire à des modifications biologiques potentiellement dommageables pour la santé de l'individu. Ainsi, un cancer peut se développer plusieurs années après exposition à un agent mutagène. D'autre part, l'exposition à une multitude de produits non seulement au travail mais aussi dans

l'environnement et l'alimentation peut avoir des conséquences variables d'un individu à l'autre. Il s'avère dès lors nécessaire de tenir compte des interactions entre produits, des conditions d'absorption et de distribution, du type et de la durée d'exposition, de la susceptibilité de chaque individu ainsi que d'autres paramètres capables de modifier l'état de santé des individus suite à l'exposition à des substances toxiques. La mobilité des travailleurs actuels est un autre facteur dont il faut tenir compte pour appréhender les expositions multiples. Compte tenu de la complexité du problème, les méthodes d'expérimentation contrôlée n'ont qu'un intérêt limité et la tendance actuelle consiste davantage à avoir recours à des biomarqueurs mesurant l'interaction entre un agent exogène et un système biologique [3].

Les médecins du travail ainsi que les responsables de la sécurité (appelés aussi hygiénistes industriels) sont aujourd'hui confrontés au problème de maîtriser les quantités considérables d'informations disponibles en matière de produits toxiques afin de réduire les situations à risque résultant d'expositions multiples et complexes, et de veiller à la santé des travailleurs particulièrement exposés. Ces multitudes d'informations proviennent de plusieurs sources. Ainsi, des bases de données internationales décrivent en détail les substances chimiques et les produits toxiques; citons par exemple celles de la "Environmental Protection Agency (EPA, USA)" ou de la "Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)". Des données sont aussi disponibles à partir des mesures de substances chimiques réalisées dans l'eau et l'air environnant les entreprises à risque. Par ailleurs, des analyses biologiques et des examens de santé réalisés en grand nombre chez les travailleurs exposés attendent d'être interprétés et exploités en relation avec les conditions d'exposition. Enfin, la littérature scientifique regorge d'un nombre croissant d'articles sur l'exposition environnementale et professionnelle des travailleurs aux agents toxiques.

Une telle quantité et diversité d'informations sur le sujet est difficilement gérable pour ceux qui ont en charge la sécurité et la protection des travailleurs exposés. Il y a dès lors un besoin urgent de prise en charge individualisée et pertinente des différentes situations à risque.

Dans ce contexte, l'informatique et la télématique en particulier peuvent venir en aide aux médecins de travail et aux responsables de la sécurité pour améliorer la prévention, évaluer

les risques réels d'exposition, et prendre les mesures qui s'imposent, en clair protéger les travailleurs exposés à un risque toxicologique.

Dans le cadre du projet REGETOX 2000, le service d'informatique médicale est responsable de la mise en place effective d'un serveur d'aide à la gestion de la protection de la santé du travailleur. Cette mission s'effectue dans un environnement informatique et télématique en pleine mutation. Lors de l'élaboration du projet en 1993, on parlait à peine d'Internet, encore moins d'Intranet; aujourd'hui ils font partie de la vie quotidienne. Les outils de navigation se modifient en conséquence et requièrent une mise à jour régulière ainsi qu'une connaissance parfaite de leur utilisation. Le développement de logiciels et de bases de données nécessite le choix d'un système d'exploitation (UNIX, Windows NT), ce qui n'est pas toujours aisé. Enfin, les concepts d'accès à l'information, de confidentialité et sécurité des données, d'éducation et de formation en informatique de la santé continuent à faire l'objet de nombreuses discussions et de recherches approfondies. Plus que jamais, un fossé se creuse entre la technologie disponible, qu'elle soit matérielle ou logicielle, et le niveau de connaissances des utilisateurs potentiels de ces nouvelles technologies. Il ne fait aucun doute que la formation des professionnels de la santé en informatique est une priorité absolue, si l'on veut qu'ils tirent un bénéfice maximum des outils que le projet REGETOX 2000 a mis en place.

I.2 Objectifs de la recherche

Le service d'informatique médicale s'est fixé quatre objectifs principaux, conformément au projet initial:

- développer un réseau télématique local entre les différents partenaires universitaires et industriels du projet
- élaborer une base de données multimédia de toxicologie du travail
- établir des liens avec d'autres bases de données toxicologiques sur Internet
- développer un serveur prototype autorisant l'accès aux bases de données et à un logiciel de gestion de situations à risque.

C

C

Pour atteindre ces objectifs, le programme de travail a été décomposé en six tâches: (A) mise sur pied d'un forum toxicologique par télématique, (B) analyse des besoins, (C) création d'une base de données multimédia, (D) logiciel de gestion de risque, (E) développement d'un serveur prototype, et (F) phase d'évaluation.

II. CADRE THEORIQUE

D'un point de vue informatique, le projet REGETOX 2000 s'inscrit dans la ligne des développements actuels en télématique de la Santé. Dès 1988, la Commission des Communautés européennes (DG XIII, Directorate F) avait lancé le programme de Recherche et Développement AIM (Advanced Informatics in Medicine) dont l'accent était placé sur le développement d'applications télématiques destinées à mieux partager et communiquer les informations entre professionnels de la Santé [4]. Cet accent n'a fait que s'amplifier dans les programmes cadres (Telematics Applications Programs) qui ont suivi [5].

Au niveau théorique, les projets informatiques modernes sont menés dans un environnement changeant, imprévisible voire aléatoire, et il y a lieu de tenir compte d'une multitude d'éléments.

Matériel informatique

Le matériel informatique évolue de façon vertigineuse et beaucoup plus rapidement que les logiciels et les applications, ce qui pose des problèmes de choix, de mise à niveau et de remplacement régulier.

La meilleure configuration matérielle possible au départ d'un projet s'avère complètement obsolète au terme de celui-ci. A titre indicatif, signalons que si un PC doté d'un processeur 486 à 50MHz et d'un disque dur de 200MB constituait la référence en 1994, aujourd'hui celle-ci serait davantage un processeur Pentium II à 400 MHz et un disque dur de 4,2GB, soit une configuration sans aucune commune mesure avec la précédente.

Logiciel informatique

Au niveau des systèmes d'exploitation, l'évolution est plus lente mais non sans risque. Au départ d'un projet, il n'est pas aisé d'opérer un choix de logiciel système et, lorsque celui-ci est décidé, il n'est pas facile de revenir en arrière ou de changer de direction. A titre d'illustration, en 1994 de nombreux développeurs de logiciels d'applications avaient le choix entre UNIX et Windows. Aujourd'hui, Windows est devenu un standard de facto et les sociétés qui n'avaient pas osé miser sur ce système ont connu des échecs commerciaux retentissants.

Bases de données

Avec l'avènement du CD-ROM, de grandes bases de données (toxicologiques et autres) sont devenues accessibles pour un plus grand nombre à même la station de travail. Malheureusement, outre le coût d'acquisition, se pose le problème de la mise à jour continue des bases de données. En d'autres termes, au moment de leur mise en service, de nombreuses informations sont déjà dépassées voire obsolètes. Enfin, le mode d'accès aux bases de données a tendance à se standardiser au travers d'une interface Intra ou Internet.

