



La recherche en toxicologie industrielle et environnementale en Belgique

Rapport de synthèse

Prof. M. KIRSCH-VOLDERS , A. VANHAUWAERT
Laboratorium voor Cellulaire Genetica, VUB

Prof. D. LISON
Unité de Toxicologie Industrielle et de Médecine du Travail, UCL

1. Introduction

La réalisation d'un programme de recherche dans le domaine de la toxicologie industrielle et environnementale implique l'association et l'intégration de différentes disciplines ainsi que la participation de partenaires venant d'horizons scientifiques et professionnels complémentaires. Il est également essentiel que soient impliquées toutes les instances intéressées par la gestion médicale, économique, sociale et éthique des activités professionnelles : les administrations responsables, les syndicats, les employeurs, etc.

Afin d'assurer la qualité scientifique des programmes en santé au travail et d'intégrer au mieux les différentes compétences indispensables à leur élaboration et leur mise en oeuvre, les Services Fédéraux des Affaires Scientifiques ont d'abord évalué les besoins existants en matière d'hygiène au travail, puis se sont tournés vers les disciplines scientifiques pouvant y répondre. Il s'agissait à terme d'assurer un transfert des outils développés au sein des laboratoires universitaires vers les utilisateurs, objectif ultime de ces recherches.

Ces 10 années de recherche en matière de toxicologie industrielle et environnementale financée par les programmes d'impulsion scientifique ont démontré que cet objectif était réalisable, utile et garant d'un dialogue fructueux entre tous les partenaires concernés.

1.1. Définition

La toxicologie industrielle peut se définir comme l'étude de la toxicité induite par les agents rencontrés dans le milieu professionnel et dans l'environnement. Ceci implique tous les systèmes tissulaires qui sont directement exposés à cette substance au moment de son premier contact avec l'organisme et son passage dans le milieu interne, soit la peau, le système respiratoire ou le système digestif, mais également tous les organes/tissus qui rapidement (p. ex. Sang, foie) ou plus tardivement (p. ex. le cerveau, les reins) sont exposés à cette substance. En outre au niveau de chaque organe, il s'agit de distinguer l'interaction de la substance ou de ses métabolites aux différents niveaux d'organisation, soit le tissu, la cellule, les structures subcellulaires, la molécule ou l'atome. Certaines cibles capitales pour la stabilité de l'organisme ou de l'espèce font l'objet d'une attention particulière. L'intégrité de l'ADN et de ses séquences au sein du génome est le sujet de recherches spécifiques appelées génotoxicologie.

La toxicologie est la discipline qui s'intéresse aux effets toxiques qui s'expriment à court, moyen ou long terme par des lésions plus ou moins bien réparées, des déficiences ou des maladies chroniques ou aiguës. Ces effets peuvent concerner l'organisme exposé ou sa descendance par le biais des mutations germinales, d'un passage transplacentaire ou via la lactation.

1.2. Emergence de la discipline

La toxicologie apparaît au XVI^{ème} siècle avec Theophrastus Bombastus von Hohenheim (mieux connu sous le nom de Paracelsus 1493-1541) qui soulignait déjà un des éléments clefs de l'approche toxicologique: "dosis sola facit venenum". A la simplicité de la question de base de la toxicologie correspond une complexité de réponses. A la question "quelle est la dose toxique ?", il est répondu "autant de réponses qu'il y a de combinaisons cible/agent toxique". La réponse a cependant évolué au cours du temps. Elle s'est précisée grâce aux progrès de l'anatomie, de la physico-chimie, de la

biologie, et plus récemment de la génétique. Les dosages se faisaient de plus en plus précis et spécifique des agents incriminés. Les approches cellulaires se faisaient de plus en plus fines (microscopique, submicroscopique et puis moléculaire) pour détecter les effets toxiques.

Si la toxicologie industrielle est contemporaine de Pline l'ancien qui dans son ouvrage consacré à la nature des métaux, notait déjà que "les exhalations des mines d'argent sont nuisibles à tous les animaux, mais surtout aux chiens", la toxicologie industrielle moderne date des années 60. La prospérité économique de l'époque et la multiplication des applications de la chimie dans le monde industriel ont contribué au développement de la toxicologie. Avec la croissance exponentielle des substances chimiques auxquelles les travailleurs étaient potentiellement exposés, augmentait également le risque toxique d'exposition. Certains médecins avaient alors réalisé à cette époque qu'à l'instar de ce qui était connu depuis très longtemps pour des composés toxiques tels que la silice cristalline ou les poussières de plomb, il était nécessaire de prendre en compte l'impact sanitaire éventuel des quantités et du nombre sans cesse croissant de produits chimiques auxquels les travailleurs étaient confrontés. Des progrès dans cette discipline devenaient également possibles, grâce au développement conjoint de la chimie analytique qui permettait d'identifier et de détecter ces composés parfois actifs à de faibles concentrations.

Plusieurs centres universitaires en Europe et en Belgique en particulier se sont très tôt intéressés à la toxicologie industrielle et avaient développé des recherches originales. En Belgique, l'expertise scientifique disponible dans ce domaine a joui d'une réputation internationale de très haut niveau dans plusieurs disciplines essentielles pour le futur développement de la recherche en hygiène du travail. Cette excellence dans la recherche en toxicologie industrielle s'est également très tôt traduite par un enseignement universitaire de cette discipline, qui est relativement unique en Europe et a attiré de nombreux étudiants étrangers.

L'objectif principal de la toxicologie industrielle est de prévenir la survenue de maladies liées à l'exposition aux substances chimiques utilisées dans l'industrie. Cet objectif ne peut être rencontré que par le respect de niveaux tolérables d'exposition et par l'application de bonnes pratiques de travail. L'activité du toxicologue industriel a donc comme objectif immédiat de définir des niveaux d'exposition sans effet néfaste sur la santé. Définir des valeurs acceptables (ou limites) d'exposition à une substance donnée, exige un faisceau d'information :

1. Il faut **connaître les cibles biologiques** du composé et identifier les effets néfastes possibles de cette substance sur la santé. La connaissance des différentes étapes et médiateurs biochimiques et cellulaires qui mènent à l'expression de la toxicité est en particulier importante pour proposer des tests permettant de détecter précocement des altérations biologiques (biomarqueurs). Les **niveaux de dose nécessaires** pour déclencher ces effets doivent également être déterminés. Pour ce faire, deux approches complémentaires sont possibles : la première s'adresse aux méthodes expérimentales, la seconde étudie directement des groupes de la population exposés aux toxiques d'intérêt (épidémiologie). En confrontant les informations disponibles il est possible de proposer des niveaux d'exposition qui soient acceptables en terme de risque sanitaire et qui peuvent ensuite être transcrits en recommandations ou en obligations réglementaires. Ce choix peut être l'objet d'intenses controverses car il n'existe pas de barrière nette entre l'état de bonne santé et la maladie. En outre, il convient également de prendre en considération la variabilité interindividuelle dans la réponse toxique, en reconnaissant qu'un niveau acceptable d'exposition n'est pas un niveau totalement dénué de risque pour tous.
2. Il faut également développer des méthodes permettant de **mesurer l'intensité d'exposition**. Pour ce faire, il faut connaître le comportement du composé dans l'organisme (voies de biotransformation, cinétiques d'excrétion,...). Ceci implique une solide maîtrise des méthodes analytiques qui nécessitent souvent une très grande sensibilité pour détecter de faibles niveaux d'exposition. Ici également deux approches complémentaires existent : la surveillance des concentrations des polluants dans l'atmosphère (la voie inhalatoire est largement prépondérante en

milieu industriel) et la surveillance de la dose absorbée par le travailleur (dosage du composé ou de ses métabolites dans les fluides biologiques ou biomonitoring d'exposition).

3. Enfin, il convient de **surveiller l'état de santé des travailleurs** afin de vérifier que tous les risques ont été anticipés de manière correcte, et de détecter si, malgré le respect des niveaux acceptables d'exposition, certains sujets hypersusceptibles ne subissent pas malgré tout des effets néfastes pour leur santé. Ceci se réalise au travers de programmes de surveillance médicale au cours desquels on recherche des effets précoces (biochimiques, génétiques, précliniques) qui sont idéalement annonciateurs d'un risque de détérioration de la santé. Pour cela, les médecins utilisent des **biomarqueurs** d'effets qui sont identifiés dans les études expérimentales et épidémiologiques mentionnées plus haut.

Maîtriser les risques pour la santé des travailleurs nécessite la multiplicité des expertises dont celles des biologistes, médecins, épidémiologistes, chimistes, physiciens, ... Les efforts de recherche en ce domaine doivent nécessairement intégrer la **multidisciplinarité** et favoriser les collaborations entre centres dont l'expertise est complémentaire.

2. Ancrages de la recherche en toxicologie industrielle et environnementale en Belgique

En Belgique, l'essentiel de la recherche en matière de santé au travail et de toxicologie industrielle est couvert par des équipes isolées au sein des universités et de certains instituts publiques ou privés. Cette situation engendre parfois une difficulté à aborder les questions de recherche avec une gamme de compétences suffisamment étoffée et par la difficulté pour les groupes isolés d'acquérir l'équipement de pointe nécessaire à leurs travaux. Un autre inconvénient réside dans la relative instabilité des équipes de recherche universitaires qui reposent en grande partie sur des doctorants dont la carrière au sein de ces équipes n'est que passagère (en moyenne 4 ans). Ceci ne permet pas toujours d'assurer une recherche de fond qui est possible avec un personnel stabilisé dans un institut national. En revanche, le turnover des chercheurs au sein des équipes universitaires représente une source de dynamisme et d'originalité qui peut parfois faire défaut au sein d'équipes institutionnelles.

Si un premier ancrage de la recherche en toxicologie industrielle se situe en Belgique au sein des universités pour le développement des nouvelles méthodologies, le second ancrage est incontestablement lié aux médecins du travail et aux besoins propres à cette branche de la médecine préventive. Leur participation est essentielle au moment de l'initiation des programmes mais également dans la phase d'évaluation des projets en développement pour intégrer au plus tôt leurs suggestions.

En Europe et de par le monde, la gestion de la recherche en santé au travail et en toxicologie industrielle est très souvent confiée à des centres nationaux (NIOSH aux USA, HSE en Grande Bretagne, Institute for Working Life en Suède, FIOH en Finlande, INRS en France, TNO aux Pays-Bas...) qui rassemblent en un seul site la multiplicité des compétences scientifiques ainsi que les équipements souvent fort coûteux pour aborder de manière multidisciplinaire les questions scientifiques de plus en plus complexes. Ces instituts mènent donc des actions de recherche dans leurs propres installations mais tentent également de coordonner des recherches menées par des équipes plus isolées (par exemple au sein des universités).

3. Centres de recherche et laboratoires universitaires

Centrum voor Menselijke Erfelijkheid
Katholieke Universiteit Leuven -KUL-
Herestraat 49
3000 LEUVEN

Responsable du Centre de recherche :

Dr. Ludwine Casteleyn

Tel: 016/34.62.20

Fax: 016/34.62.20

Email: ludwine.casteleyn@med.kuleuven.ac.be

Orientation générale du Centre de recherche:

Recherche épidémiologique concernant la susceptibilité génétique et les effets génétiques en matière de santé au travail; aspects éthiques, sociaux et scientifiques des tests en matière de santé au travail.

Orientation de la recherche menée en toxicologie industrielle et médecine du travail :

1. étude de la corrélation entre les facteurs environnementaux professionnels et la prévalence du cancer (hématolymphopoiétique),
2. étude de l'association entre les anomalies sanguines chez des travailleurs exposés au benzène et les facteurs génétiques de susceptibilité.

Publications les plus importantes du Centre de recherche en cette matière :

1. **Casteleyn, L. and Van Damme K.** (1998) A pilot study on the influence of maternal and paternal occupational exposure and of other external factors on the incidence of congenital leukaemia. Final Report to the European Commission (BMH1-CT94-1014), 1998, 87 p.
2. **Casteleyn, L., Van Damme K.** (1998) Analysis of practices in occupational health: susceptibility testing in pre-placement examinations. Proceedings of the International Symposium 'Ethical and social principles in occupational health practice', December 1997, Finland, Research reports 21, Helsinki 1998, pp.8-16.
3. **Van Damme K, Vineis P, Sorsa M and Casteleyn L.** (1997) Ethical issues in genetic screening and genetic monitoring of employees. Annals of the New York Academy of Sciences 1997, vol 837, 554-564.

4. **Van Damme K et Casteleyn L.** (1997) La susceptibilité individuelle et la prévention des maladies professionnelles. *Medecine du Travail & Ergonomie*, vol **XXXIV**, N°1.
5. **Casteleyn L.** (1996) Allergy: accuracy, relevance, necessity, and consequences associated with occupational testing for atopy. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, vol **2/No3**, Jul-Sept suppl, S24-S26.

BIOC
Université Catholique de Louvain -UCL-
Bâtiment Lavoisier, Place L. Pasteur, 1
1360 Louvain-la-Neuve

Responsable de l'unité de recherche :

Prof. R.R. CRICHTON

Tel: 010/47.27.94

Fax: 010/47.27.96

E-mail: crichton@bioc.ucl.ac.be

Orientation générale de l'unité de recherche :

La biochimie inorganique, en particulier celle du fer, et la chimie des protéines impliquées dans le métabolisme du fer. L'analyse du fonctionnement et le potentiel biotechnologique des ferritines recombinantes. La mise au point de modèles cellulaires et animaux pour comprendre l'homéostasie du fer et le rôle du fer dans le stress oxydatif.

Orientation de la recherche menée en toxicologie industrielle et médecine du travail :

Les problèmes liés à la surcharge en fer et le stress oxydatif y associé. L'interférence entre l'aluminium et l'homéostasie du fer. La toxicité de l'aluminium.

Publications les plus importantes de l'unité de recherche en cette matière :

1. **Florence A.L., Gauthier A., Ponsar C., Ph. van den Bosch de Aguilar, Ph., Crichton R.R.** (1994) An experimental animal model of aluminium overload. *Neurodegeneration*, **3**, 315-323.
2. **Struys-Ponsar C., Florence A., Gauthier A., Crichton R.R., van den Bosch de Aguilar Ph.** (1994) Ultrastructural changes in brain parenchyma during normal aging and in animal models of aging. *J. Neural Transm.*, [Suppl] **44**, 111-132.
3. **Florence A.L., Gauthier A., Ward R.J., Crichton R.R.** (1995) Influence of hydroxypyridones and desferrioxamine on the mobilization of aluminium from tissues of aluminium-loaded rats. *Neurodegeneration*, **4**, 449-455.
4. **Ward R.J., Crichton R.R.** Iron homeostasis and Aluminium Toxicity. Chapter in «Aluminium and Alzheimer's Disease », Edit. C. Exley, Elsevier (*in press*).
5. **Ward R.J., Crichton R.R.** Iron homeostasis and Aluminium Toxicity. *J. Inorg. Biochem.* (*in press*).

Thèse effectuée dans le cadre d'un projet SSTC :

. Analyse de chélateurs du fer et de l'aluminium pour l'application en thérapie humaine. Etude et mise au point d'un modèle animal.

Thèse défendue le 07/11/95 à LLN par Anne Florence -Walravens

Unité de Gestion et d'analyse des risques
Laboratoire de Santé au Travail et de Toxicologie du Milieu
Université Libre de Bruxelles -ULB-
CP 593 – Ecole de Santé Publique
Route de Lennik 808
1070 BRUXELLES

Responsable du Laboratoire de recherche :

Prof. Ch. De Brouwer

Tel: 02/555.40.33

Fax: 02/555.40.49

E-mail: de.brouwer.christophe@ulb.ac.be

Orientation générale de l'unité de recherche :

Médecine du travail, épidémiologie occupationnelle, industrielle et environnementale, hygiène et toxicologie médicale, industrielle et environnementale.
Expertises et analyses des lieux de travail et de l'environnement (pollution).
Analyse et gestion des risques santé-environnement. Produits dangereux.

Orientation de la recherche menée en toxicologie industrielle et médecine du travail :

Etude des paramètres biométriques, sanguins, ECG et par questionnaire des habitudes alimentaires, recueillis en routine de médecine du travail, pour l'élaboration de procédures de surveillance du risque cardio-vasculaire par un service médical du travail,

Radioprotection : Etude exhaustive de la réglementation et de sa pertinence par rapport aux données de radiobiologie. Mise en perspective chronologique des recommandations internationales, des directives européennes, et en comparaison avec les réglementations européennes nationales et américaines,

Etude des banques de données de morbidité en milieu professionnel. Compatibilité entre les pays de l'Union européenne.

Publications les plus importantes de l'unité de recherche en cette matière :

1. **De Brouwer C.** (1999) Le gène p53 et la sénescence cellulaire. *Médecine Travail Ergonomie*, **36**, 75-82.
2. **De Brouwer C., Dujardin M., Desmet M., Jamouille M., Roland M., Lagasse R.** (2000) European situation of routine medical data collection and its use in health monitoring. First results of the Euro-Med-Data (EMD) study at the level of occupational Health. Abstract. Annual congress of the European Public Health Association. Paris. 2000.

3. **De Brouwer C., Lagasse R.** (2001) Are professional dose limits necessary ? *Health Physics*, **80**, 285-286.

Vakgroep Subatomaire en stralingsfysica
Afdeling Stralings- en Milieufysica
Universiteit Gent -UG-
Proeftuinstraat 86
9000 GENT

<http://inwfdx1.rug.ac.be>

Responsable de l'unité de recherche :

Prof. D. De Frenne

Dr. André Poffijn

Tel: 09/264.65.40

Fax: 09/264.66.97

E-mail: Andre.Poffijn@rug.ac.be

Orientation générale de l'unité de recherche :

Une première partie de la recherche concerne l'exposition au radon dans le passé, ce qui permettra d'offrir des méthodes pour compléter les données manquantes pour les études épidémiologiques. La seconde partie de la recherche concerne le niveau d'exposition des travailleurs et l'optimisation des techniques de mesure pour le radon, ce qui permettra de mesurer la dose personnelle de radon dans différentes situations de travail, avec comme objectif une expérience spatiale. Une méthode sera développée pour intégrer des détecteurs physiques de radiation aux cultures biologiques.

Orientation de la recherche menée en toxicologie industrielle et médecine du travail :

Une étude sur l'exposition au radon a été menée dans le cadre des activités professionnelles, entre autres dans l'industrie des phosphates et du gypse. Un détecteur personnel du radon a également été développé. La recherche du niveau d'exposition des travailleurs et l'optimisation des techniques pour mesurer les concentrations de radon permettra de mesurer la dose personnelle du radon dans différentes situations professionnelles.

Publications les plus importantes de l'unité de recherche en cette matière :

1. **Van Deynse A., Poffijn A., Buysse J.** (1997) Radon research among plasterworkers and in the phosphate industry. *Proceedings of the International Symposium on Radiological problems with Natural radioactivity in the Non-Nuclear Industry, 8-10 september 1997*, Amsterdam.
2. **Van Deynse A., Poffijn A., Buysse J.** (1998) *Ongoing case studies about the implementation of the European Basic Safety. Standards in Belgium. Proceedings of NORM II*, Krefeld, p. 43-47.

3. **Van Deynse A., Poffijn A.** (1997) A personal radon dosimeter based on a combination of a track-etch detector and activated charcoal. *Proceedings of the IRPA Regional Symposium on Radiation Protection in Neighbouring Countries of Central Europe*, Praag, p. 191-194
4. **Van Deynse A., Cosma C., Poffijn A.** (1999) A passive radon dosimeter based on the combination of a track etch detector and activated charcoal. *Radiation Measurements*, **Vol. 31** Nos 1-6, 325-330.
5. **Van Deynse A., Poffijn A., Buysse J.** (2000) A personal radon dosimeter based on the combined charcoal - track-etch technique. *Proceedings van IRPA Regional Conference on Radiation Protection in Central Europe 99*, p. 707-715, Budapest.

Thèse effectuée dans le cadre d'un projet SSTC :

. *Development of a radon personal dosimeter.*

Thèse en préparation, défense prévue en 2001 par Annick Van Deynse

Service de Toxicologie industrielle
Université de Liège -Ulg-
Institut de Pathologie, B23
4000 SART TILMAN

Responsable du Service de recherche :

Prof. Jean De Graeve

Tel: 04/366.29.73

Fax: 04/366.24.81

E-mail: jdegraeve@ulg.ac.be

Orientation générale du Service de recherche :

Toxicologie industrielle
Evaluation du risque chimique

Orientation de la recherche menée en toxicologie industrielle et médecine du travail :

Logiciel pour l'évaluation du risque chimique pour la santé
Evaluation de l'exposition de travailleurs aux risques chimiques

Vakgroep anatomie, embryologie en histologie en medische fysica
Universiteit Gent -UG-
Louis Pasteurlaan
9000 GENT

Responsable de l'unité de recherche :

Prof. L. de Ridder

Tel: 09/264.92.41

Fax: 09/264.94.98

E-mail: leoridder@rug.ac.be

Orientation générale de l'unité de recherche :

Le laboratoire d'Histologie et de Biologie Cellulaire possède une expertise de longue date dans les domaines suivants :

- techniques de cultures cellulaires,
- techniques morphologiques telles que l'immunohistochimie, la microscopie électronique et de lumière,
- tests pour la génotoxicité telles que la méthode des micronoyaux, la méthode des aberrations chromosomiques, hybridation *in situ* avec fluorescence (FISH), la méthode-G2.

Orientation de la recherche menée en toxicologie industrielle et médecine du travail :

Application des tests pour la mutagenicité tels que la méthode des micronoyaux et le FISH pour le biomonitoring des travailleurs exposés aux radiations ionisantes sur le lieu du travail (travailleurs des centrales nucléaires de Doel et de Tihange, UZ Gand),

Etude de la valeur, de l'utilité et de l'accessibilité des tests pour la génotoxicité comme candidat-biomarqueurs de susceptibilité aux radiations ionisantes dans la cadre de la médecine du travail pour les travailleurs exposés aux radiations ionisantes (idem 1).

Publications les plus importantes de l'unité de recherche en cette matière :

1. **Vral A., Verhaegen F., Thierens H., de Ridder L.** (1994) The *in vivo* cytokinesis-block micronucleus assay: a detailed description of an improved slide preparation technique for the automated detection of micronuclei in human lymphocytes. *Mutagenesis*, **9**, 439-443.
2. **Vral A., Thierens H., de Ridder L.** (1997) The *in vivo* micronucleus-centromere assay to detect radiation damage induced by low doses in human lymphocytes. *Int. J. Radiat. Biol.*, **71(1)**, 61-68.

3. **Thierens H., Vral A., Barbé M., Aousalah B., de Ridder L.** (1999) A cytogenetic study of nuclear power plant workers using the micronucleus-centromere assay. *Mutation Research*, **445**, 105-111
4. **Thierens H., Van de Wiele C., Vral A., Meirlaen I., De Winter H., De Saedeleer C., de Ridder L., Kaufman J.M., Dierckx R.** (1999) Estimation of risk based on biological dosimetry for patients treated with radioiodine. *Nuclear Medicine Communications*, **20**, 911-917
5. **Thierens H., Vral A., Morthier R., Aousalah B., de Ridder L.** (2000) Cytogenetic monitoring of hospital workers occupationally exposed to ionizing radiation using the micronucleus centromere assay. *Mutagenesis*, **15**, 245-249.

Laboratorium voor Cellulaire Genetica
Vrije Universiteit Brussel -VUB-
Pleinlaan 2
1050 BRUSSEL

<http://we.vub.ac.be/~cege>

Responsable de l'unité de recherche :

Prof. M. Kirsch-Volders

Tel: 02/629.34.05

Fax: 02/629.27.59

E-mail: mkirschv@vub.ac.be

Orientation générale de l'unité de recherche :

Etude des interactions entre des facteurs environnementaux et le génome, et évaluation de ces effets génotoxiques sur la mort cellulaire / la survie cellulaire / les mutations et les maladies associées à ces changements (p.ex. le cancer).

Orientation de la recherche menée en toxicologie industrielle et médecine du travail :

Développement, validation et mise en oeuvre des biomarqueurs d'effets génétiques pour les mutagènes/cancérogènes: mutations de gènes / chromosomes / génome; apoptose; réparation de l'ADN; association entre génotype, phénotype et santé.

Publications les plus importantes de l'unité de recherche en cette matière :

1. **Kirsch-Volders M.** (1984) Mutagenicity, Carcinogenicity and Teratogenicity of Industrial Pollutants. Plenum Publishing Company.
2. **Van Hummelen P., Severi M., Pauwels W., Roosels D., Veulemans H., Kirsch-Volders M.** (1994) Cytogenetic analysis of lymphocytes from Fiberglass-Reinforced plastic workers occupationally exposed to styrene. *Mutation Research*, **310**, 157-165.
3. **De Boeck M., Lardau S., Buchet J.P., Kirsch-Volders M., Lison D.** (2000) Absence of significant genotoxicity in lymphocytes and urine from workers exposed to moderate levels of cobalt-containing dust: a cross-sectional study. *Mutagenesis*, **36**, 151-160.
4. **Kirsch-Volders M., Fenech M.** (2001) Inclusion of micronuclei in non-divided mononuclear lymphocytes and necrosis/apoptosis may provide a more comprehensive cytokinesis-block micronucleus assay for biomonitoring purposes. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, **16(1)**, 51-58.
5. **Kirsch-Volders M., De Boeck M., Lison D.** (2001) Génotoxicité et activité professionnelle. *Encyclopédie Médicochirurgicale*, Paris, France, *in press*.

Thèse effectuée dans le cadre d'un projet SSTC :

- . *Evaluation of the micronucleus assay for the identification of aneuploidy inducing agents and human risk assessment of exposure to carcinogens.*

Thèse défendue en 1994 par Paul Van Hummelen

- . *Detection and identification of cytogenetic changes during preneoplastic stages of experimental rat hepatocarcinogenesis*

Thèse défendue en 1995 par Freddy Van Goethem

- . *Biomonitoring of occupational exposure to ionising radiation.*

Thèse en préparation (défense prévue en mai 2001): Nadia Touil

- . *Genetische mechanismen van longtumoren geïnduceerd door kobalt bevattende stof: in vitro in menselijke lymfocyten, in vivo in rat longcellen en een biomonitoringstudie van arbeiders.*

Thèse en préparation (défense prévue en 2002): Marlies De Boeck

Biochimie toxicologique
Département de Chimie Médicale
Université de Liège -Ulg-
Institut de Pathologie, B23
4000 SART TILMAN

Responsable du Service de recherche :

Dr P. Kremers

Tel: 04/366.24.71

Fax: 04/366.24.81

E-mail: pkremers@ulg.ac.be

Orientation générale du Service de recherche :

Enzymes du métabolisme des xénobiotiques : expression, régulation
Biomarqueurs

Orientation de la recherche en matière de toxicologie industrielle et médecine du travail :

Biomarqueurs d'expression
Biomarqueurs de susceptibilité
Adduits à l'ADN

Publications les plus importantes du Service de recherche en cette matière :

Pharmacogenetics **10** (2000) 617-627

Ecotoxicology and Environmental Safety **34** (1996) 839-846

European Journal of Cancer **32** (1997) 1701-1706

European Journal of epidemiology **13** (1997)1-7

Biomarkers **2** (1997) 17-24

Mutation research **345** (1995) 181-190

Thèse effectuée dans le cadre d'un projet SSTC :

Thèse défendue en 1995 par Maryline DUBOIS

Institut Scientifique de Santé Publique
Section TOXICOLOGIE
Rue J. Wytsman, 16
1050 BRUXELLES

<http://www.iph.fgov.be>

Responsible de la section :

Dr. Th. LAKHANISKY

Tel: 32/2/642.51.04

Fax: 32/2/642.52.24

E-mail: t.lakhanisky@iph.fgov.be

Orientation générale de la Section :

La Section Toxicologie a deux domaines d'activités. D'une part en toxicologie législative : évaluation de la toxicité des substances chimiques, pesticides, biocides, désinfectants, additifs pour les aliments de l'homme et du bétail avec participation aux activités tant niveau national, qu'international (CEE, OCDE, IPCS, IFCS, ...). D'autre part un programme de recherche et développement de méthodes de détection et évaluation de la toxicité et de la génotoxicité des substances chimiques, de développement et validation des méthodes alternatives pour la toxicité des substances chimiques et de détection précoce des effets génétiques induits par des substances toxiques (validation de biomarqueurs).