Internet

Internet est devenu un phénomène de société et constitue un des aspects les plus marquants du changement de civilisation de cette fin de siècle. Il y a cinq ans, on évoquait à peine le terme Internet, aujourd'hui il fait partie du langage quotidien. Internet ne fait qu'augmenter de façon illimitée l'accès à l'information dans tous les domaines, y compris celui de la Santé [6]. Il devient dès lors un outil de travail indispensable dans l'élaboration de serveurs d'informations et de communication entre partenaires.

Réseaux de communication

L'avènement d'Internet n'a fait qu'accroître le besoin de disposer de réseaux de communications rapides et fiables [7]. Il faut reconnaître que les possibilités actuelles en

matière de télématique, c'est-à-dire de transmission d'informations entre systèmes informatiques par le biais des sociétés de télécommunications, sont insuffisantes. Malgré l'apparition de lignes RNIS, l'usage de modems pour accéder au réseau reste et restera encore pour quelques années un passage obligé en télématique. Toutefois, l'échange d'informations entre partenaires du monde industriel ou de la Santé ne peut s'effectuer sans le recours à une standardisation des informations [8]. De nombreux standards ont été établis, tant au niveau de la structure des messages échangés que de leur contenu, afin de faciliter la mise en place de réseaux de communication performants.

Formation informatique des professionnels

Un des obstacles majeurs au développement de projets informatiques impliquant différents partenaires est le manque de formation de ces partenaires à l'utilisation des outils.

L'enseignement de l'informatique, notamment dans le domaine de la Santé, reste lacunaire partout en Europe [9]. Ceci est particulièrement dommageable lorsqu'on sait que les étudiants d'aujourd'hui seront les professionnels de demain. Par ailleurs, l'absence ou l'insuffisance de formation des professionnels actuels en matière informatique et télématique porte préjudice au progrès et à l'amélioration des possibilités de travail.

Il est unanimement reconnu aujourd'hui que l'éducation et la formation des professionnels (de la Santé) est une priorité absolue pour la réussite de projets télématiques.

Sécurité

Les échanges rapides et fréquents d'informations "sensibles" par voie télématique risquent de mettre en péril les banques de données des entreprises si les informations peuvent être captées sur le réseau. Il est donc particulièrement important de mettre en place les mesures nécessaires destinées à obtenir une protection adéquate dans les circonstances normales de travail, et de prévenir des intrusions non désirées dans le système.

On reconnaît aujourd'hui trois aspects au terme *sécurité* [10]:

- *la confidentialité*, c'est-à-dire la prévention de l'accès de personnes non autorisées à des données identifiables;
- *l'intégrité*, c'est-à-dire le caractère complet de l'information ou une prévention de la modification et de la disparition d'informations;
- *l'accessibilité*, c'est-à-dire la garantie d'un accès à des données à jour.

Diverses mesures peuvent être prises pour garantir la sécurité des systèmes d'informations sensibles, notamment par le contrôle d'accès à ces informations. Celui-ci devrait comprendre (i) l'identification de l'utilisateur, si possible par signature électronique, (ii) l'authentification de l'utilisateur, c'est-à-dire une preuve de qui il est, et (iii) une autorisation de l'utilisateur à avoir accès aux données considérées.

Hétérogénéité des partenaires

Dans la réalisation d'un projet télématique, il faut tenir compte des caractéristiques des différents partenaires. En particulier, l'hétérogénéité des partenaires est un facteur critique. Les professionnels industriels ont souvent des formations et des fonctions différentes (médecins du travail, responsable de sécurité, hygiéniste); ils ne manipulent dès lors pas toujours les mêmes informations. Parfois, ils ignorent les informations gérées par l'autre et les considèrent comme indépendantes alors qu'elles sont souvent complémentaires ou redondantes. Le niveau variable de formation de ces professionnels en matière d'informatique et de télématique a été évoqué précédemment et rend difficile une bonne collaboration. Enfin, il faut tenir compte de l'état du parc informatique de chaque partenaire. Certains ne disposent pas d'outil informatique ou possèdent un matériel dépassé technologiquement. D'autres par contre sont connectés à un réseau interne hautement protégé et qui n'autorise pas forcément une sortie vers l'extérieur.

Multiplicité des produits

Un projet informatique impliquant à la fois le choix du matériel, du type de réseau, des modes de communication entre partenaires, des bases de données et de connaissance, des systèmes d'exploitation et de logiciels d'application, ne peut ignorer la multiplicité des produits sur le marché ou en cours de développement. S'il est préférable de ne pas

redévelopper ce qui existe mais d'intégrer ou interfacer les produits existants, il faut savoir qu'une telle stratégie peut poser des difficultés imprévues, nécessiter l'abandon ou la réorientation de certaines parties du projet, impliquer des retards conséquents, voire mettre en péril l'ensemble du projet.

C'est dans ce cadre théorique à la fois complexe et en pleine évolution que la partie informatique du projet REGETOX 2000 a été conçue, développée et mise en service [11].

III. METHODE

Comme indiqué précédemment pour atteindre les objectifs du projet, la méthodologie de travail a été décomposée en six tâches distinctes. Celles-ci ont été réalisées par un informaticien avec l'aide des autres services membres du projet de recherche.

III.1 Mise en place d'un forum toxicologique par télématique

La première tâche du projet a été de créer un forum de discussion par télématique, permettant aux partenaires universitaires et industriels de mieux se connaître, de collaborer et d'échanger des informations parfois confidentielles dans le cadre de REGETOX. Le choix s'est porté sur le logiciel MedMAIL (MediBRIDGE, S.A., Belgium). En effet, la société MediBRIDGE est la seule à offrir à la communauté médicale belge à la fois un service de courrier et forum électronique (MedMAIL) et un service d'échange de données de patients (MedSERVE), garantissant les règles de confidentialité et de sécurité nécessaires en la matière. Le logiciel MedMAIL installé chez les différents partenaires nécessite la disponibilité d'un micro-ordinateur (PC486 ou plus, 8 MB de mémoire centrale) opérant sous Windows (3.1 ou 95) ainsi qu'un modem traditionnel sur une ligne analogique ou numérique sur une ligne RNIS.

Il offre un service de courrier électronique classique (comme sur Internet) via un centre serveur de boîtes aux lettres géré par MediBRIDGE mais autorise en plus la création de forums de discussion privés. Un forum REGETOX a été créé spécialement pour le projet. Il permet aux différents partenaires de discuter dans des conditions de confidentialité garanties sans qu'aucun autre utilisateur extérieur de MEDMAIL ne puisse y avoir accès.

MedMAIL a l'avantage d'être peu onéreux pour l'utilisateur puisque outre une licence annuelle modique ce dernier ne paie que les coûts téléphoniques liés à l'envoi et la réception de messages ou du courrier électronique. En effet, MedMAIL ne requiert une connexion téléphonique continue entre deux ou plusieurs partenaires que pendant l'échange des informations.

Le service d'informatique médicale se charge de l'installation du logiciel sur les différents sites et la formation des utilisateurs concernés. Compte tenu de ce qui a été écrit précédemment, cette tâche est particulièrement importante si l'on souhaite créer une véritable dynamique télématique entre les partenaires - l'apprentissage aux nouvelles techniques de communication. En particulier, il faut veiller à ce que chaque partenaire dispose de la configuration minimale et du matériel nécessaire, afin de pouvoir utiliser le logiciel MedMAIL dans les meilleures conditions.

III.2 Analyse des besoins

L'analyse des besoins nécessaires à la mise en place d'un serveur d'informations toxicologiques est un tâche essentielle pour la réussite du projet. Comme évoqué au point précédent, il faut avant tout s'assurer que chaque partenaire dispose d'un outil informatique permettant de s'insérer dans le réseau à mettre en place et que cet outil présente une configuration minimale (dans le cas contraire, il faut la compléter).

En matière d'éducation et de formation, les besoins des utilisateurs ont été analysés. Des séances de formation à l'utilisation du logiciel MedMAIL, à la consultation des bases de données sur Internet, au recours au centre serveur prototype ont été préparées et réalisées.

Les besoins en matière de bases de données toxicologiques ont été analysés en détail avec les autres partenaires du projet. Des décisions ont été prises sur la liste des bases de données toxicologiques accessibles sur Internet, ou disponibles sur CD-ROM (ex MSDS, ChemInfo) que les partenaires industriels pourront accéder en privé sur le serveur du projet.

Le service d'informatique médicale a, conjointement avec le promoteur responsable du logiciel de gestion de risque et la société Hampshire Research Institute (USA) qui le développe, analysé les besoins de ce logiciel pour les partenaires industriels belges.

Enfin, et c'est une des missions principales du projet, le service d'informatique médicale a réalisé l'analyse, tant au niveau matériel que logiciel, des besoins pour le développement du serveur prototype opérationnel au terme du projet.

III.3 Développement d'une base de données multimédia

Le développement d'une base de données multimédia propre au projet REGETOX constitue la troisième tâche reprise au planning de travail. Dans un premier temps, seuls des transparents (en format Powerpoint de Microsoft) présentés par le groupe REGETOX lors de conférences locales, nationales et internationales devraient être disponibles dans cette base de données. Des séquences vidéo relatant de courts exposés voire des explications orales sur des sujets importants sont prévues mais restent à l'état de projet tant que les performances actuelles des réseaux de télécommunication n'ont pas été améliorées. Un téléchargement de telles séquences est cependant possible et est envisagé. Le développement d'une base de données multimédia est tributaire de l'état d'avancement des trois autres composantes du projet REGETOX 2000.

III.4 Logiciel de gestion de risque

Initialement prévu pour être utilisé sur le serveur, il a été décidé que le logiciel de gestion de risque développé par la société américaine Hampshire Research Institute ne serait utilisable que localement sur le PC de chaque utilisateur. La raison principale qui a dicté ce choix est

liée aux données confidentielles (et propres à chaque entreprise) que le logiciel est amené à traiter.

Le service d'informatique médicale a joué un rôle d'interface entre la société américaine et le promoteur de ce logiciel (Pr. DE GRAEVE), se chargeant de rapatrier les différentes versions (sous Windows 3.11), de les tester en profondeur, de suggérer des améliorations et de renvoyer les versions reçues avec les modifications à apporter.

III.5 Développement d'un serveur prototype

Le développement d'un serveur prototype constitue l'axe central du projet de recherche REGETOX 2000. Au niveau conceptuel, il doit devenir un véritable pôle de référence et d'expertise en matière de gestion des risques toxicologiques, impliquant les partenaires universitaires, professionnels et industriels. Au niveau concret, il doit permettre l'échange d'informations entre partenaires, la consultation des bases de données indispensables, et un centre d'expertise en matière de risque toxicologique. Dès lors le serveur doit être disponible en permanence (24h sur 24), rapide (temps de réponse acceptable compte tenu des limitations actuelles des télécommunications) et extensible (capacité d'absorber de nouveaux partenaires).

III.6 Phase d'évaluation

A chaque étape du projet, des réunions d'évaluation ont eu lieu entre partenaires universitaires, ou avec les partenaires industriels afin d'évaluer les procédures mises en place, d'exposer les difficultés rencontrées et les améliorations à apporter au système.

IV. RESULTATS

IV.1 Situation initiale

Au départ du projet (mi-1995), l'environnement informatique pouvait être décrit comme suit.

Au niveau micro-informatique, le processeur Pentium a fait son apparition (vitesse d'horloge 50 à 70 MHz), le CD-ROM (4x) est disponible et la capacité du disque dur oscille entre 100 et 300 MB. La mémoire RAM est de 8MB extensible à 16MB. Le parc informatique reste largement dominé par des PC (DOS/Windows) et des MacIntosh.

En ce qui concerne le système d'exploitation, la version Windows 3.11 est répandue et Windows 95 est disponible mais peu utilisée. Pour une configuration serveur, beaucoup de développeurs hésitent entre UNIX et Windows NT.

Au sein de l'Université de Liège, le câblage informatique (fibre optique) du plan réseau intérieur a été décidé par le Conseil d'Administration. Le service d'informatique médicale dispose déjà d'une salle informatique complètement câblée et autorisant l'usage aisé d'Internet.

Les sites Web commencent à fleurir un peu partout grâce au langage HTML mais leur accès n'est pas aisé. Les premiers navigateurs sur Internet ont fait leur apparition (Mosaic, Netscape, ...). La messagerie électronique tend à se généraliser, du moins en milieu universitaire. Enfin, pour communiquer et accéder à Internet, il faut disposer d'un modem de vitesse raisonnable (14.400 bauds).

La disponibilité de bases de données sur CD-ROM est limitée. L'accès par télématique est généralement coûteux, lent et fastidieux. La navigation par Internet dans les bases de données commence à être envisagée.

Au niveau sécurité, on ne dispose d'aucune garantie avec Internet et le choix d'un système pour échanger des informations confidentielles ou sensibles pose problème. Il en est de même des forums de discussion. En Belgique, le logiciel MedMAIL initialement développé (sous DOS) à la KUL et commercialisé par MediBRIDGE donne suffisamment de garantie à la communauté médicale à ce sujet.

En télématique médicale, on bénéficie des résultats du programme de recherche européen AIM [5], en particulier ceux concernant la standardisation (création du CEN/TC 251,

standardisation en informatique médicale [8]) et la formation des professionnels de la Santé [9].

Enfin, les partenaires industriels du projet ne sont connus que progressivement. Il ressort immédiatement que l'hétérogénéité pressentie est une réalité avec laquelle les responsables du projet devront vivre.

IV.2 Développement du serveur prototype (Phase I)

La conception du serveur a fait l'objet d'une analyse approfondie mais sa mise en place s'est heurtée à plusieurs difficultés : choix du serveur, choix du système d'exploitation, disparité entre les partenaires universitaires connectés par fibre optique et les partenaires industriels connectés par ligne analogique (d'où la nécessité d'une batterie de modems), acquisition d'un lecteur multiple de CD-ROM, difficulté voire indisponibilité d'accès à certaines bases de données sur CD-ROM par les technologies Internet ou Intranet qui permettraient un mode uniforme d'utilisation du centre serveur.

Le développement du serveur d'informations toxicologique s'est fait progressivement selon la méthodologie décrite au chapitre III. La plupart des activités ont été réalisées sur un PC Pentium 133 MHz doté d'un disque dur SCSI de 4GB et d'un CD-ROM (4x) opérant sous Windows 95 et ensuite sous Windows NT 4.0.