Orientation de la recherche menée en toxicologie industrielle et médecine du travail :

De 1990 à 1995, la section a effectué une enquête épidémiologique sur la population de Mellery afin de déterminer les conséquences d'une exposition à des polluants environnementaux (biomarqueurs utilisés : SCE, micronoyaux, SSB).

Des études ont également porté sur la détection des effets génétiques et des dangers cancérigènes présentés par les toxiques industriels : biomonitoring de travailleurs exposés au chrome, mesure des cassures Simple brin de l'ADN par élution alcaline sur lymphocytes humains de personnes exposées professionnellement aux amines aromatiques ou à l'oxyde d'éthylène.

Publications les plus importantes de la section en cette matière :

1. **Laurent C., Lakhanisky T., Jadot P. Joris I., Ottogali M., Planard C., Bazzoni D., Foidart J-M. and Ros Y.** (1993) Increased Sister Chromatid Exchange frequencies observed in a cohort of inhabitants of a village located at the boundary of an industrial dumping ground : phase I. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **vol.2**, 355-362
2. **Lakhanisky T., Bazzoni D., Jadot P., Joris I., Laurent C., Ottogali M., Pays A., Planard C., Ros Y. and Vleminckx C.** (1993) Cytogenetic monitoring of a village population potentially

exposed to a low level of environmental pollutants. Phase 1: SCE analysis. *Mutation Research*, **319**, 317-323.

3. **Klemans W., Vleminckx C., Schriewer L., Joris I., Lijsen N., Maes A., Ottogali M., Pays A., Planard C., Rigaux G., Ros Y., Vande Rivièrè M., Vandenvelde J., Verschaeve L., Deplaen P. and Lakhanisky Th.** (1995) Cytogenetic biomonitoring of a children population allegedly exposed to environmental pollutants. Phase 2 : Results of a three-year longitudinal study. *Mutation Research*, **342**, 147-156.

4. **Vleminckx C., Klemans W., Schriewer L., Joris I., Lijsen N., Maes A., Ottogali M., Pays A., Planard C., Rigaux, Ros Y., Vande Rivièrè M., Vandenvelde J., Verschaeve L., De Plaen P. and Lakhanisky Th.** (1996) Performance of Cytogenetic biomarkers on children exposed to environmental pollutants. Proceedings of the "International Congress on Hazardous Waste : Impact on Human and Ecological Health", Atlanta (U.S.A.), 5-8 juin 1995, pp 156-167.
5. **Schriewer L., Crutzer M.C., Duverger M., Klemans W., Planard C., Rigaux G., Vande Rivièrè M., Vleminckx C. and Lakhanisky Th.** (1994) Frequency of DNA strand Breakage in human lymphocytes : biomarkers of occupational exposure ? Abstract d'une présentation de poster au "Meeting of the French (SFTG) and Belgian sections of the EEMS". "Risque Cancérogène, Prévention au laboratoire et Biosurveillance" , Paris (Villejuif), France, 28-29 mars.

Laboratoire de Dermatologie Experimentale
Université de Liège -ULg-
Tour de Pathologie B23/3
4000 SART TILMANT

Responsable de l'unité de recherche :

Prof. Ch. M. LAPIERE

Tel: 04/366.24.56

Fax: 04/366.24.57

E-mail: LCTB@ulg.ac.be

Orientation générale de l'unité de recherche :

- Biologie et pathologie moléculaire des tissus conjonctifs
- Reconstruction d'organes in vitro : études physiologiques et toxico-pharmacologiques
- Etude de l'influence des forces mécaniques, de la microgravité et des champs électromagnétiques sur les fonctions cellulaires.

Orientation de la recherche menée en toxicologie industrielle et médecine du travail :

Effet des champs électromagnétiques de fréquence industrielle sur les fonctions cellulaires in vitro et les mécanismes de signalisation.

Laboratoire d'Oncologie, Radiobiologie et mutagenèse Expérimentale : ORME
Université de Liège -ULg-
CHU
Institut de Pathologie B 23
4000 SART TILMAN

www.ulg.ac.be/jpne/orme

Responsable de Laboratoire de recherche :

Dr Ch. LAURENT

Tel: 04/366.25.33 ou 04/365.12.75

Fax: 04/365.12.75

E-mail: chr.laurent@ulg.ac.be

Orientation générale du Laboratoire de recherche :

1. Applications et développement de biomarqueurs cytologiques d'exposition et d'effets lors d'exposition à des agents génotoxiques d'origine chimique ou physique.
2. Recherche sur les perturbateurs endocriniens;
3. Recherche dans le domaine de l'analyse des risques.
4. Expertise auprès de comités scientifiques de la Communauté Européenne.

Orientation de la recherche menée en toxicologie industrielle et médecine du travail :

1. Applications et développement de biomarqueurs cytologiques d'exposition et d'effets lors d'exposition à des agents génotoxiques d'origine chimique ou physique ;
2. Recherche sur les perturbateurs endocriniens;
3. Recherche dans le domaine de l'analyse des risques.

Publications les plus importantes du Laboratoire de recherche en cette matière :

1. **Laurent Ch.** (2000) Cancérogenèse : facteurs génétiques et environnementaux. Guide Pratique du Cancer edited by the Association Belge contre le Cancer and Editions Kluwer. *In press* (48 pages).
2. **Laurent Ch.** (2000) Transport of the hazards form landfills through various environmental pathways. Background papers for WHO Working Group Meeting. In: Methods of assessing exposure to hazards released from waste landfills. Lodz Poland. 2000.

3. **Jarup L., Laurent C., Tarkowski S.** (2000) Biological monitoring in studies of waste sites. Background papers for WHO Working Group Meeting. In: Methods of assessing exposure to hazards released from waste landfills. Lodz Poland.
4. **Thierens H., Vral A., de Ridder L., Kirsch-Volders M., Touil N., Laurent Ch., Lambert V.** (1997) Interlaboratory comparison of different cytogenetic endpoints for scoring of radiation damage in peripheral blood lymphocytes after in vitro low dose gamma exposure. *Mutation Research, Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, **379**, S 138.
5. **Laurent Ch., Jadot P., Cabur Dr. Ch.** (1996) Unexpected decrease in cytogenetic biomarker frequencies observed after increased exposure to organophosphorus pesticides in a production plant. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, **Vol 68 - 6**, 399-404.
6. **Laurent Ch., Lakhanisky T., Jadot P., Joris I., Ottogali M., Panard Ch., Bazzoni D., Foidart J.M. and Ros Y.** (1993) Increased Sister Chromatid Exchanges frequencies observed in a cohort of inhabitants living in a village located at the boundary of an industrial dumping ground: Phase I. *International journal of the American Association of Cancer Research : Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, **2**, 355-362.

Thèse effectuée dans le cadre d'un projet SSTC :

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

Thèse défendue en 1998 par Laurent Leclercq

Unité de Psychoneuroendocrinologie
Université de Liège -ULg-
B-35, CHU
4000 LIEGE

www.ulg.ac.be/bbemg

Responsable du Service de recherche :

Prof. J.-J. Legros

Tel: 04 366.70.83

Fax: 04 366.70.83

E-mail: Jean-Jacques.Legros@ulg.ac.be

Orientation générale du Service de recherche :

- Analyser l'influence des champs électromagnétiques de très basse fréquence sur la **fonction psychoneuroendocrinienne chez l'homme**.
- Etudier chez l'homme les **effets psychologiques, psychophysiologiques et neuroendocriniens** de l'exposition à des champs magnétiques 50-Hz, sur le terrain ou par des expositions réalisées en laboratoire.
- Rencontrer les **personnes dites "hypersensibles"** à l'électricité (personnes souffrant de troubles pouvant être liés, selon elles, à l'exposition aux champs électromagnétiques) afin d'évaluer leur sensibilité, d'en analyser les déterminants et d'en rechercher des solutions.
- Réaliser un site internet, le site du Belgian BioElectroMagnetic Group (BBEMG), destiné à faire connaître les activités du BBEMG et à permettre au public de comprendre la problématique des champs électriques et magnétiques à la fréquence industrielle (50 Hz).

Orientation de la recherche menée en toxicologie industrielle et médecine du travail :

Les orientations générales de l'unité de recherche sont susceptibles de s'appliquer tant au public général qu'au monde du travail et à la médecine du travail. Nous participons régulièrement à des séminaires destinés aux médecins du travail.

Publications les plus importantes du Service de recherche en cette matière :

1. **Crasson M., Timsit-Berthier M., Legros J.-J.** (1992) Les champs électromagnétiques ont-ils un effet sur la santé ? Revue de la littérature. *Psychologie Médicale*, **24 (11)**,1205-1215.
2. **Crasson M., Timsit-Berthier M., Legros J.-J.** (1993) Contribution à l'étude des effets de l'exposition à des champs magnétiques 50 Hz sur certains paramètres neuropsychologiques et neuroendocriniens. *Psychologie Médicale*, **25 (13)**,1341-1346.
4. **Crasson M., Legros J.-J.** (1997) Existe-t-il une relation entre les champs électromagnétiques 50-60 Hz et le risque de cancer. *Tempo Medical*, **Semtembre 1997**, 74-86.
5. **Crasson, M., Legros, J.J.** (1997) Bestaat er een verband tussen 50-60 Hz elektromagnetische velden en het risico op kanker ? *Tempo Medical*, September 1997:74-86.
6. **Crasson M., Legros J.-J., Scarpa P., Legros W.** (1999) 50 Hz magnetic field exposure influence on human performance and psychophysiological parameters. Two double-blind experimental studies. *Bioelectromagnetics*, **20 (8)**, 474-486.
7. **Crasson M., Beckers V., Pequeux Ch., Claustrat B., Legros J.-J.** (2000) Daytime 50-Hz magnetic field exposure and plasma melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin concentration profiles in humans (*in press in Journal of Pineal Research*).

Thèse effectuée dans le cadre d'un projet SSTC :

. *Contribution à l'étude des effets psychologiques, psychophysologiques et neuroendocriniens de l'exposition humaine à des champs magnétiques 50 Hz et des problèmes soulevés par la variabilité interindividuelle.*

Thèse déposée pour l'obtention du grade de Docteur en Psychologie. Année Académique 1994-1995, défendue en juillet 1995 avec La Plus Grande Distinction.

Unité de Toxicologie industrielle et de Médecine du Travail
Université catholique de Louvain -UCL-
Clos Chapelle-aux-Champs, 30-54
1200 Bruxelles

<http://www.md.ucl.ac.be/toxi>

Responsable de l'unité de recherche :

Prof. D. Lison

Tel: 02/764.32.20

Fax: 02/764.32.28

E-mail: lison@toxi.ucl.ac.be

Orientation générale de l'unité de recherche :

Etude du mécanisme d'action des polluants industriels, développement de biomarqueurs pour la quantification de l'exposition et la détection des effets sanitaires précoces.

Orientation de la recherche en matière de toxicologie industrielle et médecine du travail :

Etude du mécanisme d'action des polluants industriels, développement de biomarqueurs pour la quantification de l'exposition et la détection des effets sanitaires précoces.

Publications les plus importantes de l'unité de recherche en cette matière :

1. **Bernard A., Hermans C., Broeckaert F., De Poorter G., De Cock A., Houins G.** (1999) Food contamination by PCBs and dioxins. An isolated episode in Belgium unlikely to have affected public health. *Nature* **401**, 231-232.
2. **Huaux F., Louahed J., Hudspith B., Meredith C., Delos M., Renauld J.C., Lison D.** (1998) The role of interleukin-10 (IL-10) in the lung response to silica in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* **18**, 51-59.
3. **Buchet J.P., Lauwerys R., Roels H., et al.** (1990) Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet*, **336**, 699-702.
4. **Haufroid V., Buchet J.P., Gardinal S., Ghittori S., Imbriani M., Lison D.** (2001) Importance of genetic polymorphisms for enzymes involved in the biotransformation of styrene in humans and interest for interpretation of biomarkers of exposure. *Biomarkers* (in press)
5. **De Boeck M., Lardau S., Buchet J.P., Kirsch-Volders M., Lison D.** (2000) Absence of significant genotoxicity in lymphocytes and urine from workers exposed to moderate levels of cobalt-containing dust: A cross-sectional study. *Environ Mol Mutagenesis* **36**, 151-160.

Service de Santé au Travail et d'Education pour la Santé -STE
Université de Liège - ULg
Sart Tilman (bât. B23)
4000 – Liège
stes@ulg.ac.be

<http://www.stes-apes.med.ulg.ac.be>
<http://www.regetox.med.ulg.ac.be>

Responsable du Service :

Prof. Ph. MAIRIAUX

Tel: 04/366.25.03
Fax: 04/366.28.89
E-mail: ph.mairiaux@ulg.ac.be

Orientation générale du service de recherche :

Evaluation des facteurs de risque professionnels, définition et évaluation de stratégies de prévention, avec en particulier la conception, à l'intention des conseillers en prévention des entreprises, d'aides méthodologiques pour l'évaluation et la gestion des risques professionnels. Cette orientation générale est appliquée à deux thématiques : les risques biomécaniques et les risques liés aux agents chimiques.

Orientation de la recherche menée en toxicologie industrielle et médecine du travail :

Favoriser une meilleure évaluation des risques par les conseillers en prévention de l'entreprise pour répondre à un problème de gestion du risque toxicologique en proposant aux partenaires et à leurs conseillers en prévention une démarche rationnelle basée sur des outils informatiques modernes.

Publications les plus importantes du Service de recherche en cette matière :

1. **Mairiaux Ph.** (1996) Prevention of musculoskeletal disorders: what role for the occupational health professional? Key-note Address ICOH '96, 25th International Congress on Occupational Health, Stockholm: 46-57.
2. **Balsat A., Husson E., Mairiaux Ph., Albert A., Bartsch P., De Graeve J., Kremers P.** (2000) REGETOX 2000.-A project for a global approach for assessing and managing chemical risks at the workplace. 26th International Congress on Occupational Health (ICOH 2000), 27 August - 1 September 2000, Singapore, 234.
3. **Husson E., Albert A., Balsat A., Mairiaux Ph., Bartsch P., De Graeve J., Kremers P.** (2000) Réseau télématique pour la protection des travailleurs exposés à des risques toxicologiques : le projet REGETOX 2000. Poster, 8^{ème} Journées Francophones d'Informatique Médicale (JJFIM 2000), 29 – 31 mai 2000, Marseille.

4. **Balsat A., Husson E., Mairiaux Ph., Albert A., Bartsch P., De Graeve J., Kremers P.**
(2001) Une démarche pratique d'évaluation du risque chimique dans les petites et moyennes entreprises. Communication orale, Jéudis de la Santé au Travail, 22 février 2001, Liège.

Arbeids- en Verzekeringsgeneeskunde - Centrum voor preventieve Gezondheidszorg
Katholieke Universiteit Leuven - KULeuven
Kapucijnenvoer 35/5
3000 LEUVEN

Responsable de l'unité de recherche :

Prof. R. Masschelein

Tel: 016/66370.82

Fax: 016/33.69.97

E-mail: raphael.masschelein@med.kuleuven.ac.be

Orientation générale de l'unité de recherche :

La section de Médecine du Travail et d'Assurances s'occupe des formations de spécialisation en médecine du travail, en médecine d'assurances et en radioprotection. La recherche scientifique s'articule autour des domaines suivantes: l'hygiène et la toxicologie au travail (solvants organiques, substances cancérigènes), les effets neurotoxiques, l'épidémiologie des maux du bas de dos, l'évaluation de l'incapacité de travail et le dommage humain. La section offre des services et une expertise dans les mêmes domaines et conseiller concernant les maladies professionnelles.

Orientation de la recherche en matière de toxicologie industrielle et médecine du travail :

- Evaluation des risques des solvants organiques et des agents cancérigènes et analyse de l'exposition,
- Recherche des méthodes pour le biomonitoring des travailleurs exposés et étude des effets sur la santé,
- Recherche épidémiologique des effets précoces sur la santé et des mécanismes d'action toxicologiques.

Publications les plus importantes de l'unité de recherche en cette matière :

1. **Veulemans, H. Masschelein R.** (1978) Experimental human exposure to Toluene. *Int. Archiv. Occup. Envir. Health*, I: **42**, 92-103; II: **42**, 105-117; III: **43**, 53-62.
2. **Veulemans H., Steeno O., Masschelein R., Groeseneken D.** (1993) Spermatogenic disorders in man and exposure to ethylene glycolether: a case control study. *Brit. J. Ind. Med.*, **50**, 71-78.
3. **Laire G. Viaene M.K., Veulemans H. Masschelein R. Nemery B.** (1997) Nocturnal oxygen desaturation as assessed by home oximetry in long-term solvent exposed workers. *Am. J. Ind. Med.*, **32(6)**, 656-664.
4. **Viaene M.K, Roels H.A., Leenders J., De Groof M., Swerts L., Lison D., Masschelein R.** (1999) Cadmium: a possible etiological factor in peripheral polyneuropathy. *Neurotoxicology*, **20**, 7-16.

5. **Viaene M.K., Pauwels W., Veulemans H. Roels H., Masschelein R.** (2001) Neurobehavioral changes and persistence of complaints in workers exposed to styrene in a polyester boat building plant: influence of exposure characteristics and microsomal epoxide hydrolase phenotype. *Occup. Environ. Med.*, **58**, 103-112.

Vakgroep Epidemiologie en Sociale Geneeskunde - ESOC
Universiteit Antwerpen -UIA
Universiteitsplein 1
2610 Antwerpen-Wilrijk

<http://esoc-www.uia.ac.be/esoc/>

Responsable de l'unité de recherche :

Prof. A. Meheus

Tel: 03/820.25.24

Fax: 03/820.26.40

E-mail: engelen@uia.ac.be

Orientation générale de l'unité de recherche :

L'unité de recherche s'occupe des domaines de recherche suivants: facteurs déterminants pour la santé et la maladie, la médecine du travail et les aspects médicaux de l'environnement, médecine des assurances, les problèmes de santé prioritaires comme le cancer (essentiellement screening, prévention, établir des registres), les maladies infectieuses, les évaluation des vaccinations.

Orientation de la recherche menée en toxicologie industrielle et médecine du travail :

Recherche épidémiologique concernant des maladies respiratoires professionnelles (p.ex. le cancer des poumons, pneumoconioses, l'asthme chez les boulangers) et des effets sur la santé causés par les métaux lourds dans l'environnement.

Publications les plus importantes de l'unité de recherche en cette matière :

1. **Engelen JJM, Borm PJA, van Sprundel M, Lenaerts L.** (1990) Blood anti-oxidant parameters at different stages of pneumoconiosis in coal workers. *Environmental Health Perspectives*, **84**, 165-172.
2. **Wieringa MH, Weyler JJ, Nelen VJ, Van Hoof KJ, Van Bastelaer FJ, van Sprundel MP, Vermeire PA.** (1998) Prevalence of respiratory symptoms: marked differences within a small geographical area. *International Journal of Epidemiology*, **27**, 630-635.
3. **Van Sprundel M** (1998) Heavy Metals and Environmental Health. In: *Environment and Health*. Hens L, Melnik L, Boon E. (eds), Naukova Dumka, Kiev, 1998, 87-92.
4. **Droste JHJ, Weyler JJ, Van Meerbeeck JP, Vermeire PA, van Sprundel MP** (1999) Occupational risk factors of lung cancer : a hospital based case-control study. *Occupational and Environmental Medicine*, **56**, **5**, 322-327.

5. **Van Herbruggen J, Michielsen A, Wouters K, Droste J, van Sprundel M, Weyler J.** (2000) Registration of cancer in Flanders as a mean of determining environmental health effects. *Archives of Public Health*, **58 (6)**, 39-51.

Afdeling Wetenschappelijk Onderzoek : IDEWE
Interleuvenlaan 58
3001 Leuven Heverlee

idewe@idewe.be
www.idewe.be

Responsable de l'unité de recherche :

Prof. Guido MOENS

Tel: 016/390 411

Fax: 016/400 236

E-mail: guido.moens@idewe.be

Orientation de la recherche menée en toxicologie industrielle et médecine du travail :

Développement, mise en oeuvre et valorisation d'un système d'indicateurs pour les risques en milieu professionnel. Développement de directives d'enregistrement et d'utilisation des données collectées en routine dans le domaine de la médecine du travail.

Publications les plus importantes de l'unité de recherche en cette matière :

1. **Mylle G., Weel A., Moens G., Viaene B., Lahaye D., Jacques P.** (1996) Periodiek onderzoek in Vlaanderen en Nederland. *Tijdschrift voor Bedrijfs- en Verzekeringsgeneeskunde (TBV)*, **5**, 174-182.
2. **De Raeve H., Curvers B., Mylle G., Viaene B., Moens G.** (1999) Geneesmiddelengebruik bij werknemers in Vlaanderen. *Tijdschrift voor gezondheidswetenschappen-TSG*, **77**, **5**, 275-281.
3. **Moens G., Van Gaal L., Muls E., Viaene B., Jacques P.** (1999) Body Mass Index and health among the working population : epidemiologic data from Belgium. *Eur J Public Health*, **9**, 119-123.
4. **Lahaye D, De Raeve H, Moens G, Viaene B, Mylle G, Jacques P.** (1997) Epidemiologisch gebruik van arbeidsgeneeskundige data in België. *Tijdschrift voor Bedrijfs- en Verzekeringsgeneeskunde (TBV)*, **4**, 126-132.
5. **Mylle G, Moens G, De Raeve H, Viaene B, Lahaye D.** (1998) Body Mass Index, industrial accidents and sick leave : further evidence of an association. *Archives of Public Health*, **56**, 81-91.
6. **Verhooghen R, Van den Bergh O, Moens G, De Wit R.** (1998) Exploring the relationship between job stress and psychosomatic complaints: the role of negative affectivity. *Archives of Public Health*, **56**, 1-13.

Unité de Radiobiologie et d'Epidémiologie, Département de Radioprotection
Centre d'Etudes de l'Energie Nucléaire : CEN/SCK
Boeretang 200
2400-Mol

www.sckcen.be

Responsable du Centre de recherche :

Dr Max Mergeay

Tel: 014/33.27.27

Fax: 014/31.47.93

E-mail: mmergeay@sckcen.be

Orientation générale du Centre de recherche :

La recherche réalisée dans le laboratoire de Radiobiologie du CEN/SCK vise à évaluer les risques potentiels de faibles doses de radiation délivrées à l'organisme. Les programmes en cours concernent la radiosensibilité de l'organisme en développement (embryon et fœtus), les risques génétiques liés à une irradiation des cellules germinales et la sensibilité individuelle aux radiations ionisantes.

Orientation de la recherche menée en toxicologie industrielle et médecine du travail :

Le CEN/SCK est impliqué dans une étude épidémiologique rétrospective visant à déterminer les risques de cancer chez les travailleurs de 5 entreprises belges du domaine nucléaire (SCK/CEN, Belgonucléaire, Belgoprocess, Electrabel : centrales nucléaires de Doel et de Tihange). Cette étude est rattachée à un programme international de recherche coordonné par l'IARC (Agence Internationale de Recherche sur le Cancer, IARC, Lyon).

Publications les plus importantes du Centre de recherche en cette matière :

1. **Baatout S. et al.** (1999) Histone H1 kinase activity in one-cell embryos blocked in the G2 phase by X-irradiation. *Anticancer Research*, **19**, 1093-1100.
2. **Reyners H. et al.** (1999) Delayed effects of a prenatal low-dose irradiation in the white matter of the rat brain, *International Journal of Radiation Biology*, **75**, 1327-1334.
3. **Engels H. and Wambersie A.** (1999) Cancer epidemiology and patient recruitment for Hadron therapy, *Strahlentherapie und Oncologie*, **175**, 95-98.
4. **Jacquet P.** (1999) Effects of radiation on the developing organism, *Annales de l'Association Belge de Radioprotection*, **24**, 95-111.
5. **Jacquet P. et al.** (2001) Radiation-induced chromosome aberrations in guinea-pig growing oocytes, and their relation to follicular atresia, *Mutation Research*, **473**, 249-254.

Eenheid voor Longtoxicologie
Katholieke Universiteit Leuven - KULeuven
Herestraat 49
3000 LEUVEN

Responsable de l'unité de recherche :

Prof. Benoit NEMERY

Tel: 016.347121

Fax: 016.347124

E-mail: ben.nemery@med.kuleuven.ac.be

Orientation générale de l'unité de recherche :

L'unité de Toxicologie pulmonaire est une 'joint-venture' entre les sections de médecine du Travail et des assurances et la Pneumologie. La recherche scientifique s'oriente vers:

- mécanismes en toxicologie pulmonaire (recherche *in vitro* sur la cellule, immunotoxicologie, effets cardio-vasculaires);
- recherche clinico-épidémiologique dans les maladies professionnelles et celles liées à l'environnement.

Orientation de la recherche menée en toxicologie industrielle et médecine du travail :

La recherche mécanistique s'oriente vers les effets pulmonaires des expositions professionnelles aux métaux, polymères synthétiques, polluants sous forme de poussière et substances chimiques de faible poids moléculaire. La recherche clinico-épidémiologique s'oriente vers l'asthme professionnel, les effets de l'amiante (e.a. exposition passive), la sensibilité à de multiples substances chimiques et autres maladies liées au travail.

Publications les plus importantes de l'unité de recherche en cette matière :

1. **Van den Bergh O., Stegen K., Van Diest I., Raes C., Stulens P., Eelen P., Veulemans H., Van de Woestijne K.P., Nemery B.** (1999) Acquisition and extinction of somatic symptoms in response to odors. A pavlovian paradigm to investigate multiple chemical sensitivity. *Occupational and Environmental Medicine*, **56**, 295-301.
2. **Hoet P.H.M., Gilissen L., Leyva M., Nemery B.** (1999) *In vitro* cytotoxicity of textile paint components linked to the "Ardystil syndrome". *Toxicological Sciences*, **52**, 209-216.
3. **Roesems G., Hoet P.H.M., Dinsdale D., Demedts M., Nemery B.** (2000) *In vitro* cytotoxicity of various forms of cobalt for rat alveolar macrophages and type II pneumocytes. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **162**, 2-9 + Letter, *ibid.*, **168**, 173-174.

4. **Van Cleemput J., De Raeve H., Verschakelen J.A., Rombouts J., Lacquet L.M., Nemery B.** (2001) Surface of localized plaques quantitated by CT scanning: no relation with cumulative asbestos exposure and no effect on lung function. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **163**, 705-710.
 5. **Daenen M., Rogiers P., Van de Waele C., Rochette F., Demedts M., Nemery B.** (1999) Occupational asthma caused by palladium. *European Respiratory Journal*, **13**, 213-216.
 6. **Meuleman L., Goossens A., Linders C., Rochette F., Nemery B.** (1999) Sensitization to triglycidylisocyanurate (TGIC) with cutaneous and respiratory manifestations. *Allergy*, **54**, 752-756.
- Thèses réalisées dans le cadre d'un projet SSTC :

Jeroen Vanoirbeek (thèse en préparation)

Institut Scientifique Louis Pasteur – ISP
Laboratoire de Mycologie ISP
14, Rue Juliette Wytzman
1050 BRUXELLES

www.indoorpool.com
www.airallergy.com

Responsable de l'unité de recherche :

Dr Nicole Nolard

Tel: 02/642.55.17

Fax: 02/642.55.19

E-mail: n.Nolard@iph.fgov.be

Orientation générale de l'unité de recherche :

Laboratoire de référence en Mycologie (BCCM/IHEM Collection), le laboratoire est autorisé pour le dépôt de souches aux fins de brevet : statut IDA (International Depositary Authority). Activités du laboratoire: analyses, isollements et identifications spécifiques des moisissures et levures de toutes provenances (prélèvements d'origine humaine ou animale, matériaux de construction, aliments,...), réseau de surveillance de la contamination fongique et des pollens de l'atmosphère, bio audit des bâtiments équipés de traitement d'air, contrôles d'hygiène dans les logements, contrôles dans les hôpitaux, typage des souches de moisissures et de levures, dosages immunologiques spécifiques, dosages de certaines mycotoxines.

Orientation de la recherche menée en toxicologie industrielle et médecine du travail :

Le laboratoire met au point des techniques spécifiques orientées vers l'évaluation du niveau de contamination micro-biologique dans les bâtiments (habitat, lieu de travail), afin d'établir leurs liens avec la santé des occupants. En effet, les moisissures ou les bactéries dans l'air, dans la poussière des moquettes ou des fauteuils, sur les murs humides, dans les installations de traitement d'air, etc. peuvent constituer un important réservoir d'allergènes, mais aussi de métabolites volatils ou toxiques (mycotoxines, endotoxines), dangereux pour la santé.

Publications les plus importantes de l'unité de recherche en cette matière :

- 1. Nolard N., Symoens F., Beguin H.** (1994) Biocontamination in air-conditioning. In: Air quality monographs. Health Implications of fungi in indoor environments. Eds. Samson R.A., Flannigan B., Flannigan M.E., Verhoeff A.PP., Adan O.C.G., Hoekstra E.S. **2**, 179-186.

2. **Chasseur C., Nolard N.** (1996) Air conditionné: suivi microbiologique de l'eau de deux humidificateurs, chlорations répétées et déconcentration. 25th International Congress on Occupational Health 2, 373.
 3. **Nolard N.** (1999) Indoor moulds: a public health problem in Belgium: overview of 15 years' experience. In: Bioaerosols, fungi and mycotoxins: health effects, assessment, prevention and control. Johanning E., 48-53.
 4. **Malchaire J., Chasseur C., Nolard N.** (1999) Sick Building Syndrome. Analyse et prévention. Institut National de Recherche sur les conditions de travail, 148pp.
 5. **Chasseur C., Verhaegen A.M., Gofflot S., Nolard N.** (2000) Microbiological controls in air conditioning systems: a standard preliminary approach. *Proceeding of Healthy Building, 2000*, 555-559.
-

Promotion éducation santé ULB - PROMES
Université Libre de Bruxelles -ULB-
Route de Lennik, 808 CP 596
1070 Bruxelles

promes@erasme1.ulb.ac.be
<http://www.ulb.ac.be/esp/promes/index.html>

Responsable de l'unité de recherche :

Prof. Danielle PIETTE

Tel: 02/555.40.81
Fax: 02/555.40.49

Orientation générale de l'unité de recherche :

L'Unité a trois fonctions : enseignement, recherche et service à la communauté. En sus des cours de Promotion Education Santé de l'université, ULB-PROMES organise des modules de formation (ex: planification et subsidiarité; théories des changements de comportements). L'équipe pluridisciplinaire travaille principalement dans les domaines de la santé des jeunes et des adultes au niveau du développement de systèmes d'information sanitaires ou de recherches sur les comportements et modes de vie. Les expertises de planification et d'évaluation concernent ces domaines ainsi que la formation des éducateurs. D'autres thèmes et lieux privilégiés sont : sida, drogues, asthme, traumatismes, violence, maladies cardiovasculaires, facteurs psychosociaux, politiques de santé, école.

Orientation de la recherche menée en toxicologie industrielle et médecine du travail :

Avoir une meilleure connaissance de l'asthme professionnel en Belgique (épidémiologique, compréhension de la physiopathologie, des conséquences socio-économiques et des attitudes des jeunes à risque de développer de l'asthme professionnel). Analyser la prise de conscience du risque et l'adoption de comportements préventifs chez des jeunes à risque de développer de l'asthme professionnel afin de formuler des recommandations en terme de prévention de la maladie pour les écoles et dans les milieux professionnels.

Publications les plus importantes de l'unité de recherche en cette matière :

1. **Coppieters Y., Piette D.** (2001) Etude sur les connaissances des risques professionnels chez les adolescents. *Médecine du Travail & Ergonomie*, **XXXVIII**, 35-6.
2. **Coppieters Y., Kohn L., Piette D.** (2001) Santé et bien-être chez des adolescents rapportant des problèmes respiratoires. *Revue des Maladies Respiratoires*, **18**, 1S173.
3. **Coppieters Y. & Piette D.** (2000) Associations between body mass index, smoking and respiratory health problems in adolescents in Belgium. *Eur Respir J.*, 16(31), 290s.
4. **Mayne I, Piette D, de Smet P.** (1993) Informatisation du dossier médical en médecine du travail: portée et limitations en épidémiologie. *Cah Med Trav.*, **XXX**, 125-8.
5. **Mayne I, de Smet P & Piette D.** (1993) Elaboration d'un dossier informatisé de médecine du travail à visée épidémiologique. *Archives of Public Health*, **51 (supplément 1)**, 63.

Dienst van Biomedische Fysica & Radioprotectie
Universiteit Gent - UG
Proeftuinstraat 86
9000 Gent

Responsable de l'unité de recherche :

Prof. Hubert THIERENS

Tel: 09 264.66.43

Fax: 09 264.66.96

E-mail: hubert.thierens@rug.ac.be

Orientation générale de l'unité de recherche :

Etude de la mutagenèse radio-induite dans des populations et chez des individus exposés aux radiations dans la pratique médicale, au travail ou par le biais de l'environnement. Optimisation des applications médicales des radiations pour le patient et le praticien.

Orientation de la recherche menée en toxicologie industrielle et médecine du travail :

Etude de la mutagenèse radio-induite dans les populations exposées aux radiations au travail ; évaluation de l'exposition, des effets et de la susceptibilité dans le cadre de la radioprotection des travailleurs.

Publications les plus importantes de l'unité de recherche en cette matière :

1. **Thierens H., Vral A., De Ridder L.** (1996) A cytogenetic study of radiological workers : effect of age, smoking and radiation burden on the micronucleus frequency. *Mutation Research*, **360**, 75-82.
2. **Thierens H., Vral A., De Ridder L., Touil N., Kirsch-Volders M.** (1999) Interlaboratory comparison of cytogenetic endpoints for the biomonitoring of radiological workers. *Int. J. Radiat. Biol.*, **75**, 23-34.
3. **Thierens H., Vral A., Barbé M., Aousalah B., De Ridder L.** (1999) A cytogenetic study of nuclear power plant workers using the micronucleus-centromere assay. *Mutation Research*, **445**, 105-111.
4. **Thierens H., Vral A., Morthier R., Aousalah B., De Ridder L.** (2000) Cytogenetic monitoring of hospital workers occupationally exposed to ionizing radiation using the micronucleus centromere assay. *Mutagenesis*, **15**, 245-249.

Thèse réalisée dans le cadre d'un projet SSTC :

- . Biologische dosimetrie met stralingsgeïnduceerde micronuclei in menselijke lymfocyten.
Thèse défendue en 1996 par Frans Verhaegen

Laboratoire d'écologie animale et d'écotoxicologie - LEAE
Université de Liège - ULg
Institut de Zoologie
22, Quai Van Beneden
4020 LIEGE

Responsable de l'unité de recherche :

Prof. Jean Pierre Thomé

Tel : 04 366.50.60

Fax : 04 366.51.47

E-mail : JP.Thome@ulg.ac.be

Orientation générale de l'unité de recherche :

- . Les activités d'enseignement relèvent de l'Écologie fondamentale, de l'écologie appliquée et de l'Écotoxicologie et sont assurées à la Faculté des Sciences et à la Faculté des Sciences Appliquées de l'Université de Liège et dans le cadre de 3^{ème} cycle inter universitaire en partenariat avec la FUL.
- . Les activités de recherche du LEAE concernent la recherche fondamentale et appliquée en écologie des eaux douces et principalement en écotoxicologie. Une partie importante de ces activités de recherche et développement est financée par les contrats extérieurs avec les Institutions publiques et avec le secteur privé.
- . Rôle d'expert auprès d'entreprises ou d'institutions publiques dans le domaine de l'écotoxicologie.

Orientation de la recherche menée en toxicologie industrielle et médecine du travail :

Utilisation de biomarqueurs d'exposition et d'effets pour évaluer l'impact à moyen et à long terme des xénobiotiques agissant comme dérégulateurs endocriniens (endocrine disruptors) : charge énergétique et bioénergétique (AEC), induction des monooxygénases hépatiques (ECOD, EROD, AHH, 16a hydroxylase, aldrine époxidase) à Cytochrome P450, altérations ultrastructurales au niveau du foie et des organes reproducteurs. Une partie de ces recherches menées en collaboration avec d'autres laboratoires universitaires a abouti au développement d'un modèle alternatif aux expérimentations *in vivo* pour évaluer les risques engendrés par les micropolluants organiques sur l'équilibre des écosystèmes et sur la santé humaine. Ces travaux ont permis d'évaluer les effets cytotoxiques de micropolluants réputés dangereux pour l'environnement, aboutissant à des altérations biochimiques et ultrastructurales principalement au niveau du foie et des gonades chez les organismes contaminés. Ces

effets toxiques ont été mis en évidence *in vivo* et *in vitro* en culture d'hépatocytes chez les mammifères, les oiseaux et les poissons.

Publications les plus importantes de l'unité de recherche en cette matière :

1. **Thomé J.P., Vandaele Y.** (1987). PCB trace enrichment from contaminated natural water at the sub ppt level on C18 microcartridges. *Intern. J. Environ. Anal. Chem.* , **29**, 95-103.
2. **Thomé J.P., Hugla J.L., Joiris C.** (1992) Transfert des PCBs vers la Mer du Nord : distribution dans les différents compartiments de l'écosystème. *Bull. Soc. R. Sc. Liège*, **61, 1-2**, 99-111.
3. **Thomé J.P., Roelandt L., Goffinet G., Stouvenakers N., Kremers P.** (1995) Cytotoxic effects of Aroclor 1254 on ultrastructure and biochemical parameters in cultured foetal rat hepatocytes. *Toxicology* , **98**, 83-94.
4. **Thomé J.P., Jeuniaux Ch., Welstrowski M.** (1997) (écrit sur invitation) Applications of chitosan for the elimination of organochlorine xenobiotics from waste water (Chapter XVIII) *in: « Applications of chitin and chitosan » (ed.: M.F.A. Goosen) Technomic Publishing Co., Inc. Lancaster, Pennsylvania USA. Pp.309-331.*
5. **Hugla J.L., Thomé J.P.** (1999) Effects of PCBs on liver ultrastructure, hepatic monooxygenases and reproduction success in the barbel (*Barbus barbus*). *Ecotox. Environ. Safety*, **42**, 265-273

Thèses réalisées dans le cadre de projets SSTC :

- . Accumulation des PCBs chez les oiseaux : incidence sur la reproduction et l'activité des enzymes microsomaux hépatiques chez une espèce modèle, la caille japonaise, *Coturnix coturnix japonica*.
Thèse défendue en 1993 par Nadine Stouvenakers
- . Dynamique de transfert des biphényles polychlorés (PCB) chez le barbeau (*Barbus barbus*) et analyse des risques écotoxicologiques pour les populations naturelles : incidence sur la reproduction et les fonctions hépatiques.
Thèse défendue en 1993 par Jean-Louis Hugla

Unité de Biologie cellulaire
Université catholique de Louvain -UCL
Bâtiment Carnoy
Place Croix du Sud, 5
1348 LOUVAIN-LA-NEUVE

Responsable de l'unité de recherche :

Prof. Philippe van den Bosch de Aguilar

Tel : 010 47.35.40 - 47.35.09

Fax : 010 47.35.15

E-mail : vdbosch@bani.ucl.ac.be

Orientation générale de l'unité de recherche :

Etude de la restauration des fonctions nerveuses après traumatisme, au cours de processus dégénératifs et du vieillissement. Etude de modèles animaux de dégénérescences nerveuses et de moyens de neuroprotection.

Orientation de la recherche menée en toxicologie industrielle et médecine du travail :

Etude de l'action de certains toxiques sur le parenchyme cérébral, par exemple l'aluminium.

Publications les plus importantes de l'unité de recherche en cette matière :

- 1. Struys-Ponsar C., Florence A., Hauthier A., Crichton R., van den Bosch De Aguilar Ph.** (1994) Ultrastructural changes in brain parenchyma during normal ageing and in animal models of ageing. Invited plenary lecture published in "Cell an Animal Models in Aging and Dementia Research". Hoyer, Müller & Plaschke (Eds.) *J. Neural Transm.* (suppl) **44**, 111-132.
- 2. Struys-Ponsar C., Kerkhofs A., Gauthier A., Soffie M., van den Bosch De Aguilar Ph.** (1997). Effects of aluminium exposure on behavioral parameters in the rat. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **56** (4), 643-648.
- 3. Struys-Ponsar C., Guillard O., van den Bosch De Aguilar Ph.** (2000) Effects of aluminium exposure on glutamate metabolism: A possible explanation for its toxicity. *Exp. Neurology*, **163**, 157-164.
- 4. Will B., Duconseille E., Cassel J.C., Knoops B., van den Bosch De Aguilar Ph., Woerly S.** (1997) Regeneration in brain and spinal cord. In "Cellular and molecular basis of regeneration: from invertebrates to humans". P. Ferreti and J. Geraudie (Eds) J. Wiley & Sons, LTD, 379-410.
- 5. Struys-Ponsar C., Guillard O., van den Bosch De Aguilar Ph.** (2000) Effects of aluminium on glutamate metabolism. A possible explanation for its toxicity in the aged rats and in an experimental model of aluminium overload. In "Trace elements in man and animals 10". Roussel et al. (Eds.), Kluwer Academic / Plenum Publs., 425-428.

Thèse défendue dans le cadre d'un projet SSTC :

- . Aluminium toxicity and brain aging: an experimental in vivo and in vitro study in the rat.
Thèse défendue en 1997 par Cécile Struys-Ponsar.

Personne de contact :

Dr Karel Van Damme

Tel : 016 40.72.74

Fax : 016 40.72.74

Orientation générale de l'unité de recherche :

La recherche épidémiologique en matière de santé au travail. Etude des aspects éthiques, sociaux et scientifiques des tests génétiques en matière de santé au travail.

Orientation de la recherche menée en toxicologie industrielle et médecine du travail :

- étude de la corrélation entre les facteurs environnementaux professionnels et la prévalence du cancer (hématolymphopoiétique),
- étude de l'association entre les anomalies sanguines chez des travailleurs exposés au benzène et les facteurs génétiques de susceptibilité,
- suivi et distribution d'information concernant la pertinence et la non pertinence de la susceptibilité génétique lors de l'établissement de normes pour le contrôle des risques.

Publications les plus importantes de l'unité de recherche en cette matière :

1. **Van Damme K. et Casteleyn L.** (1999) Questions socio-éthiques liées aux nouvelles approches de la santé au travail. *Medecine du Travail et Ergonomie*, **vol XXXVI, N°2.**
2. **Van Damme K. and Casteleyn L.** (1998) Ethical, social and scientific problems related to the genetic screening and genetic monitoring for workers in the context of a European approach to health and safety at work. *La Medicina del Lavoro*, **vol. 89, Supplemento 1**, 72 pag.
3. **Van Damme, K.** (1998) The European Union and the politics of chemical risk for workers' health. *The Politics of Chemical Risk, Scenarios for a Regulatory Future*. Kluwer Academic Publishers, pp.131-157.
4. **Van Damme K.** (1996) Benzene: Analysis of the use of leukocyte counts to detect effects in exposed workers. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, **vol 2/No3, Jul-Sept suppl**, S6-S9.
5. **Van Damme K, Casteleyn L, Heseltine E.** (1995) The carcinogenicity of man made mineral fibres, a workshop report to the attention of the European Commission Working Group on the Classification and Labelling of Dangerous Substances. March 1995.

PNEU-MONT
Cliniques universitaires de Mont-Godinnes - UCL
Service de Pneumologie
5530 Yvoir

WAB.study@pneu.ucl.ac.be

Responsable du Service :

Prof. Olivier Vandenplas

Tel: 081 42.33.51

Fax: 081 42.33.52

E-mail: olivier.vandenplas@pneu.ucl.ac.be

Orientation générale du Service :

Investigation clinique de l'asthme.

Orientation de la recherche menée en toxicologie industrielle et médecine du travail :

Investigation des différents aspects de l'asthme induit par l'environnement professionnel (épidémiologie, physiopathologie, prise en charge clinique, traitement & prévention)

Publications les plus importantes de l'unité de recherche en cette matière :

1. **Vandenplas O. et al.** (1995) Prevalence of occupational asthma due to latex among hospital personnell. *Am J Respir Crit Care Med* , **151**, 54-60.
2. **Vandenplas O et al.** (1995) Latex gloves with a lower protein content reduce bronchial reactions in subjects with occupational asthma due to latex. *Am J Respir Crit Care Med* , **151**, 887-91.
3. **Vandenplas O et al.** (1996) Increase in nonspecific bronchial hyperresponsiveness as an early marker of bronchial response to occupational agents during inhalation challenges. *Thorax* , **51**, 472-8.
4. **Vandenplas O et al.** (1999) Pulmonary effects of short-term exposure to low levels of toluene diisocyanate in asymptomatic subjects. *Eur Respir J* , **13**, 1144-50.
5. **Vandenplas O et al.** (2001) Occupational asthma in symptomatic workers exposed to natural rubber latex: evaluation of diagnostic procedures. *J Allergy Clin Immunol (In press)*

Arbeid- en Milieugezondheidskunde
Universiteit Gent – UG
Blok A, 2^e verdieping
De Pintelaan, 185
9000 Gent

Responsable de l'unité de recherche :

Prof. Michel Vanhoorne jusqu'au 1. 10. 01

Tel: 09/240.36.17
Fax: 09/240.51. 07
E-mail: Michel.Vanhoorne@rug.ac.be

Orientation générale de l'unité de recherche :

Etude des effets des facteurs exogènes sur la santé. Les méthodologies utilisées sont l'épidémiologie (avec une attention particulière pour la quantification de l'exposition) et l'évaluation des risques sur base des connaissances existantes.

Orientation de la recherche menée en toxicologie industrielle et médecine du travail :

Recherche des effets toxiques du disulfure du carbone. Allergie chez des boulangers. Champs électromagnétiques (GSM, haute tension).

Publications les plus importantes de l'unité de recherche en cette matière :

1. **Vandoorne M.** (1992) Epidemiological and Medico-Social Study of the Toxic Effects of Occupational Exposure to Carbon disulphide, Ph D Thesis, University of Gent, 1992.
2. **Vanhoorne M., Blancke V., De Bacquer D., Depoorter A.M., Bogaert M.** (1992) Use of Pharmaceuticals in Industrial Workers - Possible Implications for Epidemiological Studies. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **64**, **1**, 25-30.
3. **Apostoli P., Kiss Ph., Porrus S., Bonde J.P., Vanhoorne M.** (1998) Male reproductive toxicity of lead in animals and humans. *Occup. Environ. Med.*, **55**, 364-374.
4. **Kotseva K., Braeckman L., De Bacquer D., Bulat P., Vanhoorne M.** (2001) Cardiovascular Effects in Viscose Rayon Workers Exposed to Carbon Disulfide. *Int. J. Occup. Environ. Health*, **1**, 7-13.
5. **Tan X., Bi Y., Su Y., Li Y., He J., Yi P., Yan J., Wang C., Wang F., Vanhoorne M.** (2000) Carbon disulfide at a Chinese viscose factory and internal exposure assessment. *J. Environ. Monit.*, **2**, 666-669.

Stralingsbeschermingsonderzoek
SCK•CEN
Boeretang 200
2400 MOL

WWW.SCKCEN.be

Responsable de l'unité de recherche :

Dr Hans Vanmarcke

Tel: 014 33.28.29

Fax: 014 32.10.56

E-mail: hvanmarc@sckcen.be

Orientation générale de l'unité de recherche :

- étude du radon et de la radioactivité naturelle augmentée
- radiobiologie
- épidémiologie
- radioécologie
- évaluations radiobiologiques de sources solides et liquides d'irradiations ionisantes.

Orientation de la recherche menée en toxicologie industrielle et médecine du travail :

- . L'étude de la présence du radon et ses effets sur la santé au milieu d'habitation.
- . Détermination rétrospective des concentrations de radon dans le cadre d'études épidémiologiques dans les régions avec des concentrations de radon augmentées.
- . Inventarisation des lieux avec des concentrations de radionuclides naturelles augmentées dans le cadre d'activités industrielles (industrie de phosphate, ancienne industrie de radium,...).

Publications les plus importantes de l'unité de recherche en cette matière :

1. **Paridaens J., Vanmarcke H.** (1999) The Usability of Wood as a Volume Trap for the Purpose of Retrospective Radon Exposure Assessment. *Health Physics*, **76(6)**, 657-663.
2. **Paridaens J., Vanmarcke H., Jacobs K., Zunic Z.** (2000) Retrospective Radon Assessment by means of ^{210}Po Activity Measurements. *Applied Radiation and Isotopes*, **Vol. 53, Issue 1-2**, 361-364.
3. **Vanmarcke H., Paridaens J.** (2000) Radium Contamination Of The Banks Of A Small River Receiving The Liquid Effluents Of A Large Phosphate Plant. IRPA-10, Hiroshima, Japan, 14/5/2000-19/5/2000, **P4a-225**.

4. **Vanmarcke H., Eggermont G., Mol H.** (1999) .Hoofdstuk in het milieu- en natuurrapport Vlaanderen 1999, ISBN 90-5350-870-8, *Vlaamse Milieumaatschappij*, 135-149.
5. **Vanmarcke H., Eggermont G., Mol H.** (2000) Ioniserende straling, hoofdstuk 4.6 van het boek "MIRA-S 2000 : Milieu- en natuurrapport Vlaanderen : scenario's", **Vlaamse Milieumaatschappij**, ISBN 90-441-1048-9, 293-307.

Laboratorium voor Arbeidshygiëne & Toxicologie
Katholieke Universiteit Leuven - KULeuven
Kapucijnenvoer 35/5
3000 Leuven

<http://www.kuleuven.ac.be/med/cpg/avg.htm>

Responsable du laboratoire de recherche :

Prof. Hendrik Veulemans

Tel: 016 33.69.95

Fax: 016 33.69.97

Email: hendrik.veulemans@med.kuleuven.ac.be

Orientation générale du laboratoire de recherche :

Recherche concernant l'exposition aux substances volatiles organiques, essentiellement les solvants et monomères. La recherche se base sur le développement et l'application des techniques pour le monitoring biologique et de l'environnement et des études épidémiologiques des populations de travailleurs.

Orientation du laboratoire en matière de toxicologie industrielle et médecine du travail :

Les activités de l'unité visent spécifiquement l'étude des risques pour la santé chez des travailleurs.

Publications les plus importantes du laboratoire de recherche en cette matière :

1. **Veulemans H., Masschelein R. (1978)** Experimental human exposure to toluene. I. Factors influencing the individual respiratory uptake and elimination. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **42(2)**, 91-103.
2. **Veulemans H., Groeseneken D., Masschelein R., Van-Vlem E. (1987)** Field study of the urinary excretion of ethoxyacetic acid during repeated daily exposure to the ethyl ether of ethylene glycol and the ethyl ether of ethylene glycol acetate. *Scand. J. Work. Environ. Health*, **13(3)**, 239-42.
3. **Veulemans H., Groeseneken D., Masschelein R., Van-Vlem E. (1987)** Survey of ethylene glycol ether exposures in Belgian industries and workshops. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, **48(8)**, 671-6.
4. **Veulemans H., Steeno O., Masschelein R., Groeseneken D. (1993)** Exposure to ethylene glycol ethers and spermatogenic disorders in man: a case-control study. *Br. J. Ind. Med.*, **50(1)**, 71-8.
5. **Pauwels W., Veulemans H. (1998)** Comparison of ethylene, propylene and styrene 7,8-oxide in vitro adduct formation on N-terminal valine in human haemoglobin and on N-7-guanine in human DNA. *Mutat Res.*, **418(1)**, 21-33.