Schématiquement, au niveau informatique, le réseau des partenaires construit autour du serveur (Phase I) est décrit à la Figure 1.

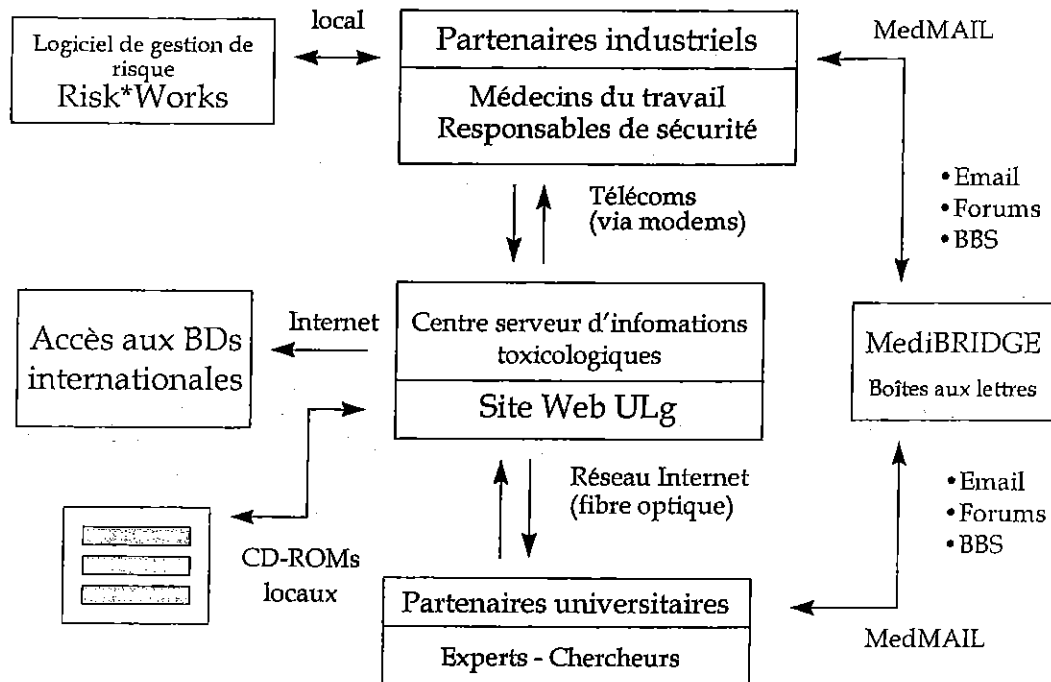


Figure 1 : Schéma initial du centre serveur d'informations toxicologiques.

Décrivons en détail l'infrastructure et les services offerts par le réseau télématique d'informations toxicologiques tel que proposé dans la phase I.

- Partenaires universitaires

Les partenaires universitaires sont ceux figurant dans le projet global REGETOX 2000, à savoir

- Service de Physiologie du Travail
Pr. P. BARTSCH, Dr. M. MULLER, M.J. LAMOTTE
- Service de Toxicologie industrielle
Pr. J. DE GRAEVE
- Service de Chimie médicale, Unité de Toxicologie Biochimique
Dr. P. KREMERS, Melle L. ROELANDT

- Service d'Informatique médicale
Pr. A. ALBERT, M. L. PIROTTE

Ces partenaires sont reliés par l'interréseau de l'Université (vitesse 10Mbits/sec) et dispose de toutes les facilités offertes par ce réseau (courrier électronique, Internet, etc.). Des réunions mensuelles ont eu lieu pour coordonner l'ensemble du projet.

- Partenaires industriels

Ils ont été recrutés par les services de Physiologie du travail et de Toxicologie industrielle. Il s'agit principalement de firmes chimiques et de traitement de déchets, représentées par leur médecin du travail, responsable de la sécurité et hygiène ou occasionnellement par leur informaticien. Au total, 22 partenaires (situés en Région wallonne) ont participé au projet mais en réalité seuls 10 sont connectés au serveur.

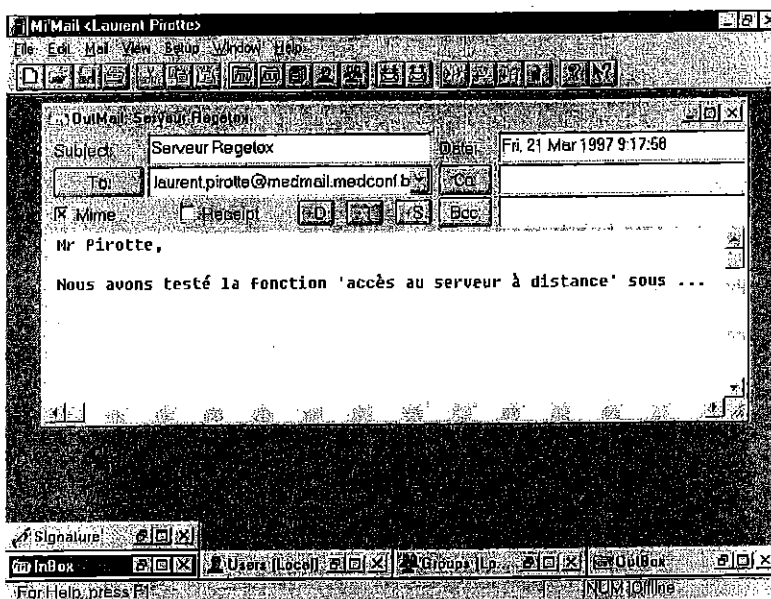


Figure 2 : Courrier électronique via MedMAIL.

- Le Service MedMAIL

Comme décrit ci-dessus, il permet via une filière externe (MediBRIDGE) d'utiliser le courrier électronique entre partenaires et d'animer le forum de discussion REGETOX (voir Fig. 2-3). Il offre aussi un agenda des événements de la vie médicale en Belgique et à

l'étranger (service BBS). L'accès à MedMAIL se fait via un modem et un numéro d'appel téléphonique unique préenregistré dans MedMAIL. Tout se fait automatiquement, l'envoi et la réception de messages du serveur de MediBRIDGE.

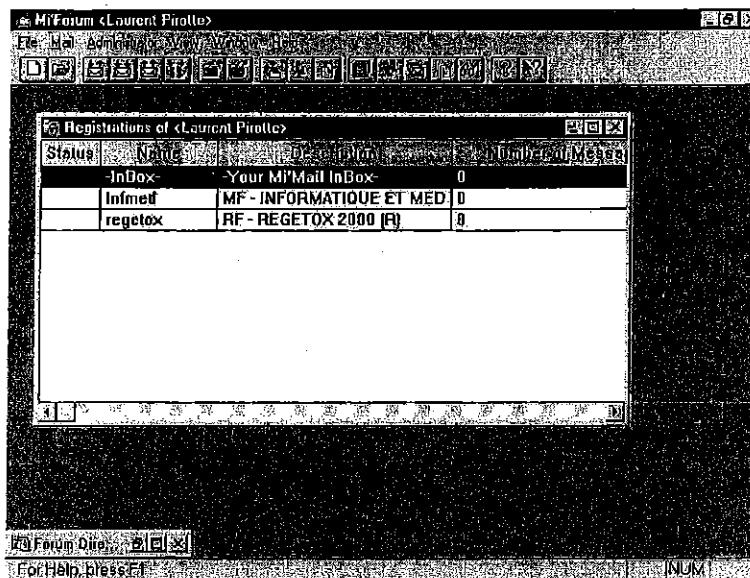


Figure 3 : Utilisation du forum REGETOX via MedMAIL.