Thèses réalisées dans le cadre de projets SSTC :

- . Ontwikkeling en validatie van een analytische methode ter bepaling van styreen-7,8-oxide-addukten aan hemoglobine.
Thèse défendue en 1995 par Mario Severi
- . Adducts on haemoglobin and DNA by the epoxides of ethylene, propylene and styrene. Method development and the study of kinetic and metabolic parameters affecting the amount of adduct formed.
Thèse défendue en 1998 par Wim Pauwels.
- . Bepaling van het kankerrisico op de werkplaats. Ontwikkeling van een evaluatiemodel en toetsing in de praktijk.
Thèse en préparation : défense prévue en 2004 par Lode Goddereis.
- . Beroepsmatige blootstelling aan opioïde narcotische analgetica.
Thèse en préparation : défense prévue en 2005 par bNadine Van Nimmen

4. Les programmes de recherche SSTC

4.1. Introduction

A la fin des années 80, l'émergence de nouvelles technologies et leur impact sur le bien-être et la santé de la population bouleversaient à ce point le champ sociétal que de véritables questions à ce niveau nécessitaient de trouver réponse. S'il était indéniable que ces nouvelles technologies contribuaient de façon significative à l'amélioration des conditions de vie, il devenait apparent qu'elles engendraient également de nouveaux risques, souvent mal maîtrisés ou peu connus. Il s'avérait donc indispensable de s'attacher à la détermination de conditions d'exposition acceptable à ces nouveaux risques. D'une part, les normes fixées au niveau national ou international devaient s'adapter à l'accélération du progrès technologique et des procédés de fabrication. D'autre part, certains centres universitaires belges avaient contribué à l'échelle internationale et nationale au développement de nouvelles méthodes d'analyse physico-chimique, génétique et moléculaire dans le cadre de leurs programmes respectifs de recherche fondamentale concernant les mécanismes de toxicité cellulaire, le biomonitoring d'exposition et d'effets, ainsi que l'épidémiologie. L'expertise scientifique était donc potentiellement présente en Belgique pour permettre d'entamer une approche adéquate du risque lié à ces nouvelles technologies.

En 1990, les autorités nationales décidaient de mettre sur pied un vaste programme destiné à soutenir un effort de recherche scientifique dans ce domaine. Un axe important était consacré aux risques sanitaires liés aux conditions de travail et à l'environnement en général.

Outre les aspects scientifiques, cet effort avait également pour objet :

- de mieux coordonner les actions de recherche au niveau national,
- de permettre une meilleure intégration des chercheurs belges dans les programmes scientifiques internationaux (principalement européens),
- d'exploiter au mieux les bases de données existantes,
- de fournir l'information nécessaire aux instances nationales et régionales pour mener une politique efficace à cet égard, tout en contribuant également aux efforts internationaux.

A cette époque le Conseil des Ministres décidait la mise en œuvre, en concertation avec les Régions et Communautés, d'un programme d'impulsion spécifiquement consacré aux Risques pour la Santé. L'objet y était de fournir les bases scientifiques nécessaires à la mise en évidence des risques pour la santé et à leur évaluation la plus objective possible en vue d'actions de prévention. Les résultats de la recherche devaient servir à la préparation et la mise en œuvre de règlements ou de recommandations ainsi que d'une information adéquate des groupes d'individus concernés par ces risques. Le programme comportait deux volets consacrés aux risques pour la santé liés d'une part à l'alimentation et d'autre part au milieu de travail et à l'environnement.

A l'issue de ce premier programme, tenant compte de la répartition des compétences issue des accords de la Saint-Michel, le gouvernement national décide de reconduire un effort de recherche en matière de protection de la santé en focalisant les objectifs essentiellement sur la protection des travailleurs. Cet effort de recherche devait permettre de concilier au mieux les objectifs économiques et sociaux des entreprises, la sécurité et la santé sur les lieux du travail.

Il s'agissait donc de stimuler les chercheurs belges à mieux répondre aux demandes particulières du milieu du travail mais également à anticiper par leur expertise propre et leur connaissance du terrain, la recherche de solutions pour des situations à risque. Un aspect important de ce deuxième programme (1994-1998) consistait en la nécessité d'aborder ces questions par une approche multidisciplinaire relevant de compétences diverses, basée sur la collaboration d'équipes scientifiques mobilisées grâce

aux réseaux mis en place par l'initiative précédente. Afin de répondre au mieux aux besoins concrets des utilisateurs, l'ensemble des acteurs impliqués dans le processus de protection de la santé des travailleurs (partenaires sociaux siégeant aux comités de sécurité et hygiène des entreprises, médecins du travail, administrations de l'Emploi et du Travail, de la Santé publique, du Fonds des Maladies professionnelles) étaient associés à la gestion du programme par les Services de Programmation de la Politique scientifique (SPPS) actuellement dénommés (SSTC). Il était spécifiquement demandé aux scientifiques participant à ce programme de prendre en compte l'applicabilité pratique de leur recherche. Parmi les thèmes spécifiques retenus pour cette nouvelle initiative la problématique des expositions aux agents chimiques, aux bio-allergènes, aux radiations ionisantes ainsi qu'aux agents physiques constituait de nouveau un axe important de recherche.

A l'issue de ce deuxième programme, l'évaluation des résultats des recherches financées ainsi que le feed-back venant des utilisateurs confirmaient l'intérêt de la recherche. Celle-ci offrait de nombreuses opportunités de valorisation à transposer sur le milieu de travail. Aussi lors de la troisième phase du programme (1998-2000 et 1999-2003), l'accent était mis sur la nécessité de développer un effort de valorisation des résultats des recherches antérieures et de restitution auprès des utilisateurs. Dans le même ordre d'idée, l'attention des promoteurs des programmes de recherche était attirée sur la nécessité de transcrire le fruit des recherches en recommandations et si possible en normes qui seraient utiles au niveau national ou international pour baliser les actions de prévention primaire en matière de risques liés au milieu du travail. L'attention des promoteurs était également attirée sur l'importance à accorder aux aspects juridiques et éthiques liés à l'introduction de nouvelles méthodologies et des nouvelles techniques dans la sphère de la médecine du travail et de la prévention. A titre illustratif, citons l'exemple des questionnements issus de l'introduction potentielle des tests génétiques dans les pratiques de la médecine du travail et les importantes questions juridiques et éthiques que ces nouvelles perspectives ne manquent pas de susciter.

4.2. Risques pour la santé: volet environnement (1990-1994)

4.2.1 Contexte d'appel d'offre

Le programme avait pour but de :

1. stimuler l'étude scientifique des risques pour la santé liés à l'utilisation des technologies nouvelles et existantes, en particulier **dans la sphère professionnelle, ainsi qu'à l'environnement**,
2. fournir la base scientifique et logistique (instruments, données, etc.) nécessaire à la mise en évidence des **risques de santé** et à leur évaluation objective, en vue de la prévention primaire de ces risques,
3. initialiser la **préparation et la mise en oeuvre de règlements ou de recommandations** au niveau national et international (interdictions, fixation de normes, bonnes pratiques) et fournir une information adéquate aux individus concernés sur les risques pour la santé qu'ils encourent.

Les thématiques de recherche couvertes par ce programme étaient les suivantes:

- . la surveillance biologique des populations humaines,
- . les études de faisabilité relatives à l'élaboration et à l'amélioration des banques de données dans le domaine des risques de santé,

- . l'évaluation des risques particuliers affectant le système locomoteur dans le milieu de travail.

Un budget de 486.7 MBEF a été alloué à ce programme. 32 projets y ont été financés dont 17 en matière d'hygiène industrielle et de médecine du travail (budget 228.4 MBEF). 31 équipes ont participé à ces 17 projets dont 12 regroupées en 3 réseaux de plus de 2 équipes ($12/32 = 0.39$).

4.2.2. Comité de coordination

Le suivi d'un programme de recherche se fait à 2 niveaux :

- . gestion administrative des projets (gestion financière et modalités de réalisation des projets)
- . gestion scientifique des projets (suivi des projets, concertation avec les utilisateurs et valorisation des résultats).

La gestion se fait en partenariat avec différents niveaux de pouvoir dont les instances publiques directement concernées par les problématiques abordées.

Le rôle du Comité est de :

- . se prononcer sur l'orientation et les objectifs du programme;
- . fournir un avis consultatif lors de la sélection des projets qui ont préalablement fait l'objet d'une évaluation scientifique par des experts étrangers reconnus par la Communauté scientifique du domaine concerné;
- . encourager l'interface chercheur-décideur. Se faire le relais d'information en vue d'une transposition des résultats de recherche.

Le comité d'accompagnement de ce programme était composé des: SSTC, Santé publique, Communauté française, Communauté flamande, Région wallonne, Agriculture, ICAN, CRIOC, ABD, BBL, Inter-Envir. Wall., FIA, FEDIS, AGRIV, UNAL, Emploi et travail, FGTB-CSC, FEB, IBGE, et MINA-raad.

4.2.3. Projets de recherche

**Evaluation du niveau d'exposition et des effets génotoxiques liés aux hydrocarbures
aromatiques polycycliques (HAP) et au styrène en milieu professionnel**

HH/01/044

Budget : 22.7 MFB

Durée : 4 ans

Promoteurs :

Prof. M. Kirsch-Volders [coordinateur]

Vrije Universiteit Brussel,
Laboratorium voor Cellulaire Genetica
Pleinlaan 2
1050 BRUSSEL

Tel: + 32 2 629 34 23

Fax: + 32 26 29 27 59

E-mail: mkirschv@vub.ac.be

Prof. R. Lauwerys

Université Catholique de Louvain,
Unité de Toxicologie Industrielle et Médecine du Travail, Faculté de Médecine
Clos Chapelle-aux-Champs 30-54
1200 BRUXELLES

Tel: + 32 2 764 33 60

Fax: + 32 2 764 33 62

E-mail: Lauwerys@toxi.ucl.ac.be

Prof. H. Veulemans

Katholieke Universiteit Leuven,
Faculté Geneeskunde - Afdeling Arbeids- en Verzekeringsgeneeskunde
Kapucijnenvoer 35/5
3000 LEUVEN

Tel: + 32 16 33 69 95

Fax: + 32 16 33 69 97

E-mail: Hendrik.Veulemans@med.kuleuven.ac.be

Dr. Th. Lakhnisky

Institut scientifique de la Santé Publique,
Division de Toxicologie

Rue J. Wytsman 16
1050 BRUXELLES

Tel: +32 2 642 51 04
Fax: +32 2 642 52 24
E-mail: t.lakhanisky@iph.fgov.be

Objectifs :

Le projet avait comme objectif la comparaison des différents paramètres d'exposition (mesures sur le lieu du travail, échantillons de sang et d'urine, adduits à l'hémoglobine et à l'ADN) avec les lésions génétiques déterminées dans des populations exposées à deux mutagènes-cancérogènes connus (HAP et styrène) avec comme but une proposition éventuelle de norme pour laquelle le paramètre le plus sensible pourrait servir comme mesure de risque de cancer.

Méthodologie générale :

Le but étant le développement de méthodes sensibles pour la détection des effets génotoxiques, trois méthodes différentes ont été comparées pour la détection des cassures ADN simple brins (SS) dans les lymphocytes humains : l'émulsion alcaline (AE), le nick translation (NT), et l'électrophorèse en gel pour cellules individuelles (*single cell gel electrophoresis* = SCGE). Les différentes méthodes ont été évaluées en parallèle afin d'estimer leur pouvoir de détection des effets génotoxiques du sulphonate d'éthylméthane (EMS) et du diol-époxyde de benzoapyrène (B(a)PDE).

La méthode d'estimation des adduits styrène à l'hémoglobine était basée sur la méthode de Törnqvist *et al.* (1986, *Anal. Biochem.*, 154 : 255-266). Du fait qu'un étalonnage absolu était impossible avec le GC-MS un standard interne (l'hémoglobine alkylée par l'oxyde de styrène deutérée) fut utilisé. Les adduits à l'hémoglobine furent mesurés chez 52 travailleurs employés dans une industrie traitant des résines de polyester de styrène renforcées de fibres de verre. Afin de permettre une analyse GC-MS des adduits à l'ADN (essentiellement les adduits N-7 du 7,8-oxyde de styrène à la guanine) les adduits ont dû être purifiés. Dans une étude épidémiologique, 52 travailleurs (exposés au styrène, travaillant dans différentes équipes et sur différents sites de production) furent suivis 4 fois au cours de 4 semaines consécutives (échantillons d'air, d'urine et de sang).

Lors d'une étude épidémiologique, 200 travailleurs exposés professionnellement aux HAP, furent étudiés. Chaque travailleur était invité à répondre à un questionnaire, furent soumis à des prises d'échantillons d'air et des analyses de sang et d'urine. 15 et 20 paramètres furent respectivement analysés dans le sang et les urines. Dans les échantillons d'air, 13 HAP furent dosés. Pour l'analyse des paramètres génétiques, 103 travailleurs furent sélectionnés dont 49 exposés et 54 contrôles. Les anomalies génétiques suivantes furent analysées : échanges entre chromatides soeurs ou SCE, cellules à haute fréquence d'échanges ou HFC, et les micronoyaux ou MN.

Principaux résultats :

La comparaison des différents tests appliqués pour les cassures ADN simple brins ont démontré que le SCGE est plus sensible que AE ou NT. Cette méthode est simple, rapide, basée sur une approche cellule par cellule et applicable à plusieurs échantillons par jour. Pour les HAP ainsi que pour le styrène, les expositions externes furent comparées avec les indicateurs biologiques d'exposition, avec les adduits à l'hémoglobine et/ou à l'ADN et avec les biomarqueurs cytogénétiques (SCE, HCF, et MN). A la fin du projet, les laboratoires participants eurent à leur disposition des méthodes bien validées pour appliquer le biomonitoring à tous les niveaux d'exposition et ce, pour un large spectre de cancérogènes. Des normes pour le monitoring biologique des travailleurs exposés aux HAP ont pu être proposées.

Sur base des comparaisons et de corrélations entre les paramètres physiologiques et génétiques, il fut conclu que :

- . l'hydroxypyrene dans les urines est une très bonne mesure de l'exposition aux HAP;
- . les aberrations cytogénétiques sont corrélées de manière significative avec les dosages d'hydroxypyrene mais pas avec les adduits B(a)PDE à l'hémoglobine;
- . que l'HFC semble être la mesure la plus sensible pour l'exposition interne aux HAP.

La détection des adduits styrène à l'hémoglobine fut développée et appliquée chez l'Homme. La détection des adduits à l'ADN fut validée sur des échantillons humains. L'exposition professionnelle au styrène était très faible et n'a induit aucune augmentation significative des biomarqueurs cytogénétiques. Néanmoins SCE semble être un biomarqueur très sensible puisque l'effet du tabagisme a pu être démontré.

Publications les plus importantes :

1. **Dell'Omo, M., and Lauwerys, R.R.** (1993) Adducts to macromolecules in the biological monitoring of workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Crit. Rev. Toxicol.*, **23**, 111-126.
2. **Ferreira, Jr. M., Buchet, J.P., Burrion, J.P., Moro, J., Cupers, L., Delavignette, J.F., Jacques, J., and Lauwerys, R.** (1994) Determinants of urinary thioethers, D-glucaric acid and mutagenicity after exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons assessed by air monitoring and measurement of 1-hydroxypyrene in urine : a cross sectional study in workers of coke and graphite electrode producing plants. *Int. Arch. Occup. Env. Health*, **65**, 329-338.
3. **Severi, M., Pauwels, W., Van Hummelen, P., Roosels, D., Kirsch-Volders, M., and Veulemans, H.** (1994) Urinary mandelic acid and haemoglobin adducts in fiberglass-reinforced workers exposed to styrene. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, **20**, 387-394.
4. **Van Hummelen, P., Gennart, J.P., Buchet, J.P., Lauwerys, R. , and Kirsch-Volders, M.** (1993) Biological markers in PAH exposed workers and controls. *Mutation Research*, **300**, 231-239.
5. **Van Hummelen, P., Severi, M., Pauwels, W., Roosels, D., Veulemans, H., and Kirsch-Volders, M.** (1994) Cytogenetic analysis of lymphocytes from Fiberglass-Reinforced workers occupationally exposed to styrene. *Mutation Research*, **310**, 157-165.

Développement d'un détecteur portable du radon

HH/02/030

Budget : 4 MFB

Durée : 4 ans

Promoteurs :

Prof. A. Poffijn (coordinateur)
Universiteit Gent
Vakgroep Subatomaire en Stralingsfysica
Proeftuinstraat 86
9000 GENT

Tel: + 32 9 264 65 40
Fax: + 32 9 264 66 99
E-mail: Andre.Poffijn@rug.ac.be

Prof. H. Vanmarcke
Centre d'études nucléaires –CEN/SCK-
Onderzoekseenheid Stralingsbescherming
Boeretang 200
2400 MOL

Tel: + 32 14 33 28 29
Fax: + 32 14 32 10 56
E-mail: hvanmarc@sckcen.be

Objectif :

Développement d'un détecteur portable du radon permettant la mesure d'une concentration de radon de 50 Bq/m (valeur moyenne dans les bâtiments belges) avec une précision de 20% pour une période de 160 heures (1 mois de travail). Le même détecteur doit servir dans l'habitat. Le temps d'exposition minimal est d'une semaine.

Le nouveau détecteur doit permettre d'identifier plus simplement les habitats à haute concentration de radon en vue du développement d'une politique d'assainissement. Il doit également constituer un instrument adéquat pour les études épidémiologiques chez les travailleurs et la population exposée.

Méthodologie générale :

En début de projet, la nitrocellulose a été sélectionnée comme matériau détecteur, mais dans l'intervalle, le CR-39 a été mis sur le marché. Ce dernier possédant un background plus faible, le projet a été étendu à ce matériau. Le compteur en polycarbonate a été utilisé comme référence.

Principaux résultats :

Le rendement du détecteur personnel du radon en CR-39 s'est révélé le meilleur. Dans une première phase du projet, les détecteurs ont été analysés manuellement, ce qui représentait une charge de travail équivalente à 1 heure par détecteur. Un système de traitement d'images a ensuite été utilisé afin de permettre une réduction du temps d'analyse à une quinzaine de minutes par détecteur.

Finalement le CR-39 a été choisi comme matériel détecteur pour le détecteur portable, eu égard à sa plus grande sensibilité et à son background plus faible. L'analyse des détecteurs s'est fait par un système de traitement d'images semi-automatique. Malgré les faibles dimensions de la chambre de diffusion, une efficacité de 1.43 ± 0.15 coups $\text{cm}^{-2}\text{kBq}^{-1}\text{m}^3\text{h}^{-1}$ a été obtenue, ce qui est trois fois plus sensible que le détecteur Karlsruhe souvent utilisé. Par conséquent, une concentration de radon de 200 Bq/m^3 pendant une période de 170 heures (un mois d'exposition) pourrait être mesurée avec une précision de 20%.

Moyennant quelques investissements (achat du système de traitement d'images, couper les plaques de CR-39 dans les détecteurs au laser) et une étude supplémentaire du traitement du matériel CR-39, la limite de détection pourrait être réduite à environ 50 Bq/m^3 pour une période de 170 heures.

Publication et présentation les plus importantes:

1. **Poffijn A., Uyttenhove J., Drouget B., Tondeur F.** (1991) The radon problem in schools and public buildings. Proceedings Fifth International Symposium on the Natural Radiation Environment, NRE-V CEC-DOE-IAEA, Salzburg, Austria, 1991.
2. **Oberstedt S., Vanmarcke H.** (1994) Recent investigations on indoor radon at SCK-CEN, Mol. *Annals of the Belgian Association for Radiation Protection*, **Vol. 19, n° 1-2.**

Etude des lésions induites par les rayonnements ionisants dans des populations exposées au moyen de la technique du micronoyau sur lymphocytes périphériques

HH/02/036

Budget : 8.1 MFB

Durée : 4 ans

Promoteur :

Prof. H. Thierens

Universiteit Gent

Faculteit Geneeskunde

Vakgroep Fysica : Biomedische Wetenschappen & Radioprotectie

Proeftuinstraat 86

9000 GENT

Tel: 09/264.66.43

Fax: 09/264.66.99

E-mail: hubert.thierens@rug.ac.be

Objectif :

Les données épidémiologiques indiquent que l'exposition aux rayonnements ionisants comporte un risque de cancérogenèse. Une évaluation individuelle de ce risque est importante pour les populations exposées à ces rayonnements, y compris les travailleurs professionnellement exposés. Dans le cadre de ce projet, un screening systématique de sous-populations de travailleurs a été réalisé à l'aide d'un indicateur biologique des effets clastogènes encourus (le taux de micronoyaux dans les lymphocytes circulants après stimulation avec un mitogène). L'automatisation du scorage microscopique des micronoyaux a été réalisée par analyse d'image informatisée. Outre un outil de screening de grande précision statistique, ce test a également permis l'évaluation des dommages d'irradiation subis par un individu ou une population accidentellement exposée.

Méthodologie générale :

La **technique du micronoyau avec blocage de la cytokinèse** (cytokinesis-block micronucleus test, CBMN) permet une évaluation de la capacité de mesurer tant la capacité à produire des micronoyaux que le pouvoir cytotoxique (mort et ralentissement du cycle cellulaire) d'un agent. Après l'optimisation de la technique qui a porté sur la durée de culture, la méthode de fixation et de coloration, un protocole compatible avec les méthodes manuelle et automatique a été élaboré. Pour tous les échantillons sanguins (lymphocytes périphériques ou PBL) 1000 cellules binucléées ont été évaluées. **L'automatisation** du scorage des micronoyaux a permis l'analyse des dommages génétiques induits par le rayonnement chez un grand nombre d'individus et amélioré l'objectivité des résultats. Le système d'analyse d'image Discovery a été utilisé pour réaliser l'automatisation de cette analyse. La validation

des résultats de micronoyaux a été réalisée à l'aide du comptage des **aberrations chromosomiques** dicentriques sur des préparations de métaphases. La réalisation du scorage des aberrations chromosomiques a été facilitée par l'utilisation de la technique de C-banding. La détection de métaphases sur les préparations a été réalisée à l'aide d'un système automatisé (Metafer de Metasystems). Pour chaque échantillon sanguin, 100 à 120 métaphases ont été évaluées. Les populations étudiées étaient des patients subissant une radiothérapie (dose tumorale totale de 45 Gy fractionnée en doses quotidiennes de 1.8 Gy), un groupe de travailleurs professionnellement exposés aux radiations ionisantes ainsi qu'une population contrôle.

Résultats principaux :

L'évaluation de la **valeur de la technique MN en tant qu'indicateur de dommage radio-induit** a été réalisée d'une part au cours d'une étude dose-réponse *in vitro* qui a montré que le taux de MN est un indicateur biologique fiable de dommage radio-induit, et d'autre part par la comparaison des taux de MN et d'aberrations chromosomiques chez les patients de radiothérapie. Le taux de chromosomes dicentriques est en effet toujours considéré comme le meilleur indicateur fiable de lésions radio-induites. Cette analyse a montré une corrélation pratiquement linéaire entre le taux de MN et la dose corps total. Cette corrélation parallèle à l'évolution du taux d'aberrations dicentriques confirme l'intérêt et la validité de la technique du MN comme indicateur biologique de dommage radio-induit. Une analyse de la variation interindividuelle *in vitro* et *in vivo* pour les taux de lymphocytes périphériques et de MN a montré que le test MN ne peut pas être utilisé comme indicateur global de radiosensibilité. D'autres expériences *in vitro* ont montré un taux de MN cinq fois supérieures à faibles doses comparativement au contrôle, ce qui confirme que la technique du MN est donc bien utilisable pour l'identification d'individus présentant une radiosensibilité anormalement accrue.

Dans l'**étude de biomonitoring**, la corrélation entre l'âge, la dose d'irradiation, les habitudes tabagiques et le taux de MN a été étudiée. On peut notamment conclure de ces études que le taux de MN augmente de 0.32 MN par 1000 cellules binucléées par année d'âge.

Publications les plus importantes :

1. **Thierens H. Vral A. en De Ridder L.** (1991) Biological dosimetry with the micronucleus assay for lymphocytes: interindividual differences in dose-response. *Health Phys.*, **61**, 623-630
2. **Vral A., Thierens H. en De Ridder L.** (1992) Study of dose rate and split dose effects on the *in vitro* micronucleus yield in human lymphocytes exposed to X-rays. *Int. J. Radiat. Biol.*, **61**, 777-784 (1992)
3. **Verhaegen F., Vral A., Seuntjens J., Schipper N.W., De Ridder L. en Thierens H.** (1994) Scoring of radiation-induced micronuclei in cytokinesis-blocked human lymphocytes by automated image analysis. *Cytometry*, **17**, 119-127.
4. **Thierens H., Vral A., van Eijkeren M., Speleman F. en De Ridder L.** (1995) Micronucleus induction in peripheral blood lymphocytes of patients under radiotherapy treatment for cervical cancer or Hodgkin's disease. *Int. J. Radiat. Biol.*, **67**, 529-539.
5. **Thierens H., Vral A. en De Ridder L.** (1996) A cytogenetic study of radiological workers : effect of age, smoking and radiation burden on the micronucleus frequency. *Mutation Research*, **360**, 75-82.

Evaluation des risques pour la santé liés aux facteurs chimiques dans l'industrie textile, en particulier dans les départements de teinturerie, d'imprimerie et de finition

HH/02/040

Budget : 9 MBEF

Durée : 4 ans

Promoteur :

Prof. M. Vanhoorne

Universiteit Gent

Afdeling Arbeid, Verzekerings- en Milieugezondheidkunde

Vakgroep Maatschappelijke Gezondheidszorg

UZ Blok A, 2e verdiep

9000 GENT

Tel: + 32 9 240 36 91

Fax: + 32 9 240 49 94

E-mail: Michel.Vanhoorne@rug.ac.be

Objectifs :

- . réaliser un inventaire des expositions chimiques de certains départements d'usines textiles
- . évaluer (à partir de la littérature) les risques sanitaires de ces expositions
- . proposer des mesures préventives

Méthodologie générale :

Après un inventaire des expositions chimiques et l'étude des procédés de production, une évaluation des risques sanitaires à partir de la littérature a fourni une première indication relative à l'exposition et aux risques encourus dans l'industrie du textile. Après une sélection des substances pertinentes (risques respiratoires) et le développement des techniques de mesure pour les substances sélectionnées, on a pu proposer de mesurer ces composés dans les usines participantes. L'objectif des dosages était principalement de vérifier si on ne s'écartait pas des normes d'exposition (TLV). Des mesures ont été faites pendant toute une semaine de travail dans les deux usines pilotes, alors que des mesures uniques ont été réalisées dans les 21 autres usines.

Afin de contrôler l'état de santé des travailleurs, quelques paramètres sanitaires tels un examen spirométrique et un questionnaire respiratoire ont été enregistrés. Dans une étude longitudinale, les personnes exposées ont été vues 3 fois en quatre années, les personnes non-exposées 2 fois. Seuls les travailleurs ayant complètement rempli le questionnaire ont été pris en considération.

Principaux résultats :

Dans une des usines pilotes, seule la TLV du peroxyde d'hydrogène (1 ppm) était dépassée, dans l'autre usine pilote plusieurs concentrations élevées de composés aromatiques et d'hydrocarbures ont été notées (toutefois inférieures à la TLV). Dans les autres usines (21) les concentrations des acides acétique et formique étaient à plusieurs occasions plus élevées que 1/10 de la TLV, parfois même plus élevées que la TLV (mesures probablement réalisées dans des conditions de pointe). Pour les alcools, la concentration mesurée d'isopropanol était à une seule occasion plus élevée que le TLV. Pour les aldéhydes formique et acétique, les TLV étaient dépassées à 3 occasions et la concentration de peroxyde d'hydrogène était plus élevée que 1/10 de la TLV. Dans un des cas, cette concentration dépassait la TLV. Dans l'étude transversale une différence statistiquement significative entre les personnes exposées et non-exposées a été trouvée pour ce qui concerne les plaintes médicales (dyspnée, respiration sifflante ou oppression, asthme déjà diagnostiqué). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les personnes exposées et non-exposées pour ce qui concernait la bronchite chronique, sentiment d'oppression au repos, dyspnée d'effort et nocturne, rhume des foins, affections pulmonaires, infections aiguës des voies respiratoires. Statistiquement, les personnes exposées avaient souffert de cardiopathies et de sinusites plus souvent que les contrôles. Pendant l'étude longitudinale, l'évolution de certaines plaintes a été étudiée, mais une diminution ou une augmentation n'a pu être expliquée en se basant sur l'information disponible.

Les personnes exposées signalaient donc plus souvent que les personnes non-exposées certaines plaintes. Les troubles liés à une irritation n'ont pas été investigués, malgré l'intérêt que cela avait pu représenter. Les résultats des examens spirométriques n'ont pu être utilisés en raison de difficultés techniques (mauvaise calibration du spiromètre).

Etude de l'incidence du cancer chez les travailleurs de l'industrie chimique et pétrochimique

HH/06/038

Budget : 6.7 MBEF

Durée : 4 ans

Promoteur :

Dr. K. Van Damme

Universitaire instelling Antwerpen
Epidemiologie en sociale geneeskunde
Universiteitsplein 1
2610 WILRIJK

Tel: + 32 16 65 66 50 of + 32 16 40 72 74

Fax: + 32 16 65 08 25

E-mail: Karel.Vandamme@med.kuleuven.ac.be

Objectifs :

- développer une méthode épidémiologique afin d'étudier les causes professionnelles de cancer dans une situation d'exposition multiple dans un pays où l'information sur les chiffres de référence pour le cancer est incomplète,
- étudier l'effet d'une concentration faible en benzène sur l'hémogramme périphérique, afin de contribuer à la recherche d'indicateurs précoces de risque de cancer héмато-lymphopoiétique.

Méthodologie générale :

Une cohorte de 6 603 employés masculins (de l'industrie (péto)chimique) avec un total de 66 868 observations (période d'observation 1968-1987) ont été rassemblés pour une étude de l'incidence de cancer. Afin d'estimer le nombre de cas de cancer dans la population étudiée, le registre danois du cancer a été utilisé.

Pour l'étude concernant l'exposition au benzène, des dossiers de médecine du travail ont été consultés. Les personnes examinées ont été réparties en trois groupes selon le degré d'exposition au benzène: un premier groupe (2 589 individus) n'était soumis à aucune exposition, le deuxième (484 individus) était moyennement exposé, et le troisième groupe (148 individus) se caractérisait par une exposition élevée. Des comparaisons ont alors été faites sur base des dossiers de médecine du travail (notamment sur base des résultats aux analyses de sang).

Principaux résultats:

63 cas de cancer ont été constatés dans toute la population étudiée (6 603 personnes) (=0.95%), avec une augmentation significative de l'incidence de la maladie de Hodgkin et une augmentation non-significative de l'incidence des cancers de l'estomac, du pancréas, et des sarcomes des tissus mous.

Cette étude a aussi montré qu'il était important d'étudier la mortalité du cancer ainsi que l'incidence du cancer, et qu'il était possible de faire des recherches épidémiologiques rétrospectives en s'appuyant sur les données de la médecine du travail n'ayant pas été collectées à cette intention.

Dans les populations exposées au benzène, des valeurs significativement diminuées pour les leucocytes (comparé à la population de référence) ont été notées. Une relation dose-effet a été constatée pour l'exposition au benzène (plus grande diminution des leucocytes dans le groupe avec la plus forte exposition au benzène). Contrairement à ce que l'on pensait avant ce projet, des niveaux d'exposition au benzène en deçà de 10 ppm (et même environ 1 ppm) peuvent provoquer des altérations de l'hématogramme périphérique et par conséquent des effets sur la santé. L'analyse des résultats des prises de sang a montré que le benzène peut provoquer une neutropénie absolue (diminution principalement des granulocytes neutrophiles) ainsi qu'une lymphocytose absolue (nombre de lymphocytes dans le sang augmenté). Cette étude a montré que la lymphocytose rapportée par d'autres auteurs est une lymphocytose absolue et non pas relative. Les valeurs réduites pour les leucocytes étaient l'expression d'une granulopénie. Par conséquent, pour le suivi médical des travailleurs exposés au benzène, il n'est pas suffisant de connaître le nombre de leucocytes, mais il est nécessaire de réaliser une formule sanguine différenciée.

Publications et communications les plus importantes :

1. **Van Damme K.** (1998) Blootstellingslimietwaarden voor scheikundige stoffen op de arbeidsplaats: van wetenschap naar wetgeving, *Problemen van arbeidsgeneeskunde*, **33**, 201-216.
2. **Van Damme K.** (1996) Benzene: Analysis of the Use of Leucocyte Counts to Detect Effects in Exposed Workers. *Int J Occup Environ Health*, **vol 2/No3, S6-S9**,
3. **Van Damme K, Chellini E, Cramm M, Seniori-Costantini A, Casteleyn L, Paci E** Cancer incidence among employees in four chemical and petrochemical industries in Belgium. *Submitted*.
4. **Van Damme, K., Casteleyn L, Van der Auwera, J.Cl., Chellini E., Huici A.** The influence of low level exposure to benzene on white blood cell counts. Extended abstract- Proceedings of the 9th international symposium on epidemiology in occupational health, September 23-25, 1992 Cincinnati, Ohio, DHHS (NIOSH) Publication No 94-112.
5. **Van Damme K., Van der Auwera J.Cl., Cramm M., Casteleyn L.** (1991) Bloedbeeldwijzigingen bij blootstelling aan lage concentraties benzeen: een epidemiologisch onderzoek. *Problemen van arbeidsgeneeskunde*, V.W.V.A., 195-205.

Prévalence de l'asthme bronchique et facteurs de risque chez des jeunes adultes en région Flamande

EC Respiratory Health Survey

HH/06/043

Budget : 11.9 MBEF

Durée : 4 ans

Promoteur :

Prof. Dr. P. Vermeire

Universitaire Instelling Antwerpen
Faculteit Geneeskunde
Afdeling Pneumologie
Universiteitsplein, 1
2610 ANTWERPEN

Tel : + 32 3 820 25 91

Fax : + 32 3 820 25 90

Email : paul.vermeire@ua.ac.be

Objectifs :

- . étude comparative des prévalences de l'asthme, de symptômes asthmatiformes, d'allergie et d'hyperréactivité bronchique dans 30 centres urbains situés dans ou hors communauté européenne ;
- . analyse des différences d'exposition à des facteurs de risque connus ou suspectés comme tels, de leur association potentielle avec l'asthme et de leur impact possible sur les différences de prévalence ;
- . évaluation des différentes approches thérapeutiques de l'asthme. Le groupe examiné dans cette étude était constitué de jeunes adultes des 2 sexes, âgés de 20 à 44 ans.

Méthodologie générale :

Un *questionnaire restreint* portant sur les symptômes d'asthme a été complété par 10 031 personnes issues du centre d'Anvers (CA) et du sud d'Anvers (ZA). Un *questionnaire détaillé* a été complété par 1 283 personnes de ces 2 secteurs. Un certain nombre d'analyses complémentaires a également été effectué (test épicutané pour 11 allergènes, prélèvement sanguin pour la détermination des IgE et RAST, épreuves fonctionnelles respiratoires et test de provocation à la méthacholine, mesure des allergènes type "poussières des maisons", examen des troubles du sommeil chez des sujets sélectionnés.

Principaux résultats :

Le questionnaire restreint a mis en évidence près de 2 fois plus de plaintes émanant de la zone CA que des 13 communes formant la zone ZA. Dans la zone centrale d'Anvers, les plaintes n'étaient pas plus fréquentes chez les jeunes immigrés turcs que chez les belges. Toutefois, il y avait de nettes différences liées au sexe. Les femmes turques se plaignaient davantage de problèmes respiratoires que les autres, plus encore celles ayant séjourné plus de 18 ans dans notre pays.

Le questionnaire a montré la même différence d'occurrence des symptômes d'asthme entre les secteurs CA et ZA. Il a également démontré que l'asthme se présentait, en moyenne, sous des formes plus sévères dans la zone CA. En effet, les habitants du CA semblaient soumis à un plus grand nombre de facteurs de risque, tant sur le plan personnel (asthme présent dans la famille, tabagisme de la mère pendant la grossesse ou l'enfance, tabagisme présent ou passé) qu'au niveau de l'habitat et de l'environnement de travail (maison ou appartement anciens, habitation humide, absence de chauffage central ou d'isolation). La survenue récente de crises d'asthme était 6 fois supérieure lorsqu'il y avait des cas d'asthme signalés dans la famille proche. Cette prévalence était d'autant plus vraie qu'il était rapporté des tâches de moisissure sur les murs de l'habitation. Après correction pour le tabagisme, la présence d'asthme dans la famille et la survenue d'infections respiratoires avant l'âge de 5 ans sont apparus comme étant des facteurs significatifs (et indépendants) de risque pour l'asthme. Le nombre de personnes présentant de l'atopie (au moins une réaction allergique) était équivalent dans les deux secteurs CA et ZA, et ceci pour pratiquement tous les allergènes hormis les acariens des maisons. En effet, plus de personnes semblaient être allergiques à cet allergène en CA qu'en ZA. Les facteurs de risque relevés étaient alors le sexe, la survenue d'asthme dans la famille et les habitudes tabagiques des parents pendant l'enfance. Pour ce qui concerne les IgE totales, il n'y avait pas de différence significative entre CA et ZA. Les seules différences notables étaient pour les IgE antiacariens et ce uniquement chez les sujets de sexe masculin.

La valeur moyenne du volume expiratoire en une seconde (VEMS) (fonction pulmonaire et provocation à la méthacholine) était significativement plus faible chez les citadins examinés. Parmi ceux-ci, il y avait davantage de personnes présentant de l'hyperréactivité bronchique.

Au niveau du CA, il y avait en moyenne, moins d'acariens mesurés que dans le ZA. Toutefois, les personnes sélectionnées pour ces mesures n'étaient peut-être pas représentatives de l'ensemble du groupe.

L'étude des troubles du sommeil n'a pas rapporté de différences entre CA et ZA.

Remarque :

Les résultats de cette étude se sont révélés étonnants (cités dans 23 articles publiés dans des journaux 'peer-reviewed'). Il était constaté de grandes différences entre les centres urbains étudiés parallèlement à de claires différences pour l'allergie et l'hypersensibilité bronchique. Aucune explication n'ayant pu être donnée à ces différences, une étude de suivi du ECRHS a été reconduite en 2000. 20 des 44 centres précédemment étudiés se sont prêtés à cette étude dont Anvers. 1 200 participants de la première étude ont accepté de se soumettre à ce nouvel examen. Parallèlement, des mesures comparées de la pollution atmosphérique, des allergènes aux acariens et du taux de NO₂ à l'intérieur de la maison seront réalisées.

Publications les plus importantes :

1. **Wieringa M., Weyler J., Vermeire P.** (1996) Absence of association between respiratory symptoms in young adults and use of gas stoves in Belgium. *Lancet*, **347**, 1490-1 (Letter)
2. **Wieringa M.H., Weyler J.J., Van Bastelaer F.J., Nelen V.J., Van Sprundel M.P., Vermeire P.A.** (1997) Higher asthma occurrence in an urban than a suburban area: role of house dust mite skin allergy. *Eur. Respir. J.*, **10**, 1460-66.

3. **Wieringa M.H., Weyler J.J., Nelen V.J., Van Hoof K.J., Van Bastelaer F.J., Van Sprundel M.P., Vermeire P.A.** (1998) Prevalence of respiratory symptoms: marked differences within a small geographical area. *Int. J. Epid.*, **27**, 6630-35.
4. **Wieringa M.** (2001) Respiratory symptoms and asthma in the Province of Antwerp. Study of the occurrence of respiratory symptoms and asthma within a wide age-range in a small geographical area. PhD Thesis, Antwerpen 2001.
5. **Wieringa M., Vermeire P., Van Bever H., Nelen V., Weyler J.** Asthma symptoms in subjects aged 5-75 years in an urban and suburban area. *Eur. Respir. J.* (*in press*)

La toxicité de l'aluminium : mythe ou réalité ?

HH/10/005

Budget : 16.2 MBEF

Durée : 4 ans

Promoteurs :

Prof. R. R. Crichton (coordinateur)
Université Catholique de Louvain
Unité de Biochimie
Bâtiment Lavoisier
Place Louis Pasteur 1
1348 LOUVAIN-LA-NEUVE

Tel: + 32 10 47 27 94

Fax: + 32 10 47 27 96

E-mail: crichton@bioc.ucl.ac.be

Prof. Ph. van den Bosch De Aguilar
Université Catholique de Louvain
Unité Biologie Cellulaire
Bâtiment Carnoy
Place Croix du Sud 5
1348 LOUVAIN-LA-NEUVE

Tel: + 32 10 47 35 40

Fax: + 32 010 47 35 15

E-mail: ydbosch@bani.ucl.ac.be

Objectifs:

Le programme de recherche visait à définir et à évaluer les risques que l'aluminium représente pour l'homéostasie de l'organisme et pour la santé. Il est réalisé par l'induction d'une surcharge chez l'animal par administration "per os" de citrate d'aluminium, associée ou non à une carence en fer (modèle de la surcharge alimentaire), et/ou à une néphrectomie (modèle de la dialyse), par administration par injection intrapéritonéale du gluconate d'aluminium ou par application sur les voies nerveuses (modèles de l'involution cérébrale).

Méthodologie générale :

Différents paradigmes ont été exploités comme modèles de deux populations présentant une vulnérabilité à la toxicité de l'aluminium: les patients souffrant d'insuffisance rénale et les personnes âgées: un modèle chronique par voie orale associé ou non à une carence en fer et/ou à une

néphrectomie partielle, un modèle chronique par injection intrapéritonéale pour déterminer la capacité potentielle des chélateurs, et un modèle du vieillissement après exposition chronique, sub-chronique et aiguë (les modèle en rat Wistar).

L'action délétère de l'aluminium sur le parenchyme cérébral a été étudiée de manière à mettre en exergue les modifications histologiques et cytologiques résultant de son accumulation. Afin de tester les conséquences possibles d'une exposition à l'aluminium sur les processus comportementaux cognitifs et non-cognitifs, des rats exposés au gluconate d'aluminium ont subi l'épreuve du test du labyrinthe radial.

Résultats :

Le modèle de l'insuffisance rénale a montré que le citrate d'aluminium est le vecteur le plus performant pour une absorption gastro-intestinale efficace du métal après une exposition de 6 mois, d'autant plus si elle est associée à une carence en fer. Une néphrectomie au deux-tiers n'induit qu'une légère augmentation de la teneur en aluminium. Le modèle chronique permet d'obtenir en 2 mois une surcharge importante en aluminium dans le cerveau et le foie; cette surcharge est stable. Le modèle chronique a permis d'évaluer l'efficacité de mobilisation de l'aluminium par un certain nombre de chélateurs. Le modèle sub-chronique a permis d'obtenir une surcharge en aluminium similaire, tant pour les concentrations obtenues pour la distribution du métal dans l'organisme et cette surcharge est stable dans le foie et le cerveau. Le modèle de vieillissement a montré que les individus âgés présentent une plus grande sensibilité que les individus jeunes à un stress en aluminium. Cependant, la concentration sérique en aluminium présente une corrélation significative à la teneur en fer sérique et au taux de saturation de la transferrine. Les différentes colorations des couches ont mis en évidence une atteinte préférentielle des neurones pyramidaux des couches 3 et 5 du neocortex alors que dans l'hippocampe des régions les plus sensibles sont les régions du gyrus dentatus et de la corne d'Hammon 3.

Le traitement à l'aluminium n'induit aucune altération des performances de l'animal pendant la phase d'apprentissage, que ce soit en présence ou en l'absence d'indices spatiaux. La seule différence comportementale mise en exergue est une diminution de rapidité, à la fois le temps total pour achever un essai et la latence de premier choix sont augmentés chez les rats traités à l'aluminium.

Chacun de ces modèles s'est avéré performant pour l'obtention d'une surcharge en aluminium dans les régions de l'organisme présentant une fragilité dans des situations pathologies telles que l'insuffisance rénale ou encore le vieillissement. Dans le modèle de vieillissement, les résultats obtenus pourraient en fait révéler le rôle d'un élément environnemental tel que l'aluminium comme agent accélérateur des processus du vieillissement.

Publications les plus importantes :

1. **Forence A.L., Gauthier A., Ponsar C., van den Bosch - de Aguilar Ph., Crichton R.R.** (1994) An experimental animal model of aluminium overload. *Neurodegeneration*, **3**, 315-323.
2. **Struys-Ponsar C., Florence A., Gauthier A., Crichton R.R., van den Bosch - de Aguilar Ph.** (1994) Ultrastructural changes in brain parenchyma during normal aging and in animal models of aging. *J. Neural Transm.*, **44 (suppl.)**, 111-132.
3. **Florence A.L., Gauthier A., Ward R.J., Crichton R.R.** (1995) Influence of hydrocypyridones and desferrioxamine on the mobilization of aluminium from tissues of aluminium-loaded rats. *Neurodegeneration*, **4**, 449-455.
4. **Ward R.J., Crichton R.R.** (2000) Iron Homeostasis and Aluminium Toxicity. Chapter in 'Aluminium and Alzheimer's Disease', ed. C. Exley, Elsevier, in press.
5. **Ward R.J., Crichton R.R.** (2000) Iron Homeostasis and Aluminium Toxicity. *J. Inorg. Biochem.*, in press.

**Détection des effets génétiques et des dangers cancérogènes
présentés par les toxiques industriels**

HH/10/014

Budget : 24.4 MBEF

Durée : 4 ans

Promoteurs :

Dr. Ch. Laurent (coordinateur)

Université de Liège

Laboratoire ORME (Oncologie, Radiobiologie & Mutagenèse Expérimentales)

Institut de Pathologie B-23

4000 SART-TILMAN

Tel: + 32 4 365 12 75

Fax: + 32 4 365 12 75

E-mail: chr.laurent@ulg.ac.be

Prof. J.M. Foidart

Service de Biologie Générale

Université de Liège

Tour de Pathologie B23

4000 LIEGE

Dr. M. Duverger

Université Catholique de Louvain

Unité de Tératogénèse et Mutagénèse

Avenue E. Mounier 72

1200 BRUXELLES

Ce Laboratoire n'est plus en activité

Dr. Th. Lakhansky

Institut scientifique de Santé Publique - ISP

Division de Toxicologie

Rue J. Wytsman 16

1050 BRUXELLES

Tel: +32 2 642 51 04

Fax: +32 2 642 52 24

E-mail: t.lakhansky@iph.fgov.be

Prof. A. Leonard

Université Catholique de Louvain

Unité de Tératogénèse et Mutagénèse

Avenue E. Mounier 72

1200 BRUXELLES

Objectifs :

Projet pluridisciplinaire ayant pour but de :

- développer, en étroite collaboration avec les médecins du travail, de nouvelles méthodes d'évaluation très précoce des dommages génétiques produits chez des personnes exposées professionnellement à des agents cancérigènes;
- évaluer la persistance ou la réparation des lésions induites;
- mettre en évidence l'existence "d'hypersensibilités" génétiques éventuelles.

Cette approche contribuera, de manière efficace, à la diminution du risque au niveau de la santé en milieu industriel. Parmi les substances chimiques qui exercent leurs propriétés cancérigènes par des mécanismes génotoxiques, nous avons sélectionné : les amines aromatiques et l'oxyde d'éthylène.

Pour l'exposition aux amines aromatiques, des travailleurs d'une entreprise effectuant la synthèse de colorants utilisés dans les industries de textile, de cuir et de papier ont été sélectionnés. Pour l'oxyde d'éthylène, des personnes travaillant dans des services hospitaliers de stérilisation ont été sélectionnées. Sur la grande majorité des échantillons prélevés, plusieurs approches méthodologiques différentes ont été utilisées (l'analyse des échanges entre chromatides soeurs (SCEs), des micronoyaux, des remaniements chromosomiques de structure par *chromosome painting*, la détection des adduits à l'ADN, l'analyse texturale et densitométrique de l'ADN nucléaire ainsi que l'étude des cassures monobrans de l'ADN et l'analyse de l'activité mutagènes de métabolites urinaires grâce au test d'Ames).

Méthodologie générale :

Environ 95 % des substances synthétisées sont des colorants azoïques c.à.d. avec une double liaison (N=N). Les amines aromatiques utilisées présentent 1 cycle (dérivés du benzène) ou 2 cycles (dérivés de naphthalène). Afin d'estimer les niveaux d'exposition dans hospitaliers de stérilisation à l'oxyde d'éthylène) 6 mesures atmosphériques d'une heure étaient faites pendant 4 jours avant le prélèvement sanguin. Dans la grande majorité des cas, les expositions étaient de *type* chronique c.à.d. des expositions répétées à faibles concentrations pendant un laps de temps court. Cependant, nous avons pu effectuer une analyse longitudinale chez certains sujets exposés de façon accidentelle à des fortes concentrations d'oxyde d'éthylène.

Pour ce qui concerne les effets des radiations ionisantes, trois méthodologies ont été utilisées afin d'analyser une relation dose-effet des aberrations chromosomiques radio-induites (0, 2, 4, et 6 Gy) dans les lymphocytes humaines *in vitro*: 1) étude des remaniements chromosomiques instables; 2) étude des anomalies chromosomiques stables au moyen du *Q-banding*, et 3) étude des anomalies chromosomiques stables au moyen du *whole chromosome painting*.

Les adduits de l'oxyde d'éthylène à l'ADN ont été étudiés par la méthode de spectrométrie de masse pour repérer l'adduit majoritaire: la N7-(2-Hydroxyéthyl)-guanine (N7(2HEt)Gua). La spectrométrie de masse classique ne permettant pas d'obtenir la limite de détection désirée, d'autres approches technologiques de détection en GC/MS/MS par la technique de perte de neutre (ou constant neutral loss mass spectrometry) et en électrospray (avec purification HPLC préalable) par single ion recording (S.I.R.) ont été développées. L'acquisition d'un spectromètre de masse équipé du mode d'ionisation électrospray a permis d'améliorer sensiblement la limite de détection par rapport aux résultats de GC/MS. L'analyse par spectrométrie de masse électrospray couplée à une colonne HPLC a permis d'obtenir une courbe de calibration linéaire jusqu'à 50 femtomoles d'adduit (10^{-15} moles), ce qui concorde avec les exigences qu'on s'était fixées. Les méthodes utilisées pour ce type d'analyse peuvent, moyennement certaines adaptations, être utilisées pour la détection d'autres adduits.

Principaux résultats :

- **Exposition de type chronique à l'oxyde d'éthylène :** Pour aucun des hôpitaux les chercheurs n'ont été en mesure de déterminer une différence significative entre les fréquences de SCEs et de micronoyaux des sujets partiellement exposés et ceux pris comme témoin. Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour de comparaisons effectuées entre les exposés et les témoins sur base du sexe et des habitudes tabagiques. La comparaison est cependant significative si elle concerne les femmes fumeuses des groupes exposés et témoins. Le test d'Ames n'a pas été effectué étant donné qu'aucun des métabolites de l'oxyde d'éthylène ne possède des propriétés mutagènes.
- **Exposition accidentelle à l'oxyde d'éthylène :** Des mesures atmosphériques ont été effectuées à l'endroit de l'accident par la méthode des tubes "dräger"; des concentrations de 200 ppm au niveau du sol semblent avoir été atteintes 1 heure après l'accident dans une pièce ventilée. Des échantillons de sang ont été prélevés les deux sujets. Le premier prélèvement a été effectué 3 heures après l'exposition des valeurs de SCEs et de HFCs augmentées ont été constatées; on peut en déduire que les lésions moléculaires induites par une exposition de courte durée à l'oxyde d'éthylène, semblent s'exprimer très rapidement sur le plan cytologique. On constate une diminution des fréquences de ces biomarqueurs le deuxième jour, puis une augmentation au troisième jour. Le schéma est décalé dans le temps en ce qui concerne les micronoyaux et les courbes inversées.
- **Exposition professionnelle aux amines aromatiques :** Les fréquences de SCEs des exposés sont toujours supérieures à celles observées chez les individus témoins (rarement de façon significative), une diminution de l'incidence de prolifération cellulaire a été observée chez les sujets exposés, les fréquences de SCEs tendent à augmenter en fonction de l'ancienneté chez les sujets exposés, et une influence des habitudes tabagiques est détectée dans les 2 populations mais est plus importante chez les exposés. On observe une nette augmentation de la fréquence des translocations (*chromosome painting multicolor*) pour les individus exposés par rapport aux individus témoins (également en fonction de l'ancienneté). La fréquence des translocations dans les 2 populations décroît avec la cessation ou l'absence d'habitudes tabagiques ($F > AF > NF$). Les fréquences moyennes des micronoyaux ne diffèrent pas significativement entre sujets exposés et témoins. Les habitudes tabagiques dans les deux populations exercent une activité confondante (test d'Ames sur urine) en ne permettant pas de tirer de conclusions fermes et définitives.

Publications les plus importantes :

1. **Laurent Ch.** (2000) Cancérogenèse : facteurs génétiques et environnementaux. Guide Pratique du Cancer edited by the Association Belge contre le Cancer and Editions Kluwer. *In press* (48 pages).
2. **Laurent Ch.** (2000) Transport of the hazards from landfills through various environmental pathways. Background papers for WHO Working Group Meeting. In: Methods of assessing exposure to hazards released from waste landfills. Lodz Poland. 2000.
3. **Jarup L., Laurent C., Tarkowski S.** (2000) Biological monitoring in studies of waste sites. Background papers for WHO Working Group Meeting. In: Methods of assessing exposure to hazards released from waste landfills. Lodz Poland.
4. **Thierens H., Vral A., de Ridder L., Kirsch-Volders M., Touil N., Laurent Ch., Lambert V.** (1997) Interlaboratory comparison of different cytogenetic endpoints for scoring of radiation damage in peripheral blood lymphocytes after in vitro low dose gamma exposure. *Mutation Research, Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, **379**, S 138.
5. **Laurent Ch., Jadot P., Cabur Dr. Ch.** (1996) Unexpected decrease in cytogenetic biomarker frequencies observed after increased exposure to organophosphorus pesticides in a production

plant. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, Vol 68 - 6, 399-404.

6. **Laurent Ch., Lakhanisky T., Jadot P., Joris I., Ottogali M., Panard Ch., Bazzoni D. , Foidart J.M. and Ros Y.** (1993) Increased Sister Chromatid Exchanges frequencies observed in a cohort of inhabitants living in a village located at the boundary of an industrial dumping ground: Phase I. *International journal of the American Association of Cancer Research : Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2, 355-362.