- Le site Web REGETOX

Dès le début du projet, un « site Web Internet » a été créé à l'Université de Liège. Il peut être accédé à l'adresse suivante : <http://www.regetox.med.ulg.ac.be>. Le site Web (voir Fig. 4) donne des informations sur le projet REGETOX (en français et en anglais), ses partenaires, ses objectifs et ses réalisations. Il est interconnecté au site Web du SSTC. Le site Web permet aussi l'accès aux bases de données toxicologiques spécialement sélectionnées par les partenaires du projet, compte tenu de la pertinence des informations qu'elles contiennent (voir Fig. 5) (AIHA, EPA, ICIC, NIOSH, TOXNET)

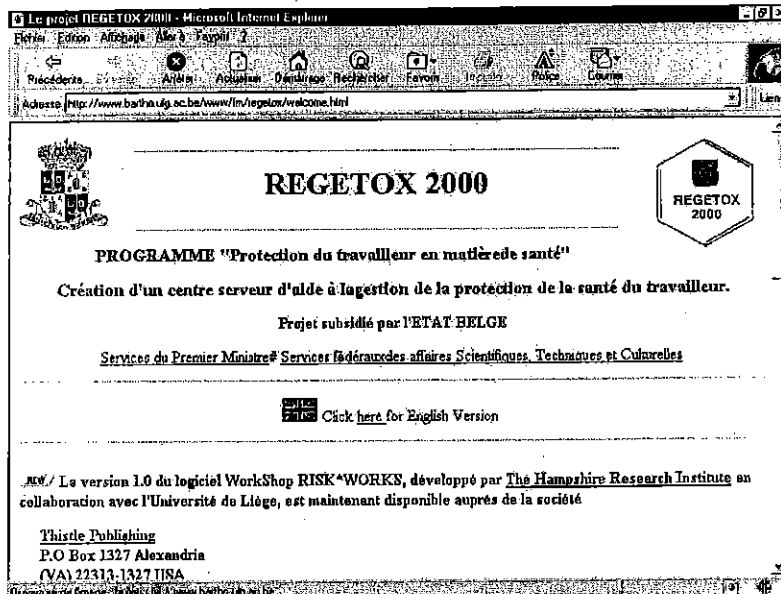


Figure 4 : Site Web REGETOX accessible par Internet.

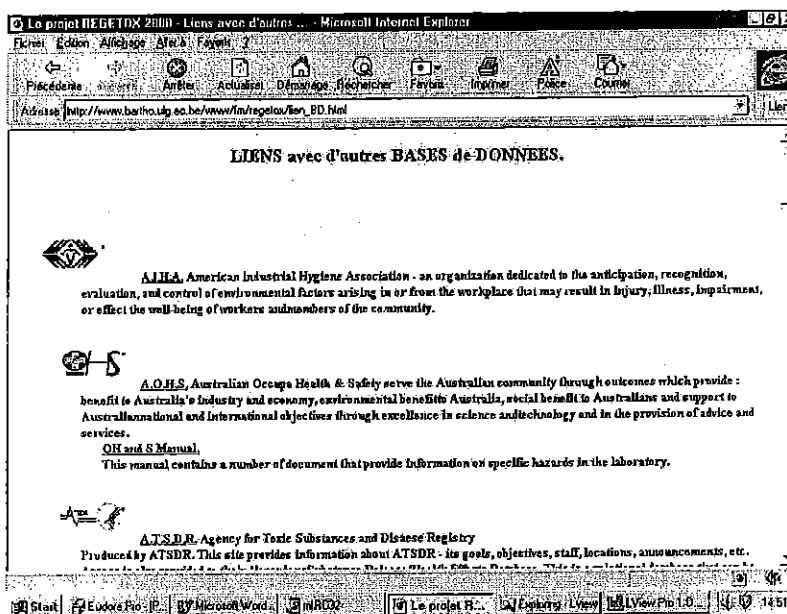


Figure 5 : Liens vers les BDs internationales via le site Web REGETOX 2000.

Ainsi donc le site Web REGETOX est la face visible du projet pour le grand public, les scientifiques intéressés par le domaine, et les entreprises souhaitant disposer de plus amples informations sur les potentialités du réseau. Les bases de données toxicologiques sélectionnées permettent d'éviter de fastidieuses recherches sur Internet et consulter



immédiatement les informations souhaitées. Chaque fois que les responsables du projet estiment qu'une nouvelle base de données accessibles gratuitement par Internet est disponible et utile en matière de gestion et de protection du travailleur, elle est automatiquement ajoutée comme lien sur le site Web.

Enfin, il est possible de télécharger (à distance) du site Web la version démo du logiciel de gestion de risque (Risk-Works) afin que les partenaires scientifiques et industriels puissent se familiariser avec cet outil.

La gestion et la maintenance du site Web est réalisée par l'informaticien du projet (Web master).

- Le serveur de bases de données toxicologiques

Au niveau hardware, le serveur est actuellement constitué d'un serveur COMPAQ doté d'un processeur Pentium Pro 180 MHz, d'un disque dur de 9GB, de 80MB RAM, et d'une batterie de 4 lecteurs CD-ROM (12x). Le système d'exploitation est Windows NT 4.0 server.

Le serveur est interconnecté par fibre optique sur l'interréseau de l'Université ce qui permet aux utilisateurs internes et externes d'avoir accès rapidement au site Web via Internet.

Le service d'Informatique médicale a fait l'acquisition de deux bases de données qu'elle met à disposition des partenaires du projet REGETOX. L'accès à distance au serveur se fait par connexion téléphonique au numéro 04-366.45.15 via une batterie de deux modems. Le serveur permet aux partenaires industriels d'accéder en temps réel sur CD-ROM à ces deux bases de données particulièrement onéreuses (voir Fig. 6), et qui ont été acquises en version réseau pour plusieurs utilisateurs. Il s'agit de:

- la base de donnée MSDS du CCOHS (Canadian Center for Occupational Health and Safety),
- la base de données CHEMINFO du CCOHS.

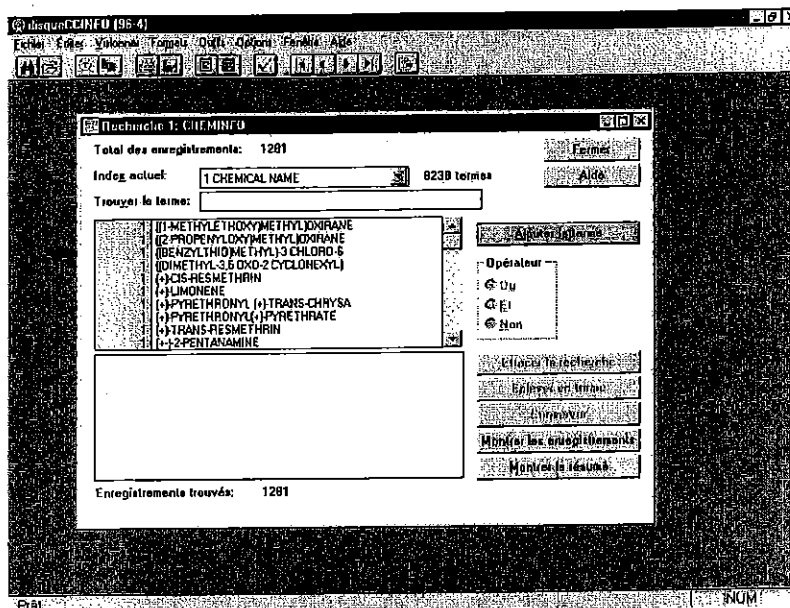


Figure 6 : Exemple d'utilisation de la base de données CHEMINFO sur le Centre serveur REGETOX 2000.

Lorsque ces bases de données sont remises à jour par la Société qui les produit, elles sont remplacées sur le serveur et ainsi immédiatement mises à la disposition des partenaires. D'un point de vue financier, il apparaît que cette solution peut conduire à des économies substantielles par rapport à l'acquisition individuelle par chaque partenaire.

Le serveur de bases de données est davantage un serveur d'applications. En effet, la structure même de la solution consiste en l'exécution à distance de l'interface graphique donnant accès aux bases de données, et dont la vitesse est limitée par l'usage de lignes téléphoniques analogiques et de modems. En réalité, la solution proposée n'est efficace qu'en réseau local (fibre optique). Elle fonctionne néanmoins correctement, dès que l'interface graphique a été lancée. Conceptuellement, une solution client/serveur du produit résoudrait le problème mais n'est pas envisagée par le CCOHS qui propose des versions monopostes, réseaux ou Web.

- Le logiciel de gestion de risques

Le logiciel Risk*Works a été développé par Hampshire Research Institute (USA) sous la direction du Pr. DE GRAEVE (Fig. 7). Au départ, nous avons suggéré à la Société

américaine de développer une version client/serveur sous Windows NT. Cette solution eut été plus avantageuse pour les entreprises et aurait constitué un produit plus attractif. Malheureusement, compte tenu des développements antérieurs de la Société, de l'état d'avancement du produit de base et de l'incertitude du système d'exploitation Windows NT à l'époque, il fut décidé de développer une version mono-poste sous Windows 3.11.

La mise au point du logiciel Risk*Works a été largement facilitée par la disponibilité de l'informaticien de service d'informatique médicale. Cette tâche a été consommatrice de ressources au niveau personnel mais elle a permis de respecter les délais de première mise en service de ce logiciel « Risk*Works ». Le service d'informatique médicale a également participé à la formation des étudiants et des professionnels industriels. Plusieurs séances de cours, séminaires et colloques ont eu lieu. Enfin, les partenaires industriels peuvent télécharger du site Web (voir supra) une version de démonstration du logiciel de gestion de risque afin de se familiariser avec ce nouvel outil.

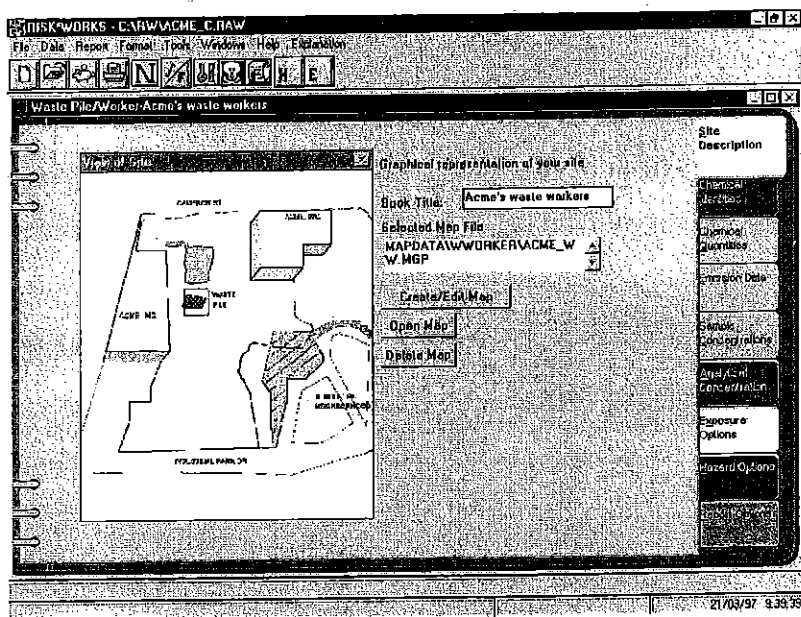


Figure 7 : Exemple d'utilisation du logiciel Risk*Works sur le PC de chaque partenaire.

- L'accès aux services REGETOX sous Windows 95

Le service d'informatique médicale a préparé à l'intention des utilisateurs un panel REGETOX sous Windows 95 (voir Fig. 8) de manière à regrouper les différents services offerts par le réseau télématique REGETOX 2000. Par simple clic sur le groupe REGETOX apparaît un menu reprenant :

- BDs ChemInfo et MSDS
- Internet
- MedMAIL pour Windows
- Pages Web REGETOX
- Risk*Works
- Serveur REGETOX

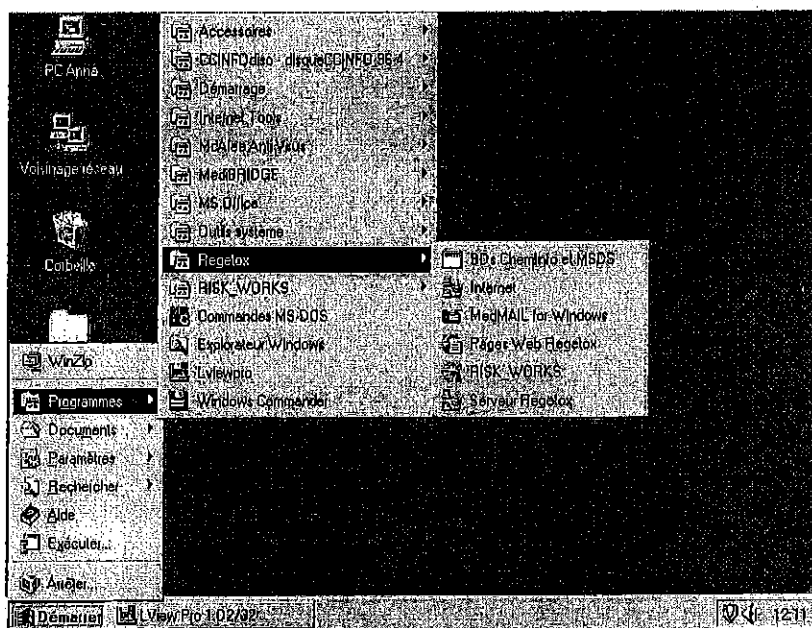


Figure 8 : Groupe de programme REGETOX dans le menu démarrer de Windows 95.