Néphrotoxicité des substances industrielles : développement de tests de dépistage et recherche d'interactions avec des maladies dégénératives, en particulier le diabète

HH/10/022

Budget : 16.8 MBEF

Durée : 4 ans

Promoteur :

Prof. R. Lauwerys

Université catholique de Louvain

Unité de Toxicologie Industrielle et Médecine du Travail

Clos Chapelle-aux-Champs 30-54

1200 BRUXELLES

Tel: + 32 2 764 33 60

Fax: + 32 2 764 33 62

E-mail: Lauwerys@toxi.ucl.ac.be

Objectifs :

L'objectif du projet était de prévenir les effets néphrotoxiques induits par des substances chimiques utilisées dans l'industrie. Afin de définir des niveaux acceptables d'exposition à divers néphrotoxiques et de dépister les groupes à risque, des marqueurs biologiques sensibles d'atteinte rénale ont été développés et utilisés dans le cadre d'enquêtes épidémiologiques. Des études expérimentales ont également été effectuées pour apprécier le risque d'interaction entre le cadmium (néphrotoxique industriel et environnemental) et le diabète (maladie dégénérative induisant fréquemment des perturbations rénales).

Méthodologie générale :

Afin de pouvoir dépister les modifications de la filtration glomérulaire ou de la réabsorption tubulaire de protéines de faible ou de haut poids moléculaire, une approche immunologique 'latex immunoassay' et des techniques enzymatiques et spectrophotométriques ont été utilisées. Cette batterie de tests de néphrotoxicité a ensuite été appliquée dans le cadre d'études épidémiologiques transversales parmi des cohortes de sujets exposés au plomb, cadmium, mercure, chrome, solvants hydrocarbonés, silice cristalline et des sujets témoins appariés. Parallèlement, des études mécanistiques expérimentales ont également été réalisées chez le rat (Sprague-Dawley femelles) rendu diabétique.

Principaux résultats :

Afin de permettre le dosage, dans l'urine ou le sérum, des marqueurs biologiques sensibles d'atteinte rénale telles la transférine, la cystatine, la fibronectine, la protéine 1 ou le CC16, ... , une batterie de tests de néphrotoxicité a été développée. C'est ainsi que le dosage urinaire de la CC16 a permis de mettre en évidence un dysfonctionnement tubulaire rénal à un stade très précoce, en particulier chez la femme.

La survenue de manifestations toxiques rénales est peu probable lorsque la plombémie est régulièrement maintenue en deçà de 70 µg/100 ml. Pour prévenir la survenue de manifestations de cytotoxicité rénale tubulaire chez les travailleurs exposés aux vapeurs de mercure, l'exposition devrait être maintenue à un niveau tel que la concentration urinaire de mercure ne dépasse pas 50 µg/g créatinine. Pour ceux exposés au cadmium, la concentration du cadmium devrait être maintenue en deçà de 5 µg/g créatinine. Chez les soudeurs d'acier inoxydable, l'exposition au chrome présent dans les fumées de soudage ne semble pas être associée à un risque d'atteinte rénale. Chez les travailleurs exposés à la silice cristalline, des altérations infracliniques peuvent survenir avant toute anomalie pulmonaire détectable par l'examen fonctionnel ou radiographique des poumons. Chez les sujets souffrant d'hypertension, une exposition professionnelle aux solvants hydrocarbonés (en particulier le toluène) pourrait accélérer le déclin du taux de filtration glomérulaire lié à l'âge. Les conclusions précipitées s'appliquent aux travailleurs masculins généralement âgés entre 20 et 55 ans et ne sont pas nécessairement directement extrapolables à la population générale comportant des groupes potentiellement plus sensibles à certains agents néphrotoxiques. Des études expérimentales suggèrent que les lésions rénales induites par le diabète pourraient être aggravées par une exposition au cadmium.

Publications les plus importantes :

1. **Bernard A., Chia K.S., and Lauwerys R.** (1991) Latex immunoassay of transferrin in urine. *J. Immunol. Methods*, **144**, 49-55.
2. **Cardenas A., Roels H., Bernard A.M., Barbon R., Buchet J.P., Lauwerys R.R., Rosello J., Hotter G., Mutti A., Franchini I., Fels L.M., Stolte H., De Broe M.E., Nuyts G.D., Taylor S.A., and Price R.G.** (1993) Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. I. Application to workers exposed to mercury vapour. *Br. J. Ind. Med.*, **50**, 17-27.
3. **Cardenas A., Roels H., Bernard A.M., Barbon R., Buchet J.P., Lauwerys R.R., Rosello J., Ramis I., Mutti A., Franchini I., Fels L.M., Stolte H., De Broe M.E., Nuyts G.D., Taylor S.A. and Price R.G.** (1993) Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. II. Application to workers exposed to lead. *Br. J. Ind. Med.*, **50**, 28-36.
4. **Franchini I., Bundschuh I., Stolte H., De Broe M.E., Nuyts G.D., Taylor S.A., and Peice R.G.** (1993) Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. III. Application to workers exposed to cadmium. *Br. J. Ind. Med.*, **50**, 37-48
5. **Hotz P., Gonzalez-Lorenzo J., Siles E., Trujillano G., Lauwerys R., and Bernard A.** (1995) Subclinical signs of kidney dysfunction following short exposure to silica in the absence of silicosis. *Nephron*, **70**, 438-442.

Utilisation de données collectées de manière continue dans les services de médecine du travail pour la définition de politiques d'intervention et de prévention

HH/11/029

Budget : 14.5 MBEF

Durée : 4 ans

Promoteur :

Dr. D. Piette

Université Libre de Bruxelles
Unité de Promotion et d'Education sur la Santé
Ecole de Santé Publique
Route de Lennik 808
1070 BRUXELLES

Tel: + 32 2 555 40 81

Fax: + 32 2 555 40 49

E-mail: danielle.piette@ulb.ac.be

Objectifs :

Les données rassemblées lors des examens périodiques de médecine du travail constituent une information importante. Elles sont cependant sous-utilisées par les médecins du travail eux-même, les épidémiologistes et les pouvoirs politiques concernés. Afin de combler cette lacune, le projet visait à rassembler, analyser, traiter, standardiser et diffuser ces données récoltées par diverses équipes de médecine du travail.

Méthodologie générale :

La réalisation du projet s'est fait en 5 étapes :

- . définition du contenu des dossiers médicaux,
- . réalisation d'un programme informatique pour l'encodage et l'analyse des données médicales,
- . tests non systématiques et systématiques du programme,
- . identification des obstacles à la diffusion du programme,
- . propositions de solution.

L'utilisation de codifications standardisées des maladies (ICD9, OMS), des industries (NACE, CEE), des professions (BIT), des risques (RGPT) et des nationalités (INS) a assuré une base pour la standardisation des informations. Le logiciel a été régulièrement évalué lors de démonstrations aux utilisateurs potentiels, notamment.

Principaux résultats :

Réalisation d'un programme informatique opérationnel, sophistiqué, mais d'utilisation facile, pour la saisie, le stockage et l'analyse des données médicales en médecine du travail. La caractéristique ou l'avantage du programme résidait dans la dimension historique des informations qui est continuellement présente et immédiatement accessible.

L'obstacle principal à l'utilisation et à la diffusion du programme informatique (dossier médical) résidait dans l'utilisation préalable d'un logiciel de gestion administrative par les services de médecine du travail.

Publications les plus importantes :

1. **Mayne I., Piette D., & De Smet P.** (1993) Informatisation du dossier médical en médecine du travail: portée et limitations en épidémiologie. *Cahiers de Médecine du Travail*, **Vol. XXX, n° 2-3**, 125-128.
2. **Mayne I., De Smet P., & Piette D.** (1993) Elaboration d'un dossier informatisé de médecine du travail à visée épidémiologique. *Archives of Public Health*, **55 (supplément)**, 63.
3. **Piette D., De Smet P., & Mayne I.** Utilisation de données collectées de manière continue dans les services de médecine du travail pour la définition de politiques et d'intervention de prévention. Abstracts du 24ième congrès de la Commission Internationale de la Sa,té au Travail, Nice, 26/9 au 1/10/1993.

Effet des champs électromagnétiques sur la santé

HH/12/021

Budget : 19 MBEF

Durée : 4 ans

Promoteurs :

Prof. Ch. Lapière (coordinateur)
Université de Liège
Faculté de Médecine
Laboratoire de Dermatologie Expérimentale
Tour de Pathologie B23
4000 SART-TILMAN

Tel: + 32 4 366 24 55
Fax: + 32 4 366 24 57
E-mail: LCTB@ulg.ac.be

Prof. J.-J. Legros
Université de Liège
Unité de Psycho-endocrinologie
Centre Hospitalier - CHU B35
4000 SART-TILMAN

Tel: + 32 4 366 82 26
Fax: + 32 4 366 72 61
E-mail: Jean-Jacques.Legros@ulg.ac.be

Prof. A. Dresse (émérite)
Université de Liège
Laboratoire de Pharmacologie
Tour de Pathologie B23
4000 SART-TILMAN

Prof. W. Legros
Université de Liège
Laboratoire d'Electricité Appliquée (ELAP)
Institut Montefiore
4000 LIEGE

Tel: + 32 4 366.37.30
Fax: + 32 4 366.29.10
E-mail: legros@montefiore.ulg.ac.be

Objectif :

Projet pluridisciplinaire ayant pour objectif l'évaluation de l'impact potentiel des champs électromagnétiques (CEM) de fréquence de réseau (50 Hz) sur la santé publique.

Méthodologie générale :

Team A visait à objectiver des cibles biologiques potentielles des CEM en étudiant leur influence sur des fonctions cellulaires régulées par des récepteurs membranaires. Des cultures de cellules d'origine humaine (fibroblastes, cellules endothéliales et musculaires vasculaires) ont dès lors été exposées à des CEM dans des conditions strictement contrôlées et diverses fonctions (prolifération, activité métabolique estimée par la synthèse de protéines et de collagène et la production de collagénase, réponse à l'EGF, propriétés contractiles, attachement et visualisation des mouvements des ions calciques par fluorescence en microscopie confocale à LASER) sont étudiées.

Team B visait à étudier les effets des CEM par des expériences *ex vivo* et *in vitro* sur des tissus cérébraux animaux.

Team C visait à étudier les effets des CEM chez l'Homme par une approche neuropsychologique, psychophysiologique et neuroendocrinienne. Une étude pilote a été réalisée afin de s'assurer de l'absence de perception des champs magnétiques produits par le "casque magnétique" sur deux groupes de volontaires. Dans l'étude princeps, trois types d'exposition diurne étaient proposés à 21 volontaires masculins en bonne santé pendant 30 minutes et à une semaine d'intervalle; a) une exposition simulée (CM généré = 0 μ T), une exposition continue (100 μ T_{rms}) et une exposition intermittente (100 μ T_{rms}, cycles 15 sec ON/15 sec OFF). Cette expérience a été réalisée en double aveugle et en carré latin. Trois types de paramètres ont été étudiés: subjectifs et comportementaux, psychophysiologiques et neuroendocriniens.

Résultats :

Le Team A a montré que les effets observés au niveau des diverses fonctions cellulaires étudiées dans les premières phases des travaux et l'irrégularité de la réponse aux CEM pouvaient s'expliquer, du moins partiellement, par l'état variable de réactivité des cellules lié aux conditions de culture. En modulant l'équilibre réactionnel des cellules à l'aide de facteurs de croissance, il a été montré que les CEM pouvaient modifier de façon significative la dynamique des mouvements des ions calciques cytosoliques représentant dès lors une cible biologique potentielle des CEM.

Le Team B a montré que la plupart des activités neurologiques du cerveau de rat (libération d'acétylcholine et de dopamine, la prolifération et la différenciation cellulaire) ne sont pas influencées par les CEM de faible intensité bien qu'une réaction transitoire de certains neurones ait été observée à un CEM de 2.4 mT. Une stimulation de la libération d'acétylcholine est induite à une intensité de 2.4 mT et, à partir de 20 mT, on observe un accroissement de la libération de dopamine. L'étude préliminaire de l'induction de la superoxyde dismutase (SOD) mitochondriale réalisée sur le même modèle montre que les CEM engendreraient des radicaux libres dont l'importance en pathologie humaine est reconnue.

Le Team C a montré que les résultats de l'étude pilote réalisée en simple aveugle indiquent une absence de détection des champs magnétiques générés par le "casque magnétique" et des effets significatifs sur les paramètres subjectifs et sur les performances. Les résultats de l'étude princeps, réalisée en double aveugle et où les sujets sont comparés à eux-mêmes dans différentes conditions d'exposition, montrent que l'exposition à des champs magnétiques de 100 μ T_{rms} n'altèrent ni les mesures de performance, ni l'humeur des sujets. L'analyse des données psychophysiologiques indique une différence significative au niveau de l'amplitude d'une composante obtenue dans le protocole d'attention sélective. Il s'agit d'une différence peu importante en regard du nombre de paramètres analysés. L'analyse des données neuroendocrinienne n'indique pas d'effet significatif sur la sécrétion

de mélatonine, de cortisol ou de neurophysines. Cette étude a été répliquée ultérieurement avec les mêmes volontaires.

Publications les plus importantes :

1. **Crasson, M., Timsit-Berthier, M., Legros, J-J.** (1992). Les champs électromagnétiques ont-ils un effet sur la santé ? Revue de la littérature. *Psychologie Médicale*, **24 (11)**, 1205-1215.
2. **Crasson, M., Timsit-Berthier, M., Legros, J.J.** (1993). Contribution à l'étude des effets de l'exposition à des champs magnétiques 50 Hz sur certains paramètres neuropsychologiques et neuroendocriniens. *Psychologie Médicale*, **25 (13)**,1341-1346.
3. **Crasson, M.** (1995) "Contribution à l'étude des effets psychologiques, psychophysologiques et neuroendocriniens de l'exposition humaine à des champs magnétiques 50 Hz et des problèmes soulevés par la variabilité interindividuelle". Thèse déposée pour l'obtention du grade de Docteur en Psychologie. Année Académique 1994-1995.
4. **Crasson, M., Legros, J.J., Scarpa, P., Legros, W.** (1999). 50 Hz magnetic field exposure influence on human performance and psychophysiological parameters. Two double-blind experimental studies. *Bioelectromagnetics*, **20 (8)**, 474-486.
5. **Mineur P., Guignandon A., Scarpa P., Lambert Ch. A., Lapière Ch. M. & Nusgens B.V.**
Very low frequency electromagnetic fields modulate the Ca²⁺ transients in human dermal fibroblasts at sub-optimal serum concentration, soumis pour publication.

Modèle alternatif aux expérimentations "in vivo" pour évaluer les risques engendrés par les micropolluants organiques sur écosystèmes et sur la santé humaine

HH/12/046

Budget : 16.5 MBEF

Durée : 4 ans

Promoteurs :

Dr P. Kremers (coordinateur)
Université de Liège
Service de Chimie Médicale
Institut de Pathologie - Bât. 35
4000 SART-TILMAN

Tel: + 32 4 366 24 71
Fax: + 32 4 366 24 81
E-mail: pkremers@ulg.ac.be

Dr J.P. Thomé
Université de Liège
Ecotoxicologie des micropolluants organiques - Institut de Zoologie
Quai Van Beneden 22
4020 LIEGE

Tel: + 32 4 366 50 60
Fax: + 32 4 366 51 47
E-mail: JP.Thome@ulg.ac.be

Objectifs :

Les PCBs, les polychlorobiphényles, les pesticides peu ou pas métabolisés et particulièrement liposolubles sont des polluants qui s'accumulent dans les organismes à des concentrations nettement plus élevées que dans l'environnement abiotique. Vu la sensibilité différente des espèces à l'égard des PCBs, ceux-ci ont induit des déséquilibres profonds au niveau des chaînes écologiques. Le foie, organe de détoxification, est capable d'accumuler de fortes concentrations de PCBs. Certains congénères des PCBs ont des effets biologiques comparables à ceux de la dioxine. L'action la plus connue des PCBs au niveau hépatique est l'induction des monooxygénases comme le cytochrome P-450. Dans ce cadre, le projet avait pour objectif de :

- développer et valider un modèle alternatif à l'expérimentation animale afin de connaître l'effet des micropolluants et les conséquences pour la santé humaine et pour l'environnement;
- développer une méthode pour déterminer l'expression polymorphe et le caractère inductible de CYP1A1;
- collecter des informations concernant le degré de contamination de l'environnement par les micropolluants.

Méthodologie générale :

Pour mesurer l'impact des PCBs sur le barbeau (*Barbus barbus*), des observations microscopiques et des dosages biochimiques ont été réalisés sur des individus sauvages prélevés en Meuse et sur des individus élevés en aquarium dans des conditions bien contrôlées. Sur des cailles (*Coturnix coturnix japonica*) d'élevage expérimentalement contaminées aux PCBs, les chercheurs ont étudié l'ultrastructure hépatique et l'expression des enzymes du métabolisme des médicaments.

Pour les modèles alternatifs 3 types de cellules en culture ont été utilisés: les hépatocytes foetaux de rat, de caille et les hépatocytes humains HepG2, et 3 types de paramètres ont été étudiés: les paramètres biologiques (survie cellulaire, biosynthèse des protéines, ...), les paramètres morphologiques (modifications des structures cellulaires), et les paramètres pharmacologiques (capacités de la cellule à métaboliser les xénobiotiques et l'influence des polluants sur l'expression de ces enzymes).

L'inductibilité du CYP1A1 par le benzanthrène a été étudié utilisant du sang humain, provenant de donneurs de sang et de malades hospitalisés pour des cancers bronchopulmonaires. Le génotype a été déterminé (RFLP MspI) et corrélié avec le phénomène d'hyperinductibilité et le risque de développer un cancer pulmonaire.

Principaux résultats :

Les expériences menées sur ces mêmes échantillons sur les poissons et sur les oiseaux afin d'étudier l'effet des PCBs sur les enzymes hépatiques de détoxification dans ces deux espèces, ont permis de corréler l'activité de ces enzymes, les atteintes morphologiques observées en microscopie électronique et le degré de contamination des animaux par les PCBs. Aux concentrations rencontrées dans la nature, les enzymes du métabolisme des médicaments sont induits. A des concentrations légèrement supérieures, une désorganisation de l'histologie ultrastructurale du foie est observée.

Les résultats obtenus avec les lymphocytes humaines ont montré que:

- . les génotypes déterminés sur les lymphocytes et sur les tissus pulmonaires sont identiques;
- . l'inductibilité du cytochrome P450 1A1 mesurée sur le lymphocyte est représentative de la situation pulmonaire;
- . l'inductibilité de CYP1A1 est sujette à une grande variabilité interindividuelle;
- . la proportion d'hyperinductibles est plus élevée parmi les cancéreux et plus particulièrement dans les adénomes à petites cellules.

Publications les plus importantes :

1. **Hugla J.L., Kremers P., and Thomé J.P.** (1993) Effects of natural and experimental PCB contamination on the mixed function oxidases in the barbel, *Barbus barbus*. *Belgian J. Zool.*, **123(1)**, 35.
2. **Lambert V., Dubois M., Kremers P., Thomé J.P., and Goffinet G.** (1993) Culture of hepatocytes as an experimental *in vitro* model to evaluate the cytotoxicity of micropolluants: biochemical and ultrastructural aspects. *Belgian J. Zool.*, **123(1)**, 41-42.
3. **Thomé J.P., Roelandt L., Goffinet G., Stouvenakers N., and Kremers P.** (1995) Cytotoxic effects of Aroclor 1254 on ultrastructure and biochemical parameters in cultured foetal rat hepatocytes. *Toxicology*, **98**, 83-94.
4. **Roelandt L., Todaro A., Thomé J.P., and Kremers P.** (1995) Effects of PCBs (Aroclor 1254) on cytochrome P450 expression and monooxygenase activities in cultured fetal rat hepatocytes. *Toxicology*, **98**, 95-103.
5. **Hugla J.L., Philippart J.C., Kremers P., Goffinet G., and Thomé J.P.** (1995) PCB contamination of the common barbel (*Pisces, Cyprinidae*) in the river Meuse in relation to hepatic monooxygenase activity and ultrastructural liver changes. *Neth. J. Aquat. Toxicol.*, **29**, 135-145.

Programme d'information sur les substances toxiques : ISOTOX

HH/50/018

Budget : 10 MBEF

Durée : 4 ans

Promoteur :

Dr. Th. Lakhanisky

Institut d'Hygiène et d'épidémiologie (actuel Institut scientifique de Santé Publique –ISP)

Division de Toxicologie

Rue J. Wytsman 16

1050 BRUXELLES

Tel: +32 2 642 51 04

Fax: +32 2 642 52 24

E-mail: t.lakhanisky@iph.fgov.be

Objectifs :

- . transférer les données vers un support informatique plus performant et utiliser un système d'exploitation plus adapté;
- . compléter la configuration actuelle en prenant en considération les nouveaux besoins des utilisateurs;
- . libérer l'accès à la banque en augmentant la convivialité du système;
- . accroître le nombre de substances enregistrées.

Résultats :

La banque de données ISOTOX (Information System On TOxic Substances) a été développée sur un mainframe SIEMENS équipé d'un BS2000 comme système d'exploitation et écrit en FORTRAN. La libre formulation des sélections à réaliser n'a pas été programmée, restreignant ainsi le nombre d'utilisateurs, entre autres. Hardware et software spécifiques ont été sélectionnés et acquis pour installer l'infrastructure nécessaire. Le Centre de Documentation de l'Institut d'Hygiène et d'Épidémiologie (IHE, actuellement ISP) avait l'accès aux banques de données internationales (Toxline, Meditext, Hazardtext, Infotext & DOT, SARAtext, HSDB, CHRIS, OHM/TADS, IPSC/WHO International Safety Cards,...).

A l'époque, le Centre de Documentation de la section Toxicologie de l'IHE représentait la banque de données toxicologiques la mieux approvisionnée au niveau national (plus de 2000 substances chimiques): une demande d'information toxicologique ciblée, sans évaluation, requiert en moyenne 5 minutes de temps. L'accès aux documents sur papier correspondants aux informations contenues dans les bases de données informatisées permet l'évaluation à toutes fins utiles: identification et gestion de risques, interventions d'urgence, constitution de dossier, projets de recherche, rédaction de monographies, conception de textes législatifs, etc. ...

Air conditionné et santé : évaluation du rôle des biocontaminants

HH/50/027

Budget : 8.5 MBEF

Durée : 4 ans

Promoteur :

Dr. N. Nolard

Institut Scientifique de la Santé Publique Louis Pasteur (ISP)

Rue J. Wytsman 14

1050 BRUXELLES

Tel: 02/642.55.17

Fax: 02/642.55.19

E-mail: N.Nolard@iph.fgov.be

Objectifs :

- . situer le niveau de biocontamination dans les bâtiments à air conditionné en Belgique
- . préciser, parmi l'ensemble des plaintes émises et des symptômes manifestés par les travailleurs, la part à imputer à la biocontamination des installations de conditionnement d'air.

Méthodologie générale :

Afin de répondre au premier des buts du programme, et pour contourner le problème de la multiplicité des équipements, les chercheurs ont mené des enquêtes microbiologiques dans un très grand nombre de lieux de travail air-conditionné. La contamination microbiologique liée à tous les stades du traitement de l'air a ainsi pu être étudiée, de même que celle des bureaux et des ateliers. Les chercheurs ont procédé dans les bâtiments à des prélèvements d'air (RCS de Biotest), à des échantillonnages des eaux d'humidification et à des contrôles de surface. Les moisissures et les actinomycètes ont été identifiés, les bactéries ont été simplement dénombrées. Dans les bureaux agrémentés de nombreuses plantes, les enquêtes ont été complétées par la recherche des moisissures thermophiles dans la terre.

En ce qui concerne le second objectif, les chercheurs ont sélectionné un immeuble dont les installations techniques ont été étudiées de manière répétitive et où la participation du médecin d'entreprise et d'une partie des travailleurs a permis une étude sérologique en vue de mettre en évidence d'éventuelles réactions allergiques vis-à-vis des micro-organismes isolés par les analyses microbiologiques. Septante et un employés ont accepté de répondre à un questionnaire et de subir une prise de sang. Les taux d'IgE circulantes ont été déterminés par le CAP System, et la méthode qui était choisie pour la mise en évidence des IgG spécifiques par immunoempreinte utilise des extraits somatiques des moisissures caractéristiques des eaux d'humidification des bâtiments concernés.

Principaux résultats :

Dans tous les cas, le but du conditionnement d'air est le même : garantir un renouvellement d'air suffisant, tout en assurant aux occupants une température et un degré d'humidité confortable.

L'air des bureaux comporte moins de spores fongiques, moins d'actinomycètes thermophiles et moins de bactéries (à 25°C) que l'air avant traitement. Les contaminants des humidificateurs sont tout à fait différents de ceux que l'on isole dans les autres endroits de l'installation ou dans les locaux de travail. Il s'agit en fait d'espèces adaptées à l'eau ou aux atmosphères très humides, qui, vraisemblablement, ne survivent que brièvement dans l'air pulsé.

Parmi les moisissures observées très souvent dans l'air et sur les surfaces des bureaux, figurent les genres *Penicillium*, *Cladosporium*, et *Aspergillus*, qui sont également des contaminants fongiques fréquents de l'air extérieur, des ventilateurs et des circuits de distribution d'air. Quelques-unes de ces espèces, notamment *Aspergillus fumigatus*, peuvent également provenir des jardinières parfois très nombreuses sur certaines plateaux paysager.

Des quantités anormales de différentes espèces du genre *Aspergillus* décelées lors d'une enquête ont permis de supposer que ces moisissures allergisantes étaient responsables des symptômes allergiques d'un employé. Des test sérologiques ont confirmé cette hypothèse. La recherche des IgG spécifiques a permis de relier la maladie de l'ouvrier à son environnement de travail, par contre, les chercheurs n'ont guère obtenu de résultats avec les sérums des employés du bureau.

Publications les plus importantes :

1. **Heineman S.** (1993) Contamination fongique des eaux d'humidifications dans les bâtiments à air conditionné. Mémoire présenté par S. Heineman dans le cadre du cours de Mycologie Médicale et Vétérinaire à l'Institut de Médecine Tropicale d'Anvers.
2. **Heineman S., Beguin H., Nolard N.** (1994) Biocontamination in air-conditioning. In: Health implications of fungi in indoor environment, Eds. R.A.Ramson, B. Flannigan, M.E. Flannigan, A.P. Verhoeff, O.C.G.Adan, Hoekstra E.S., 179-186.
3. **Nolard N., Symoens F., Beguin H.** (1994) Mycological survey in dwelling factories: application of extrinsic allergic alveolitis. In: Health implications of fungi in indoor environment, Eds. R.A.Ramson, B. Flannigan, M.E. Flannigan, A.P. Verhoeff, O.C.G.Adan, Hoekstra E.S., 201-209.

Effets des faibles doses de radiations ionisantes sur le développement de l'embryon de mammifère.