Cette approche simple et intuitive permet donc à l'utilisateur de se servir du logiciel de communication MedMAIL, de consulter les pages Web REGETOX, d'utiliser (localement) le logiciel Risk*Works de gestion de risque toxicologique, et de consulter les bases de données ChemInfo et MSDS après s'être connecté au serveur REGETOX.

IV.3 Evolution du serveur prototype (Phase II)

- Evaluation de la situation

Au terme de la phase I, le réseau télématique d'informations toxicologiques et plus particulièrement le serveur apparaît bien établi mais il est structuré de façon disparate puisque (i) le service MedMAIL n'est pas intégré, (ii) le site Web se trouve sur le serveur de l'université, (iii) le serveur REGETOX est accessible pour la consultation de bases de données sur CD-ROM, et (iv) le logiciel de gestion de risque opère dans chaque entreprise séparément.

De façon plus directe, pour accéder aux services REGETOX, le partenaire industriel accède par un numéro téléphonique à MedMAIL, par un autre numéro (via un Internet provider) à Internet, et enfin par un troisième numéro téléphonique au serveur de bases de données MSDS et ChemInfo (voir Figure 9). Il faut reconnaître que l'accès aux trois services par trois voies différentes n'est pas idéal et manque d'homogénéité.

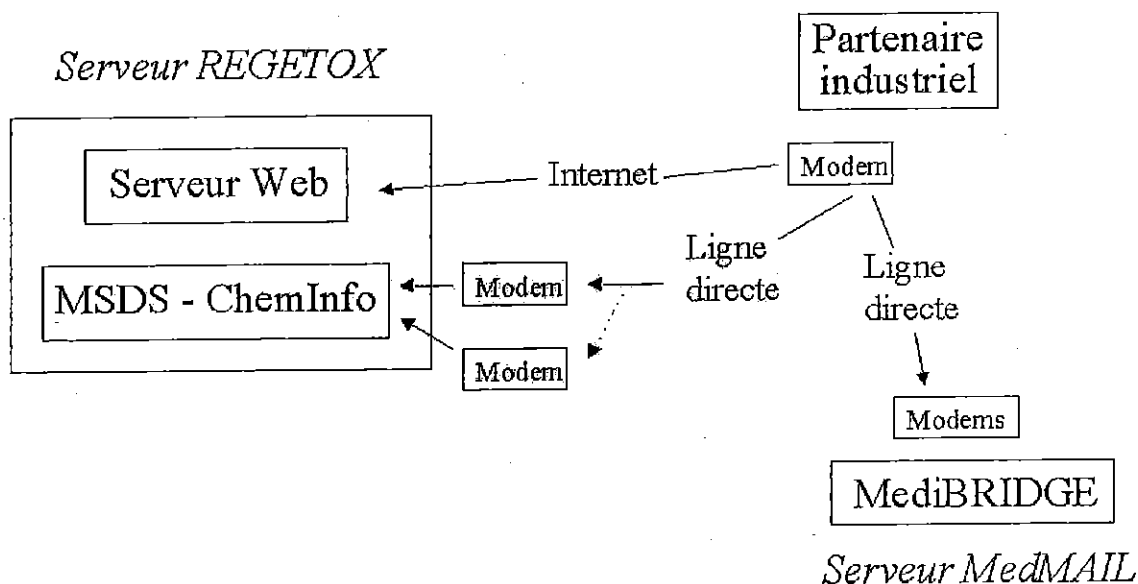


Figure 9. REGETOX 2000: la situation en Phase I

Le service de messagerie électronique assuré par la société MediBRIDGE s'appuie sur le logiciel MedMAIL et un serveur de courrier localisé à Bruxelles et desservi par une batterie de modems. Dans sa première version sous Windows, l'application MedMAIL présentait quelques problèmes et le panel de modems reconnus en pratique était étroit. A l'utilisation, la version Windows devint inopérante lorsqu'on fit l'acquisition du serveur sous Windows NT. Par ailleurs, conçu au départ pour le monde médical, ce produit s'avéra moins intéressant pour les partenaires non médecins du projet (responsables sécurité et hygiène). Enfin, la nouvelle version (corrigée) du logiciel s'est fait attendre durant toute l'année 1997.

Indépendamment de ces griefs, la messagerie électronique ainsi que la gestion de forums de discussions spécialisées via Internet ont considérablement progressé durant la phase I du projet. Il fut dès lors décidé d'abandonner MedMAIL dans le futur au profit des outils disponibles sur Internet, éliminant ainsi une des lignes d'accès au système REGETOX.

- Nouvelle configuration télématique

La Figure 10 décrit la nouvelle structure centrale du serveur REGETOX et son mode d'accès: un site Web ainsi que l'intégration d'un serveur de courrier (toujours en cours d'élaboration). Cet ensemble constitue le pôle informatique actuel du projet et est accessible par une seule voie, la connexion à Internet par le biais d'un modem et d'un fournisseur de serveurs.

Les bases de données MSDS – ChemInfo restent accessibles par modem mais il n'est pas exclus qu'à l'avenir une licence de groupe obtenue par le consortium REGETOX permette l'accès au site Web du CCOHS à ses membres.

La solution actuelle impose aux partenaires d'être connectés à Internet pour bénéficier de ces services, ce qui est le cas pour la plupart d'entre eux. Elle offre les avantages suivants:

- Homogénéité des services
- Simplification des accès
- Coûts d'entretien faibles
- Mise à jour aisée et rapide des pages Web et des bases de données propres

- Indépendance de REGETOX par rapport à d'autres firmes dont les services sont payants
- Solution technologique d'avenir

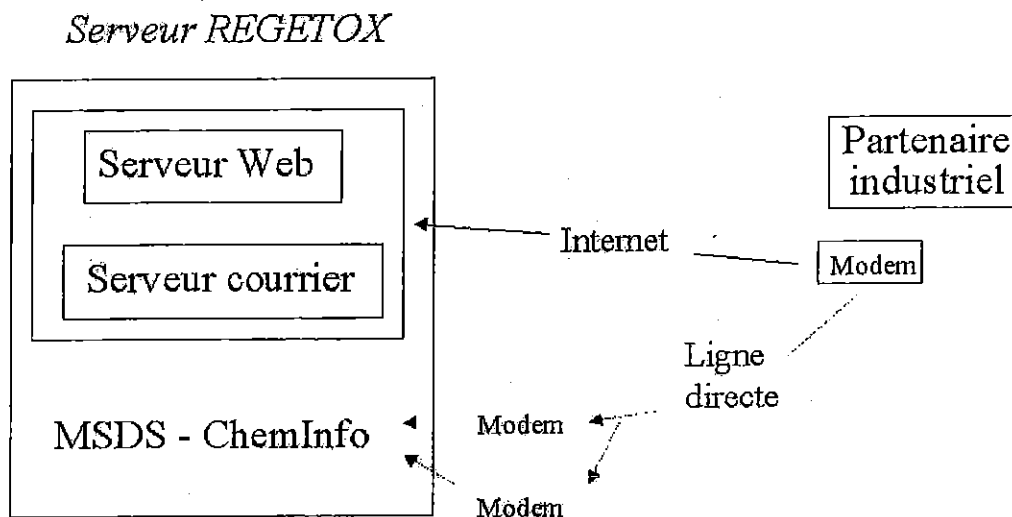


Figure 10 REGETOX 2000 : la situation en Phase II

Au niveau de la formation, le serveur est devenu un outil didactique au service de l'enseignement en médecine du travail, en sécurité et hygiène et en prévention. Pour les partenaires industriels, il pourra être utilisé comme un outil de formation permanente pour les travailleurs particulièrement exposés aux substances toxiques.

V. DISCUSSION

Ce projet avait pour objectif principal de développer un réseau télématique d'informations toxicologiques destiné à la protection du travailleur exposé à des situations à risque toxique. Il implique d'une part des experts universitaires en matière de médecine environnementale et occupationnelle, de toxicologie industrielle et de biologie moléculaire, et d'autre part des partenaires industriels, principalement d'usines chimiques et de traitement des déchets.

L'environnement informatique au départ du projet comportait de nombreuses incertitudes et était en pleine évolution. Des choix ont dû être opérés aux niveaux matériel et logiciel. Au terme du projet, ils se sont avérés corrects.

Ainsi, l'acquisition d'un serveur opérant sous Windows NT connecté sur le réseau de l'Université et accessible par modem par les partenaires extérieurs constitue une solution satisfaisante et durable pour autant que ces partenaires soient dotés d'un PC sous Windows 3.11 minimum. Le développement d'un site Web dès le début a permis de se familiariser avec la technologie HTML et de mieux faire connaître le projet à l'extérieur. Par ailleurs, elle offrait immédiatement aux partenaires dotés d'un accès à Internet la possibilité de consulter les bases de données les plus pertinentes sélectionnées par les experts universitaires.

L'acquisition des bases de données ChemInfo et MSDS sur CD-ROM et accessibles par modem par l'ensemble des partenaires reste une solution d'actualité tant qu'une version client/serveur ou basée sur une technologie Intranet ou Internet ne sera pas disponible sous forme de licence de groupe.

Si le choix du logiciel MedMAIL avait l'avantage d'utiliser un produit existant et éprouvé dans le monde médical, notamment pour ses garanties de sécurité et de confidentialité, il n'a pas toujours répondu aux attentes. Si la version DOS avait fait ses preuves, la version Windows de MedMAIL comportait des défauts et des lacunes à l'utilisation, alors qu'elle s'intégrait mieux à l'environnement Windows. Les problèmes rencontrés sous Windows NT lors de l'acquisition du serveur ont précipité l'abandon du logiciel, et les licences pour 1998 n'ont donc pas été renouvelées. Le fait que le logiciel MedMAIL ait été conçu au départ pour des médecins uniquement fut un autre aspect pris en considération dans la décision d'abandon, car le projet REGETOX impliquait de nombreux non-médecins .

La mise à niveau de la configuration des partenaires universitaires fut une tâche consommatrice de ressources et d'énergie. Bien qu'en milieu industriel de pointe, certains partenaires ne disposaient pas d'un PC, d'autres travaillaient sur PC mais le système d'exploitation ne convenait pas (ex. DOS, UNIX) ou ils ne possédaient pas de modem, ou n'avaient pas accès à Internet; d'autres entreprises enfin étaient dotées d'un système informatique moderne mais n'autorisant pas toujours un accès vers l'extérieur.

La formation des partenaires en matière d'informatique et surtout d'utilisation du serveur REGETOX fut une préoccupation continue de l'équipe. Des séances de formation et d'exploitation en groupe ou sur site ont eu lieu à de multiples reprises.

Si le développement du logiciel de gestion de risque fut réalisé aux Etats-Unis avec succès, c'est grâce au nombre incalculable de versions qui ont circulé via Internet entre Hampshire Research Institute (Alexandria, VA, USA) et le service d'informatique médicale, correctement testées, valorisées et validées. On peut regretter que le logiciel Risk*Works n'ait pas été développé en application client/serveur, auquel cas il aurait pu être installé sur le serveur REGETOX et utilisé à distance par les partenaires du projet. Toutefois, une telle solution aurait comporté les mêmes inconvénients que l'accès aux bases de données toxicologiques.

L'élaboration sur le serveur REGETOX d'une base de données multimédia de toxicologie du travail et bénéficiant des retombées des recherches des trois autres partenaires du projet global n'a pu être menée à bien. Seuls quelques transparents ou diapositives présentés lors de congrès purent être consultés à certains moments. En réalité l'échec de cet objectif s'explique par une sous-estimation de la complexité du problème toxicologique en milieu industriel. Les mesures d'ambiance n'ont pu être réalisées à temps pour de multiples raisons, le développement et la mise au point de marqueurs biologiques se sont avérés plus difficiles que prévu. L'utilisation du logiciel de gestion de risque Risk*Works n'a pu démarrer que très récemment et donc aucune donnée n'est disponible.

En conclusion, aujourd'hui un serveur prototype REGETOX existe, doté d'un site Web, de liens multiples vers des bases de données toxicologiques pertinentes, d'un système d'échange de courrier électronique (questions-réponses) et permettant via modem l'accès à deux bases de données onéreuses, à savoir ChemInfo et MSDS. Celles-ci ne sont accessibles que par les partenaires du projet via l'utilisation d'un mot de passe. Il est possible de télécharger une version démo du logiciel de gestion de risque afin de se familiariser avec son fonctionnement. Enfin, le système est opérationnel 24h/24h et toute l'année durant.

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Motykiewicz G. Application of biomarkers in heavily polluted industrialized areas of countries of Central and Eastern Europe. *Toxicology* 1995, 101: 117-123.
- [2] Paoletti P. Application of biomarkers in population studies for respiratory non-malignant diseases. *Toxicology* 1995, 101: 99-105.
- [3] Verberk MA. Biomarkers of exposure versus parameters of external exposure: practical applications in estimating health risks. *Toxicology* 1995, 101: 107-115.
- [4] Noothoven van Goor J. , Christensen JP (Eds). *Advances in Medical Informatics. Results of the AIM Exploratory Action*. IOS Press, Amsterdam, 1992.
- [5] Laires MP, Ladeira MJ., Christensen JP (Eds). *Health in the new communication age*. IOS Press, Amsterdam 1995.
- [6] Van Bommel JH., McCray AT. (Eds). *Health informatics and the Internet. Yearbook of medical informatics*. Schattauer, Stuttgart, 1998.
- [7] Albert A., Roger-France F., Degoulet P., Fieschi M (Eds). *Santé et réseaux informatiques*. Springer, Paris, 1998.
- [8] De Moor G., McDonald CJ. And Noothoven van Goor J. *Progress in standardization in health care informatics*. IOS Press, Amsterdam, 1993.
- [9] Hasman A., Albert A., Wainwright P., Klar R. and Sosa M. *Training and education in health informatics in Europe*. IOS Press, Amsterdam, 1995.
- [10] Roger-France F., Michel C. Le défi de sécurité dans les réseaux informatiques de Santé. In "Santé et réseaux informatiques", Albert A. et al. (Eds), pp 185-192, Springer, Paris, 1998.
- [11] Albert A., Pirotte L., De Graeve J. et al. Telematics protection of workers exposed to toxicological risk. The REGETOX 2000 project. In: *Kennisnetwerken ten dienste van de patiëntenzorg*", C. Sevens and G. De Moor Eds., MIM, Brussels, pp. 217-221, 1996.