HH/52/016

Budget : 8.1 MBEF

Durée : 4 ans

Promoteur :

Dr. P. Jacquet

Centre d'études nucléaires (CEN/SCK)

Département de Radioprotection, Laboratoire de Génétique et Recherche Biomédicale

Boeretang 200

2400 MOL

Tel: + 32 1 433 27 28

Fax: + 32 1/ 31 47 93

E-mail: pjacquet@sckcen.be

Objectifs :

Selon différentes études expérimentales et épidémiologiques très récentes, une exposition de l'embryon de mammifère aux radiations ionisantes dans les heures qui suivent la fécondation pourrait conduire à l'apparition de diverses malformations chez le fœtus. De même, des études expérimentales et épidémiologiques ont suggéré que l'exposition des cellules germinales mâles ou femelles à de faibles doses de radiations à des doses même très faibles pourraient entraîner l'apparition de malformations, de cancers et de leucémies dans la descendance. Même l'irradiation de l'embryon durant les premiers stades semble pouvoir provoquer des effets autres qu'une simple mortalité à court terme. Une estimation précise de ces risques pour l'espèce humaine est encore impossible et la nécessité de la poursuite des recherches expérimentales sur animaux apparaît clairement. Le but de ce projet est de déterminer les risques potentiels d'une exposition à des doses extrêmement faibles de radiations durant les premières heures suivant la fécondation (embryon "préimplanté"), ou avant celle-ci (cellules germinales femelles). Quatre études différentes sont réalisées sur deux races de souris: (1) irradiation de l'embryon unicellulaire préimplanté et effets tératogéniques; (2) mécanismes de l'arrêt en G₂ chez l'embryon unicellulaire préimplanté (l'arrêt en phase G₂ du cycle cellulaire est considéré comme une réponse active de la cellule à des dommages causés par l'irradiation, pour lui permettre de réparer ces dommages avant l'entrée en division); (3) irradiation de l'ovocyte au stade immature et effets tératogéniques; et (4) test des chimères embryonnaires pour la mise en évidence d'effets subtils sur le développement de l'embryon et de l'ovocyte.

Méthodologie générale :

Quatre approches différents ont été appliqués:

(1) Irradiation de l'embryon unicellulaire préimplanté et effets tératogéniques,

- (2) Mécanismes de l'arrêt en G₂ chez l'embryon unicellulaire préimplanté,
- (3) Irradiation de l'ovocyte immature et effets tératogéniques,
- (4) Test des chimères embryonnaires et la mise en évidence d'effets subtils sur l'embryon et l'ovocyte.

Résultats :

(1) Irradiation de l'embryon unicellulaire préimplanté et effets tératogéniques

L'irradiation a induit essentiellement un accroissement de la mortalité embryonnaire avant l'implantation chez les souris BALB/c, et peu après l'implantation chez la race CF1. Les embryons BALB/c se sont montrés réfractaires à l'induction d'effets tératogéniques. Bien que la proportion de fœtus CF1 malformés demeurât toujours faible, elle a montré une tendance à l'accroissement en fonction de la dose d'irradiation, la différence vis-à-vis des témoins étant statistiquement significative pour les doses de 10, 50, et 100 cGy. Les fœtus malformés et les "dwarfs" (fœtus affectés d'un retard de croissance important) ont été additionnés pour calculer l'incidence des fœtus anormaux. Celle-ci a augmenté avec la dose, de 1.74% chez les témoins à 5.68% dans le groupe exposé à 100 cGy. La différence entre le groupe témoins et ceux exposés à 50 et 100 cGy était statistiquement significative. L'irradiation n'a pas augmenté la fréquence des anomalies squelettiques.

Diverses malformations ont aussi été rapportées par d'autres, suite au traitement d'embryons de souris préimplantés par des mutagènes chimiques. Les quelques résultats positifs obtenus avec les radiations et les agents chimiques sont importants, car ils contredisent le dogme qui a longtemps prévalu en tératologie, selon lequel l'induction de malformations fœtales requérait l'exposition de l'embryon durant la période de l'organogenèse. Bien plus, cela signifie que ces agents peuvent induire des anomalies chez l'embryon par différents mécanismes.

(2) Mécanismes de l'arrêt en G₂ chez l'embryon unicellulaire préimplanté

La caféine (2 mM) n'a pas affecté le moment de la première division des embryons témoins, mais elle a complètement supprimé l'arrêt en G₂ radio-induit. L'acide okadaïique (3 μM), qui est un inhibiteur spécifique des phosphatases I et IIA, a induit une NEBD (rupture de la membrane nucléaire) rapide et un blocage de tous les embryons témoins et irradiés en métaphase. La génistéine, un puissant inhibiteur des tyrosines kinases, a augmenté l'arrêt en G₂ radio-induit et a même provoqué un arrêt en G₂ lié à sa concentration dans le milieu. Les embryons qui sont entrés en division prématurément, ont montré dans leurs pronoyaux la présence de PCC (premature chromosome condensation) en phase S ou en phase G₂, selon le moment auquel ils avaient été exposés. Des études complémentaires sont envisagées afin de préciser davantage les mécanismes d'action de ces différents agents.

(3) Irradiation de l'ovocyte immature et effets tératogéniques

Chez la race CF1, et pour des doses inférieures à 50 cGy, l'effet le plus important a été une diminution légère et continue du nombre de fœtus vivants par femelle, en fonction de la dose administrée. Cet effet reflétait essentiellement le nombre extrêmement réduit d'ovocytes produits chez les souris irradiées ainsi qu'une mortalité prononcée aux stades préimplantatoires. Chez la souris BALB/c, on n'a pas constaté d'effet important de l'irradiation sur la fertilité, aux doses testées. Les malformations constatées chez les fœtus ont été l'exencéphalie, la gastroschisis, l'hypodactylie et la polydactylie, la fissure palatine et la fusion buccale. L'irradiation des femelles des deux races n'a pas entraîné d'augmentation significative de la fréquence des malformations dans leur descendance.

(4) Test des chimères embryonnaires et la mise en évidence d'effets subtils sur l'embryon et l'ovocyte

Les problèmes techniques récurrents rencontrés lors de la mise au point de la méthode, joints à une grande variabilité dans les résultats obtenus, nous ont empêchés de poursuivre les expériences prévues avec les chimères embryonnaires.

Publications les plus importantes :

1. **Jacquet P.** (1993) Conséquences possibles, pour l'embryon, d'une irradiation en période préimplantatoire, *Annales de l'Association Belge de Radioprotection*, **18**, 129-138.
2. **Jacquet P., de Saint-Georges L., Vankerkom J., Baugnet-Mahieu L.** (1995) Morphological effects of caffeine, okadaic acid and genistein in one-cell mouse embryos blocked in G2 by X-irradiation, *Int. J. Radiat. Biol.*, **67**, 347-358.
3. **Jacquet P., de Saint-Georges L., Vankerkom J., Baugnet-Mahieu L.** (1995) Embryonic death, dwarfism and fetal malformations after irradiation of embryos at the zygote stage: studies on two mouse strains, *Mutation Res.*, **332**, 73-87.
4. **Jacquet P., de Saint-Georges L., Buset J. Baatout S., Baugnet-Mahieu L.** (1997) The G2-arrest in the BALB/c embryo : relationship with transcription, *Radioprotection*, **32**, C1-179.
5. **de Saint-Georges L., Jacquet P., Vankerkom J., Baatout S., Buset J., Baugnet-Mahieu L.** (1997) Congenital anomalies in the offspring of low-dose-X-irradiated mice, *Radioprotection*, **32**, C1-424

Recherche épidémiologique sur l'origine professionnelle des cancers primaires des bronches Projet CABRO

HH/82/002

Budget : 17 MBEF

Durée : 4 ans

Promoteur :

Prof. P. BATSCH

Université de Liège
Service de Physiopathologie du Travail
CHU - Bât. 35
4000 SART TILMAN

Tel : + 32 4 366 78 81

Fax : + 32 4 366 88 46

E-mail : Pierre.Bartsch@ulg.ac.be

Objectifs :

L'étude CABRO (diminutif de CAncer BROnchique) a été organisée à partir d'un double objectif :

1. dénombrer, de façon exhaustive, les nouveaux cas de cancer bronchique survenant en province de Liège et leurs différentes variétés histologiques;
2. calculer les risques relatifs de cancer bronchique en relation avec la profession à partir d'une étude cas témoins.

Méthodologie générale :

La définition du nombre de cas de cancer et le calcul des risques relatifs de cancer pulmonaire s'est basé sur une enquête cas/témoins. Pour définir les postes de travail en relation avec les risques relatifs élevés identifiés dans l'enquête, ces risques étaient confirmés par des enquêtes plus spécifiques (chimiques et épidémiologiques).

Principaux résultats :

800 cas ont pu être appariés à 1 600 témoins (dont 83% d'hommes et 17% de femmes, avec l'âge moyen des femmes significativement inférieur à celui des hommes). Chez les hommes, les cancers épidermoïdes étaient les plus fréquents (46%) tandis que l'adénocarcinome représentait 35% des cas féminins.

Tabagisme : un modèle de risque a été construit mettant en évidence la consommation cumulée en pack years, la durée de cessation des habitudes tabagiques et la durée des habitudes tabagiques.

Substances toxiques : plusieurs substances ont montré un risque statistiquement significatif de cancer bronchique, même après ajustement pour les habitudes tabagiques : les radiations ionisantes, le nickel et ses composés, l'asbeste, le chrome et les PAH. Seuls les PAH ont montré une liaison entre l'importance du risque et l'intensité de l'exposition cumulée.

Les industries : les industries pour lesquelles un risque significatif de cancer bronchique a été trouvé sont les mines de charbon, l'agriculture, le bâtiment, la mécanique automobile et la sidérurgie. Le risque était d'autant plus spécifique chez les travailleurs manuels (les ouvriers au haut fourneau, les ouvriers de carrières et à la découpe de pierre, les ouvriers à l'isolation thermique dans la construction, les mineurs de fond, et les ouvriers de la construction métallique non classés ailleurs). Les travailleurs qui présentent un risque moindre de cancer du poumon sont notamment ceux travaillant dans le secteur gestion et enseignements.

Cette étude a permis de mettre en évidence un certain nombre d'industries, services, professions et substances associées à un risque accru de cancer bronchique, qui avaient en règle générale déjà été relevées dans la littérature.

Publication la plus importante :

1. **Bartsch P., Albert A., Huybens D., Muller M., Rondia D.** (1993) Recherche épidémiologique sur l'origine professionnelle des cancers bronchiques. *Arch. Public Health*, **51(S1)**, 49.

Risques pour la santé dans l'industrie textile

HH/83/008

Budget : 5 MFB

Durée : 4 ans

Promoteur :

Dr F. De Geest (coordinateur)
Interfederale Interbedrijfsgeneeskundige dienst (I.I.D.)

Ir. Fr. Dooms
Centexbel
Montoyerstraat 24
1040 BRUSSEL

Objectifs :

- . Relier des résultats audiométriques aux résultats sonométriques, aux analyses dosimétriques et en octave du bruit pour déterminer une corrélation entre ces paramètres et en déduire la méthode la plus adéquate,
- . Contrôler par spirométrie (examen des poumons) l'état de santé des personnes;
- . Réaliser des mesures pour évaluer si les normes TLV réglementaires sont respectées.

Principaux résultats :

Les mesures dosimétriques du bruit ont donné une valeur de l'exposition au bruit plus fiable et ces données sont en moyenne plus élevées que celles obtenues par mesures sonométriques.

Les valeurs TLV étaient rarement dépassées. Lorsque c'était le cas, il s'agissait fréquemment d'incidents particuliers ou d'erreurs d'attention. Les processus qui posèrent encore problèmes étaient la manipulation des résines contenant de la formaldéhyde, l'application de film de polyuréthane et un certain nombre de procédés de finition. Les cas de plaintes pour irritation des voies respiratoires ont souvent pu être imputés à des problèmes liés aux fumées.

Les imprimeries ont scoré plus mal que les entreprises de peinture. Ce furent souvent les machines encore ouvertes qui causèrent des problèmes. Des petits espaces mal ventilés tels que le local de peinture et le laboratoire ont souvent scoré plus mal.

La situation semblait s'être nettement améliorée en comparaison avec le passé. Beaucoup d'appareillages et de protocoles de préparation ont entre temps été automatisés et le personnel semblait plus conscientisé des problèmes. L'exposition aurait donc probablement aussi été une sous-estimation de l'exposition dans le passé.

L'étude a sûrement contribué à une meilleure connaissance des procédés de production et des produits utilisés, une amélioration des circonstances de travail, et une meilleure prise de conscience du risque lié à l'utilisation de différents produits.

4.3. Programme d'appui scientifique à la protection des travailleurs en matière de santé (1994-1998)

4.3.1. Contexte d'appel d'offre

Ce programme avait deux objectifs:

- 1) Stimuler des recherches aboutissant à **la préparation de normes (la mise en oeuvre de règlements et de recommandations concernant le lieu de travail** ou l'harmonisation et la standardisation des méthodes d'évaluation des nuisances)
- 2) Associer aux recherches des **instruments d'évaluation** des actions relatives à la prévention primaire permettant, dans un objectif décisionnel, une meilleure orientation et justification vis-à-vis des partenaires sociaux. Cet objectif visait à encourager les chercheurs à justifier la pertinence des résultats obtenus et des techniques développées, en vue d'actions efficaces de prévention primaire et de préparation de normes.

Les thématiques de recherche couvertes par ce programme étaient les suivantes:

- 1) problématique liée à l'exposition aux agents chimiques ou biologiques, y inclus les rayonnements ionisants
- 2) problématique liée à l'influence des facteurs psychosociaux sur la santé du travailleur (plus particulièrement l'influence de l'organisation du travail).

Un budget de 289 MBEF était alloué à ce programme. 16 projets étaient alors financés, dont 9 en matière de hygiène industrielle et médecine du travail (budget 159.4 MBEF). 20 équipes participaient à ces 9 projets dont 13 regroupées en 3 réseaux de plus de 2 équipes. Par rapport au programme précédent la proportion d'équipes en réseau est plus grande ($13/20 = 0.65$).

4.3.2. Comité de coordination

Le comité d'accompagnement était constitué des représentants des quatre départements suivants: SSTC, Emploi et Travail, Santé publique, et le Fonds des maladies professionnelles.

4.3.3. Projets de recherche

**Identification et validation de marqueurs sensibles pour le biomonitoring des travailleurs
exposés à des agents mutagènes/cancérogènes potentiels**

ST/01

Budget : 49.8 MBEF

Durée : 4 ans

Promoteurs :

Prof. M. Kirsch-Volders (coordinateur)
Vrije Universiteit Brussel
Laboratorium voor Cellulaire Genetica
Pleinlaan 2
1050 BRUSSEL

Tel: + 32 2 629 34 23
Fax: + 32 2 629 27 59
E-mail: mkirschv@vub.ac.be

Prof. B. Nemery
Katholieke Universiteit Leuven
Afdeling voor Pneumologie
Herestraat 49
3000 LEUVEN

Tel: + 32 16 34 71 21
Fax: + 32 16 34 71 24
E-mail: ben.nemery@med.kuleuven.ac.be

Prof. H. Veulemans
Katholieke Universiteit Leuven
Faculteit Geneeskunde - Afdeling Arbeids- en Verzekeringsgeneeskunde
Kapucijnenvoer 35/5
3000 LEUVEN

Tel: + 32 16 33 69 95
Fax: + 32 16 33 69 97
E-mail: Hendrik.Veulemans@med.kuleuven.ac.be

Prof. D. Lison
Université catholique de Louvain
Unité de Toxicologie industrielle et Médecine du Travail
Clos Chapelle aux Champs 30-54
1200 BRUXELLES

Tel: + 32 2 764 32 20
Fax: + 32 2 764 32 28
E-mail: lison@toxi.ucl.ac.be

Dr Ch. Laurent
Université de Liège

Laboratoire d'Oncologie, Radiobiologie, Mutagenèse et - ORME
Tour de Pathologie 1
CHU B23
4000 LIEGE

Tel: + 32 4 366 24 47
Fax: + 32 4 366 24 36
E-mail: chr.laurent@ulg.ac.be

Objectifs :

Prévention primaire de cancers professionnels.

Le biomonitoring en milieu professionnel repose sur la surveillance des expositions et des effets biologiques découlant de ces expositions. En termes de prévention du cancer, ce sont les adduits à l'ADN et à l'hémoglobine, les échanges entre chromatides soeurs qui sont utilisés comme indicateurs d'exposition et les mutations (géniques ou chromosomiques) comme marqueurs d'effet précoce.

Le projet avait en point de mire le biomonitoring des expositions professionnelles au cobalt et à des cancérrogènes formant des époxydes, grâce à un travail en réseau entre des laboratoires ayant acquis suffisamment d'expertise pour identifier et maîtriser ensemble les biomarqueurs d'exposition les plus sensibles.

Les travailleurs exposés à l'oxyde d'éthylène et/ou de propylène et au cobalt ont été suivis pour les différents paramètres pertinents. La comparaison de ces caractéristiques a permis d'élaborer de meilleures lignes de conduite pour l'établissement de valeurs limites d'exposition.

Méthodologie générale :

Pour les cancérrogènes formant des époxydes, les adduits à l'ADN et à l'hémoglobine ont été évalués en tant que paramètres pour le biomonitoring au travers d'études *in vitro*, d'expérimentations animales et sur le terrain. Ces techniques ont été davantage peaufinées et évaluées et la cinétique de formation des adduits a été examinée.

Afin d'évaluer le potentiel cancérrogène du cobalt et de ses composés, il a été opté pour un abord systématique des notions mécanistiques jusqu'aux études de biomonitoring.

Une étude de biomonitoring a été réalisée chez 35 travailleurs exposés au cobalt uniquement, 29 travailleurs de l'industrie des métaux durs et 35 contrôles appariés pour l'âge, les facteurs socio-économiques et les habitudes tabagiques.

Principaux résultats :

La technique de dégradation d'Edman modifiée, permettant la détermination des adduits N-terminaux de la valine a semblé être une technique sensible et spécifique permettant la détection de taux accrus d'adduits, résultant d'expositions professionnelles relativement faibles à l'oxyde d'éthylène et/ou de propylène (ca. 0.01 ppm). La méthode la plus sensible et la plus spécifique pour la quantification des adduits à l'ADN (avec pour référence les adduits formés par l'oxyde d'éthylène) était l'HPLC/ES MSMS.

Lors du démarrage du projet, il était connu que les travailleurs exposés au cobalt associé au carbure de tungstène courraient davantage de risques de tumeurs pulmonaires que les travailleurs exposés au cobalt seul.

In vitro, le mélange cobalt-carbure de tungstène a systématiquement induit davantage de cassures de l'ADN que le cobalt seul (dans des lymphocytes primaires humains et des cellules alvéolaires de rat).

L'induction de modifications géniques par le cobalt seul ou par le mélange n'a pas été observé *in vivo* chez des souris transgéniques. Le potentiel co-mutagène du cobalt comme inhibiteur spécifique du système de réparation par excision des nucléotides (nucleotid excision repair system, NER) a été démontré *in vitro* sur des lymphocytes humains. La double action potentielle du cobalt (directement sur l'ADN et indirectement par inhibition des enzymes de réparation) est importante dans le cadre d'expositions mixtes sur les lieux de travail.

L'étude de biomonitoring chez les travailleurs a montré qu'au niveau d'exposition étudié (en moyenne équivalent à la TLV de 20 µg/m³), on ne détecte dans aucun des groupes une augmentation des paramètres de génotoxicité (micronoyaux et comète sur lymphocytes, 8-hydroxydéoxyguanosien urinaire). Une analyse multivariée révèle cependant une association positive entre les taux de micronoyaux et le marqueur urinaire en cas d'exposition aux métaux durs pour les sujets fumeurs. Ces dernières données confirment une hypothèse soulevée par les études de mortalité antérieures.

Publications les plus importantes :

1. **Anard, D., Kirsch-Volders, M., Elhajouji, A., Belpaeme, K., and Lison, D.** (1997) *In vitro* genotoxic effects of hard metal particles assessed by the alkaline single cell gel and elution assays. *Carcinogenesis*, **18**, 177-184.
2. **De Boeck, M., Lison, D., and Kirsch-Volders, M.** (1998) Evaluation of the *in vitro* direct genotoxic effects of cobalt compounds using the alkaline comet assay. Influence of interdonor and interexperimental variability. *Carcinogenesis*, **19**, 2021-2029.
3. **Leclercq, L., Laurent, Ch., De Pauw E., Ghitti G., and Foidart J.M.** (1995) Quantitative analysis of N7(2Hydroxyethyl)guanine, the major adduct formed after exposure to ethylene oxide, by gas chromatography/electrospray mass spectrometry. *Arch. Public Health*, **53**, 123-137.
4. **Lison, D., Carbone, Ph., Mollo, L., Lauwers, R., and Fubini, B.** (1995) Physicochemical mechanism of the interaction between cobalt metal and carbide particles to generate toxic activated oxygen species. *Chem. Res. Toxicol.*, **8**, 600-606.
5. **Pauwels, A., Vodicka, P., Severi, M., Pina, K., Veulemans, H., and Hemminki, K.** (1996) Adduct formation on DNA and haemoglobin in mice intraperitoneally administered with styrene. *Carcinogenesis*, **17(12)**, 2673-2680.

Optimalisation et application des techniques cytogénétiques "State of the art" pour la détermination des dommages génétiques dans les lymphocytes sanguins périphériques de sujets ou de populations exposés professionnellement ou accidentellement à des radiations ionisantes

ST/02

Budget : 21 MBEF

Durée : 4 ans

Promoteurs :

Prof. H. Thierens

Universiteit Gent
Faculteit Geneeskunde
Vakgroep Fysica Biomedische Wetenschappen & Radioprotectie
Proeftuinstraat 86
9000 GENT

Tel: + 32 9 264 66 43

Fax: + 32 9 264 66 99

E-mail: hubert.thierens@rug.ac.be

Prof. L. De Ridder

Universiteit Gent
Faculteit Geneeskunde
Vakgroep Fysica Biomedische Wetenschappen & Radioprotectie
Proeftuinstraat 86
9000 GENT

Tel: + 32 9 224 02 24

Fax: + 32 9 264 04 99

E-mail: leoridder@rug.ac.be

Objectifs :

Les dommages génétiques jouent un rôle dans la cancérogenèse liée aux radiations. L'évaluation de ces dommages au moyen de techniques cytogénétiques est donc la méthode de choix pour la détermination du risque individuel lié à une exposition professionnelle ou accidentelle à des radiations ionisantes.

Dans ce contexte, les objectifs du projet étaient :

- . d'optimiser, de standardiser et de valider des techniques cytogénétiques (comme le test d'aberrations chromosomiques, CA-test, le test du micronoyau ou MN-test), comme techniques sensibles pour la détermination du dommage cytogénétique induit par les radiations
- . d'appliquer la méthodologie mise au point dans le cadre d'un biomonitoring de travailleurs exposés professionnellement aux radiations dans les secteurs nucléaires et médicaux.

Méthodologie générale :

Les techniques cytogénétiques utilisés dans cette analyse étaient celles du micronoyau-centromère, l'analyse des aberrations chromosomiques (pour les chromosomes dicentriques), l'hybridation in situ avec fluorescence multicolore (FISH) (pour les translocations), toutes appliquées sur des lymphocytes sanguins périphériques (PBL).

Le scorage des micronoyaux dans les cellules binuclées (BN) et l'analyse de la présence de centromères (et donc de chromosomes entiers) s'est fait sous microscopie à fluorescence. A l'aide de ce test, un screening a ainsi été réalisé chez des membres du personnel à l'UZ Gent (120 membres du personnel, travaillant dans 14 services différents, dont 71 sujets exposés et 48 contrôles) et chez des travailleurs du parc nucléaire de Doel (215 travailleurs). Les membres du personnel participants ont également répondu à une enquête s'intéressant à leur âge, sexe, habitudes tabagiques, service et expositions médicales. Des échantillons de sang ont été prélevés au cours de l'examen médical périodique. La dose cumulée (la dernière année, les 10 ou les 3 dernières années) a également été estimée au cours de cet examen.

La survenue de translocations chez des travailleurs du parc nucléaire de Tihange a été recherchée (28 travailleurs avec la charge en radiations la plus élevée et 18 travailleurs avec une dose négligeable). Les travailleurs ont complété une enquête et un prélèvement sanguin a été effectué à l'occasion de l'examen légalement obligatoire (une dose cumulée a également été calculée).

Principaux résultats :

L'étude a montré que l'évaluation de 2000 cellules pour un cas permet de détecter des doses à partir de 0.2 Sv (avec 95% de confiance). La technique du micronoyau-centromère a abaissé cette dose-seuil à 0.1 Sv. Une augmentation de la sensibilité peut être encore attendue de par la sélection de lymphocytes B.

L'analyse des chromosomes dicentriques permet de scorer 200 à 300 métaphases par jour avec un seuil de détection à 0.5 Sv. Le *chromosome painting* avec différentes sondes chromosome-spécifiques anti ADN (chromosomes 2,4,8: 19% du génome total) permet de scorer 2 préparations par jour (i.e. 400 métaphases dans les tubes contrôles, 100 dans les échantillons sanguins irradiés) avec une limite de détection située à 1 Sv. Les translocations ne semblent pas être tout à fait adéquates pour le biomonitoring des populations exposées aux radiations, mais peuvent faire fonction de dosimètre cumulatif.

Le screening des populations exposées professionnellement aux radiations a fourni des données très utiles. Les groupes contrôles des études utilisant la technique du micronoyau-centromère ont permis de rassembler des données précieuses sur l'incidence spontanée de micronoyaux centromère-positif et centromère-négatif. Cette incidence spontanée de MN est apparue comme étant un tiers plus élevée chez les femmes que chez les hommes (probablement à cause d'une perte accrue de chromosome X). Cette étude a également mis en évidence que l'augmentation avec l'âge du nombre total de micronoyaux, 0.24-0.31 par an, est presque entièrement attribuable à des micronoyaux centromère-positifs, ce qui est l'indication d'une perte accrue de matériel chromosomique avec l'âge.

Une banque de données a été construite avec les résultats des fréquences spontanées de micronoyaux. Chez un nombre limité d'individus (tant des contrôles que des sujets exposés), un nombre élevé de micronoyaux, quasi tous centromère-positifs. Aucune association n'a pu être établie entre le fait de fumer et le nombre augmenté de MN centromères-positifs ou -négatifs. La classification des travailleurs en fonction de leur dose d'irradiation n'a pas mis en évidence de différences significatives (95% de confiance). Chez les sujets sélectionnés au sein du secteur médical, un nombre légèrement augmenté de MN centromère-positifs a été observé. Chez les sujets émanant du secteur nucléaire, une

petite augmentation du nombre de MN centromère-négatifs avec la dose a été notée (0.10 MN par mSv). Ceci va dans le sens de l'hypothèse qu'il n'y a pas de dose-seuil pour l'action clastogène des radiations.

L'étude des translocations (*chromosome painting* avec sondes pour les chromosomes 2, 4 et 8) a montré une incidence légèrement accrue (non statistiquement significative) de translocations génomiques.

Publications les plus importantes :

1. **Vral A., Thierens H. en De Ridder L.** (1997) The in vitro micronucleus-centromere assay to detect radiation damage induced by low doses in human lymphocytes. *Int. J. Rad. Biol.*, **71**, 61-68.
2. **Vral A., Louagie H., Thierens H., Philippé J., Cornelissen M. en De Ridder L.** (1998) Micronucleus frequencies in cytokinesis-blocked human B lymphocytes after low dose g-irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.*, **73**, 549-555.
3. **Thierens H., Vral A., De Ridder L., Touil N., Kirsch-Volders M., Lambert V. en Laurent C.** (1999) Scoring of different cytogenetic endpoints after in vitro low dose g-exposure: interlaboratory comparison for biomonitoring of radiological workers. *Int. J. Radiat. Biol.*, **75**, 23-34.
4. **Thierens H., Vral A., Barbé M., Aousalah B. en De Ridder L.** (1999) A cytogenetic study of nuclear power plant workers using the micronucleus-centromere assay. *Mutat. Res.*, **445**, 105-111.
5. **Thierens H., Vral A., Morthier R., Aousalah B. and De Ridder L.** (2000) Cytogenetic monitoring of hospital workers occupationally exposed to ionizing radiation using the micronucleus-centromere assay. *Mutagenesis*, **15**, 245-249.

Mise au point, analyse, validation et contrôle de qualité d'un système de signaux dans les soins de santé du travail pour divers risques

ST/6

Budget : 8.6 MBEF

Durée : 4 ans

Promoteurs :

Prof. G. Moens (coordinateur)

Interbedrijfsgeneeskundige diensten voor werkgevers VZW
Interleuvenlaan 58
3001 HEVERLEE

Tel: + 32 16 39 04 11

Fax: + 32 16 40 02 36

E-mail: guido.moens@idewe.be

Dr D. Lahaye

Interbedrijfsgeneeskundige diensten voor werkgevers VZW
Interleuvenlaan 58
3001 HEVERLEE

Tel: + 32 16 39 05 00

Fax: + 32 16 40 02 36

E-mail: dirk.Lahaye@idewe.be

Dr P. Jacques

Interbedrijfsgeneeskundige diensten voor werkgevers VZW
Interleuvenlaan 58
3001 HEVERLEE

Tel: + 32 16 46 04 99

Fax: + 32 16 46 36 99

E-mail: pierre.jacques@pophost.eunet.be

Objectifs :

Cette étude avait pour but la validation de l'efficacité des données rassemblées en routine en médecine du travail pour la signalisation des problèmes de santé en milieu professionnel, de développer un contrôle de qualité du rassemblement de ces données et d'estimer si le système est utilisable pour évaluer les effets de mesures préventives.

Méthodologie générale :

En tant que service de médecine interprofessionnel reconnu, IDEWE a proposé en 1996 ses services à plus de 31.000 employeurs essentiellement en Flandres et dans la région Bruxelloise. Ces sociétés

employaient ensemble 352.000 travailleurs dont 162.000 ont subi un examen dans le cadre de la médecine du travail. Ce qui représente 7% de la population des travailleurs en Flandres en 1996.

L'instrument de mesure était un formulaire de lecture optique sur lequel une sélection des données de l'examen médical est enregistré. La plupart de ces données reflète la situation au moment de l'examen médical. Les indicateurs obtenus sont par conséquent des prévalances. Des analyses stratifiées ont été réalisées en fonction du sexe, de l'âge et de la profession durant les années 1993 à 1996 à l'aide des programmes statistiques SPSS et STATVIEW.

Principaux résultats :

Au niveau de l'institut central de recherche :

- . l'instrument de mesure fut développé et opérationnalisé;
- . des signaux de déficiences au niveau de la santé (absence et accident au travail) et de l'état de santé (mobilité, tabagisme, surcharge pondérale) furent déterminés et quantifiés, dans certains cas dans des groupes spécifiques de travailleurs;
- . l'évolution dans le temps des signaux observés fut contrôlée;
- . la validité et la fiabilité de certaines parties spécifiques des études (synthèse des rubriques plus ou moins fiables pour réaliser un contrôle de qualité) furent analysées;
- . la procédure de contrôle de qualité fut développée.

Au niveau des groupes périphériques de recherche :

Les groupes périphériques de recherche ont réalisé des analyses médicales complémentaires avec indication des données sur le formulaire d'enregistrement. Les représentants de chaque groupe périphérique faisaient partie du groupe du travail "Amélioration du rassemblement des données médicales" et ont suivi l'implémentation d'une nouvelle version de l'instrument de mesure.

Dans une étude complémentaire, le protocole d'une étude des valeurs prédictives des tests cliniques du dos à l'embauche fut rédigé et examiné par des experts internationaux. La batterie de tests fut appliquée par plusieurs médecins de IDEWE.

Après deux années de suivi, il a été conclu que les techniques appliquées chez les étudiants infirmiers prévues pour soulever et déposer influencent la présence de plaintes de maux de dos mais bien plus encore la gravité de ces plaintes.

Publications les plus importantes:

1. **Jacques P., Lahaye D., Moens G.** (1996) Ontwikkeling en valorisering van een signaalsysteem in de bedrijfsgezondheidszorg voor diverse risico's (waaronder chemische en biologische agentia en psycho-sociale factoren). In: **Cammaerts E.** (ed.) Gezondheidsrisico's i.v.m. beroepsblootstellingen: onderzoek, methoden en perspectieven, Brussel: DWTC, 1996: 91-97.
2. **Lahaye D., De Raeve H., Moens G., Viaene B., Mylle G., Jacques P.** (1997) Epidemiologisch gebruik van arbeidsgeneeskundige data in België. *Tijdschrift voor Bedrijfs- en Verzekeringsgeneeskunde (TBV)*, **4**, 126-132.
3. **Mylle G., Moens G., De Raeve H., Viaene B., Lahaye D.** (1998) Body Mass Index, industrial accidents and sick leave: further evidence of an association. *Archives of Public Health*, **56**, 81-91.
4. **Verhoogen R., Van den Bergh O., Moens G., De Wit R.** (1998) Exploring the relationship between job stress and psychosomatic complaints: the role of the negative affectivity. *Archives of Public Health*, **56**, 1-13.
5. **Moens G., De Wit R.** (1997) Inventaris van de belangrijkste psycho-sociale risicodimensies op het werk: praktijkervaring en onderzoek met diverse types vragenlijsten (samenvatting lezing en poster).

Verslagboek studiedag DWTC "Menselijk falen, vermoeidheid, stress en burn-out ... voorbeelden van dysfunctioneren in het beroepsleven", Brussel: Paleis voor Congressen, 21 oktober 1997: 93-102.

Apport de la biochimie toxicologique à l'étude de l'effet des polluants

ST/07

Budget: 25.5 MBEF

Durée: 3 ans

Promoteur :

Dr P. Kremers (coordinateur)
Université de Liège
Service de Chimie Médicale
Institut de Pathologie - Bât. 35
4000 SART-TILMAN

Tel: + 32 4 366 24 71
Fax: + 32 4 366 24 81
E-mail: pkremers@ulg.ac.be

Prof. J. De Graeve
Université de Liège
Toxicologie du Travail
Institut de Pathologie - Bât. 35
4000 SART-TILMAN

Tel: + 32 4 366 29 73
Fax: + 32 4 366 24 81
E-mail: jdegraeve@ulg.ac.be

Prof. P. Bartsch
Université de Liège
Service de Physiologie du Travailleur
Avenue de l'Hôpital 13, Bât. B35
4000 LIEGE 1

Tel: + 32 4 366 78 81
Fax: + 32 4 366 88 46
E-mail: Pierre.Bartsch@ulg.ac.be

Prof. A. Albert
Université de Liège
Service d'Informatique Médicale
Institut de Pathologie - Bât. 35
4000 SART-TILMAN

Tel: + 32 4 366 25 91
Fax: + 32 4 366 70 96
E-mail: aalbert@ulg.ac.be

Objectifs :

Plusieurs sources d'information (en matière de produits toxiques, d'expositions multiples et complexes, et de leurs conséquences pour la santé) sont accessibles, en particulier des bases de données internationales telles que celles de la "Environmental Protection Agency (EPA, USA)" ou de la "Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)". REGETOX 2000, qui regroupe des experts universitaires en matière de médecine professionnelle, de toxicologie industrielle et de biologie moléculaire, ainsi que des responsables médicaux et de la sécurité d'entreprise, le service d'informatique médicale, s'était fixé cinq objectifs: 1) développer un réseau télématique local entre les différents partenaires universitaires et industriels; 2) élaborer une base de données multimédia de toxicologie du travail; 3) établir des liens avec d'autres bases de données toxicologiques sur Internet; 4) développer un serveur prototype autorisant l'accès à des bases de données spécifiques et à un logiciel de gestion de risque; et 5) développer une nouvelle approche analytique basée sur les méthodes biochimiques faisant appel à des biomarqueurs afin d'objectiver et quantifier l'exposition à des toxiques et d'évaluer la susceptibilité individuelle à ces produits.

Méthodologie générale :

Pour atteindre ces objectifs, et compte tenu d'un environnement informatique en pleine évolution, une analyse approfondie des besoins a été réalisée et des choix ont été opérés au niveau matériel et logiciel. Un forum de discussion par télématique a été créé, permettant aux partenaires du projet de mieux se connaître, de collaborer et d'échanger des informations en toute sécurité. Il a fallu s'assurer que chaque partenaire disposait d'une configuration pour s'insérer dans le réseau et possédait une formation suffisante pour l'utiliser. Les bases de données toxicologiques disponibles ont été analysées en détail et des choix ont été réalisés quant aux bases de données toxicologiques accessibles sur Internet ou CD-ROM. Au niveau matériel, un choix a été opéré sur le type de serveur d'application et le logiciel d'exploitation. En matière d'éducation et formation des séances de formation à l'utilisation du logiciel, à la consultation des bases de données sur Internet, au recours au centre serveur prototype, ont été préparées et réalisées. Les biomarqueurs d'effet mis au point concernent la formation d'adduits à l'ADN (post marquage ^{32}P) et la formation d'adduits à l'hémoglobine (GC-MS, LC-MS). Comme biomarqueurs de susceptibilité, le génotype relatif aux principaux enzymes du métabolisme des médicaments a été déterminé. A chaque étape du projet, la situation a été évaluée, les difficultés qui ont été rencontrées et les améliorations à apporter au système exposés.

Principaux résultats :

L'interconnexion initiale des partenaires s'est faite à l'aide du logiciel MedMAIL (MediBRIDGE S.A., Belgique) qui offre à la fois un service de courrier et de forum de discussion électronique (via un modem et un numéro d'appel téléphonique unique). Dès le début du projet, un 'site-web Internet' a été créé à l'Université de Liège (<http://www.regetox.med.ulg.ac.be>). Il donne des informations sur le projet REGETOX, ses partenaires, ses objectifs et ses réalisations. Le site-web donne aussi accès aux bases de données toxicologiques sélectionnées par les partenaires du projet en fonction de la pertinence des informations qu'elle contiennent (par exemple EPA, NIOSH, TOXNET, ...).

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 serveur. Le logiciel Risk*Works (développé par Hampshire Research Institute (USA)) tourne en version mono-poste sous Windows 3.11. Une version de démonstration du logiciel peut être téléchargée par les partenaires afin de se familiariser avec l'outil. Un menu REGETOX regroupe les différents services offerts et permet à l'utilisateur de se servir du

logiciel de communication MedMAIL, de consulter les pages Web REGETOX, d'utiliser le logiciel Risk*Works de gestion de risque, et de consulter les bases de données.

Le serveur est devenu un outil didactique au service de l'enseignement universitaire et il peut être utilisé comme un outil de formation permanente par les responsables en matière de santé et de sécurité des travailleurs exposés aux substances toxiques.

Publications les plus importantes :

<http://www.regetox.med.ulg.ac.be>

1. **Jacquet M., Lambert V., Todaro A., and Kremers P.** (1997) Mitogen activated lymphocytes: a good model for characterizing lung CYP1A1 inducibility. *European Journal of Epidemiology*, **13**, 1-7.
2. **Jacquet M., Lambert V., Baudoux E., Muller M., Kremers P., and Gielen J.** (1996) Correlation between P450 CYP1A1 inducibility, MspI genotype and lung cancer incidence. *European Journal of Cancer*, **32A**, 1701-1706.
3. **Dubois M., Pfohl-Lezkowicz A., Grosse Y., and Kremers P.** (1997) DNA-adduct and P450 induction in human, rat and avian liver cells after exposure to polychlorobiphenyls. *Mutation Research*, **345**, 181-190.

Etude de la corrélation entre altérations génomiques caractéristiques et facteurs environnementaux professionnels

ST/08

Budget : 25.5 MBEF

Durée : 3 ans

Promoteurs :

Dr K. Van Damme (coordinateur)
Universitaire instelling Antwerpen
Epidemiologie en sociale geneeskunde
Universiteitsplain 1
2610 WILRIJK

Tel: + 32 16 65.66.50 of + 32 16 40 72.74
Fax: + 32 16 65 08 25
E-mail: Karel.Vandamme@med.kuleuven.ac.be

Prof. H. Van Den Berghe (Emérite)
Katholieke Universiteit Leuven
Centrum voor Menselijke Erfelijkheid (CME)
Herestraat 49
3000 LEUVEN

Prof. E. Schiffiers
Facultés Universitaires Notre-Dame de La Paix à Namur
Département de Mathématique
8, Rempart de la Vierge
5000 NAMUR

Objectifs :

La recherche avait comme thème la détection des "lesions du génome induites par des expositions spécifiques". Elle s'articule autour de 2 questions dont la première a été partiellement élucidée et dont la seconde a été à peine déminée. La première question était de déterminer si la présence de certaines anomalies chromosomiques clonales peuvent servir d'indications pour démontrer que l'exposition externe est l'explication majeure du développement de la maladie. La deuxième question examine si certaines anomalies chromosomiques détectées dans des tumeurs malignes peuvent être mises en relation avec des facteurs d'expositions spécifiques.

Principaux résultats :

1. L'analyse d'une banque de données MDS (myélodysplasie) historique: une collection unique de données concernant les anomalies chromosomiques clonales chez les patients MDS a été explorée. On

a pu démontrer que les patients porteurs d'anomalies caryotypiques étaient significativement plus jeunes que les patients avec un caryotype normal et que les chromosomes 11 et 12p d'une manière indépendante des chromosomes 5 et 7 semblent jouer un rôle dans la pathogenèse de la MDS.

2. Une étude case-control MDS: afin de permettre une reconstruction précise dans le temps de l'histoire des expositions et afin de pouvoir démontrer des effets et des corrélations avec un niveau statistique acceptable, même avec un nombre restreint de cas et de contrôles, un nouveau questionnaire et une nouvelle méthode de traitement des données ont été développés et appliqués. Pour les facteurs d'exposition pour lesquels une corrélation significative a été démontrée, le lien avec les anomalies caryotypiques décrites ci-dessus a été étudié. Ce lien a été démontré par cette recherche. Ces résultats préliminaires illustrent que cette approche épidémiologique alternative permet une étude plus fine des liens existants entre les facteurs plus spécifiques d'exposition et les anomalies chromosomiques clonales dans les tumeurs malignes et ouvrent des perspectives pour leur reconnaissance en tant que maladies professionnelles.

3. Un nouveau projet de recherche concernant les facteurs de susceptibilité pourrait contribuer à une meilleure compréhension des relations entre les polymorphismes génétiques spécifiques et le risque de développer des maladies hématologiques tumorales comme conséquences de certaines expositions, ainsi qu'une meilleure compréhension de la stratégie visant la protection de la santé des travailleurs exposés aux agents chimiques capables d'affecter le tissu hématopoïétique.

Publications et présentations les plus importantes :

1. **Van Damme K., Casteleyn K., Collard A.** (2000) Troisièmes Journées Scientifiques du Groupe Français de Myelodysplasies, 8-9 juni 2000, Faculté de Médecine Henri Warembourg, pôle Recherche. Abstract: *Étude épidémiologique de l'association entre les aberrations chromosomiques et les facteurs environnementaux dans le syndrome myelodysplasique* .
2. **Van Damme K., Casteleyn L., Collard A.** (1999) Final report to the Belgian Ministry of Science on the Inter-university project on "*Correlations between specific genomic lesions and occupation related environmental factors*" April 1999.

Recherche et détermination des doses associées et des effets sur la santé lors de la production de phosphates et l'application des plâtres dans la construction.

ST/10

Budget : 7 MBEF

Durée : 3 ans

Promoteur :

Prof. A. Poffijn
Universiteit Gent
Vakgroep Subatomaire en Stralingsfysica
Proeftuinstraat 86
9000 GENT

Tel: + 32 9 264 65 40

Fax: + 32 9 264 66 97

E-mail: Andre.Poffijn@rug.ac.be

Objectifs :

Le but de la recherche était d'évaluer les risques éventuels pour la santé dans différents groupes de travailleurs et liés à la présence d'une radioactivité naturelle (du radon et de ses produits) dans certains produits communément fabriqués et utilisés. Une attention toute particulière est portée à la dose cumulée lors de la production de différents produits phosphatés (différents produits émanant de l'industrie des phosphates sont employés dans le secteur de la construction et, en particulier, le plâtre "phosphoré" comme base pour la fabrication de l'enduit de plâtrage) suite à l'exhalation de radon par les produits de base manipulés. La dose gamma cumulée est contrôlée lors de l'entretien de l'éventuel système d'aspiration présent sur les lieux. Les effets sur la santé lors de l'application dans le secteur de la construction des produits finis de l'industrie des phosphates sont analysés en détail.

Méthodologie générale :

En première instance, la radioactivité (naturelle) des produits de base et d'éventuels déchets a été analysée (spectroscopie-gamma avec détecteur HPGé). Pour ceci, des échantillons des produits de plâtrage les plus fréquemment utilisés en Belgique ont été demandés aux fabricants et analysés en vue de la détermination de leur radioactivité (naturelle).

Simultanément, des mesures intégrées de radon (sur 3 à 6 mois) ont débuté dans les usines elles-mêmes avec une attention toute particulière pour les lieux de travail à haute densité.

Etant donné que le temps passé sur les différents lieux de travail n'est pas toujours connu avec précision, il peut être préférable de recourir à la dosimétrie individuelle. Des efforts ont porté sur la mise au point d'un dosimètre individuel présentant une sensibilité suffisante.

Principaux résultats :

D'après les mesures réalisées dans les industries de phosphate, il semblerait que la concentration de radon est fortement dépendante du minerai utilisé et du processus de production (le minerai de type

"sédiment" contient davantage de radium que le type "magma"). Les mesures de la radioactivité gamma des différents plâtres ont fourni des résultats comparables à ceux de la littérature: le plâtre désulfuré comme produit de base présentait des valeurs de radioactivité radium et thorium très faibles; la gypse naturelle avait une radioactivité faible (autour de 10 Bq/kg); et le plâtre phosphoré avait une activité radium atteignant 170 Bq/kg et une activité thorium allant jusqu'à 140 Bq/kg.

La dosimètre individuel développé dans le cadre du projet, basé sur la combinaison de charbon actif et d'un détecteur de traces, a permis de mesurer 100 Bq/m^3 sur une durée de un mois de travail avec une précision de 20%. Sur base des capacités d'adsorption, des temps d'adsorption et de désorption du radon et de l'eau, il a semblé que le Carboxen était le type de charbon le plus adéquat pour le dosimètre personnel. Le Makrofol a été utilisé comme détecteur de traces eu égard à la bonne connaissance du matériel et au bruit de fond faible et stable.

Publications et présentation les plus importantes :

1. **Van Deynse A., Poffijn A., Heyde K.** (1996) Onderzoek naar en bepaling van de dosissen en gezondheidseffecten opgelopen bij de productie van fosfaten en bij de toepassing van gipsproducten in de bouw. Gezondheidsrisico's i.v.m. beroepsblootstellingen, Onderzoek, methoden en perspectieven, DWTC 1996.
2. **Van Deynse A., Poffijn A., Buysse J., Cauwels P., Meesen G.** (1997) Evaluation of the health hazards of radon exposure incurred in the phosphate industry and by the application of gypsum products in the building industry. Proceedings of the European Conference on Protection against Radon at Home and at Work, 2-6 juni 1997, Praag.
3. **Van Deynse A., Poffijn A.** (1997) A personal radon dosimeter based on a combination of a track-etch detector and activated charcoal. Proceedings of the IRPA Regional Symposium on Radiation Protection in Neighbouring Countries of Central Europe 1997, 8-12 september 1997, Praag.
4. **Van Deynse A., Poffijn A., Buysse J.** (1997) Radon research among plasterworkers and in the phosphate industry. Proceedings of the International Symposium on Radiological problems with Natural radioactivity in the Non-Nuclear Industry, 8-10 september 1997, Amsterdam.
5. **Van Deynse A., Poffijn A., Buysse J.** (1998) Ongoing case studies about the implementation of the European Basic Safety Standards in Belgium. Proceedings of NORM II, p. 43-47, 1998, Krefeld.

Etude de la sensibilité des cellules germinales femelles à l'irradiation par les rayons- X, avec une attention particulière pour les aberrations chromosomiques pouvant conduire à des anomalies congénitales dans la descendance

ST/12

Budget : 7 MBEF

Durée : 3 ans

Promoteur :

Dr. P. Jacquet

Centre d'études nucléaires (CEN/SCK)
Département de Radioprotection
Laboratoire de Génétique et Recherche Biomédicale
Boeretang 200
2400 MOL

Tel: + 32 1 433 27 28

Fax: + 32 1 431 47 93

E-mail: pjacquet@sckcen.be

Objectifs :

1. caractériser la sensibilité des cellules germinales femelles du cobaye à l'induction par les radiations de translocations chromosomiques, potentiellement responsables de l'apparition d'anomalies congénitales dans la descendance;
2. déterminer l'efficacité avec laquelle ces anomalies chromosomiques peuvent être transmises à la descendance;
3. évaluer leur rôle potentiel dans l'induction d'anomalies congénitales.

Méthodologie générale :

Les anomalies chromosomiques structurales constituent une partie importante des dommages génétiques produits par les radiations, et parmi celles-ci les translocations réciproques (des aberrations stables qui peuvent être transmises à la descendance avec une grande efficacité, entraînant éventuellement chez celle-ci des anomalies congénitales ou retards mentaux sévères) entre chromosomes non homologues occupent une place essentielle. Les aberrations chromosomiques de structure peuvent être visualisées sous le microscope, dans les ovocytes fixés en métaphase de première division méiotique (MI).

Résultats :

- Chez le cobaye, l'ovocyte immature de type diplotène typique apparaît très résistant aux effets létaux des radiations et relativement résistant à l'induction d'anomalies chromosomiques du type translocation. De ce point de vue, l'ovocyte immature du cobaye diffère de celui de la souris, qui

est extrêmement sensible aux effets létaux des radiations et relativement sensible à l'induction d'anomalies chromosomiques du type translocation.

- Les ovocytes en croissance inclus dans les petits follicules sont également résistants aux effets létaux des radiations, ainsi qu'à l'induction d'anomalies chromosomiques jusqu'à 3-2 semaines avant l'ovulation. A partir de ce moment, la sensibilité de l'ovocyte augmente, proportionnellement à la taille du follicule. Les ovocytes de cobaye situés à des stades proches de l'ovulation (à partir d'une semaine avant l'ovulation), et donc inclus dans les plus grands follicules, sont par conséquent les plus sensibles à l'induction d'anomalies chromosomiques par les radiations, et aussi extrêmement sensibles à la mort radio-induite, un effet qui résulte indirectement de l'atrésie rapide des follicules (les ovocytes aberrants sont donc rapidement éliminés de l'ovaire). Ici encore, l'ovocyte de cobaye affiche un profil de sensibilité différent de celui de la souris: chez celle-ci, la sensibilité des ovocytes à l'induction d'anomalies chromosomiques semble relativement constante entre les 4e et 2e semaines précédents l'ovulation, puis elle diminue fortement. Les ovocytes inclus dans les follicules proches de l'ovulation sont donc très peu sensibles à l'induction d'anomalies chromosomiques, et ils montrent d'autre part une grande résistance à la mort radio-induite.
- Aucun des stades étudiés n'est apparu réfractaire à l'induction de translocations. Toutefois, si l'irradiation a lieu 1 semaine ou plus avant l'ovulation, les taux de translocations induits dans les ovocytes susceptibles de survivre jusqu'à l'ovulation, restent faibles pour des doses inférieures ou égales à 2 Gy. Un risque potentiel plus important existe au-delà de cette dose, l'effet par unité de dose augmentant alors fortement (tout au moins pour les irradiations délivrées 1 à 2 semaines avant l'ovulation).
- Le risque le plus important concerne théoriquement les ovocytes qui seraient irradiés en fin de cycle, juste avant l'ovulation: les cobayes femelles irradiés par 1 Gy dans les 2 jours précédant l'ovulation avaient une fertilité normale (en combinaison avec une extrême sensibilité à l'induction d'anomalies chromosomiques). Les observations des chercheurs n'ont pas ailleurs pu mettre en évidence de lien net entre un tel traitement et la présence de translocations et/ou d'anomalies congénitales parmi les jeunes. Ce fait peut sans doute (peut-être que ça peut être attribuée à une élimination sélective des ovocytes et/ou des embryons porteurs d'aberrations. Le nombre extrêmement restreints d'animaux utilisés pour cette étude réduit cependant considérablement la portée d'une telle conclusion).

Publications les plus importantes :

1. **P. Jacquet, L. de Saint-Georges, J. Buset, J. Vankerkom and L. Baugnet-Mahieu** (1996) Radiosensitivity of the guinea-pig oocyte at different stages of follicular development, *Annales de l'Association Belge de Radioprotection*, **21**, 367-371.
2. **P. Jacquet, L. de Saint-Georges, J. Buset, S. Baatout, J. Vankerkom and L. Baugnet-Mahieu** (1997) Cytogenetic effects of X-rays in the guinea-pig female germ cells. I. The immature oocyte, *Mutation Res.*, **391**, 189-192.
3. **P. Jacquet, L. de Saint-Georges, J. Buset, S. Baatout, J. Vankerkom and L. Baugnet-Mahieu** (1997) Cytogenetic effects of X-rays in the guinea-pig female germ cells. II. The maturing oocyte, *Mutation Res.*, **391**, 193-199.
4. **P. Jacquet, J. Buset, J. Vankerkom, S. Baatout, L. de Saint-Georges, L. Baugnet-Mahieu and C. Desaintes** (2001) Radiation-induced chromosome aberrations in guinea-pig growing oocytes, and their relation to follicular atresia, *Mutation Res.*, **473**, 249-254.

Dépistage et prévention des pathologies liées à l'air conditionné sur les lieux de travail

ST/15

Budget : 8 MBEF

Durée : 4 ans

Promoteur :

Dr N. Nolard

Institut Scientifique de la Santé Publique (ISP)

Rue J. Wytzman 14

1050 BRUXELLES

Tel: + 32 2 642 55 17

Fax: + 32 2 642 55 19

E-mail: N.Nolard@iph.fgov.be

Objectifs:

1. mise au point d'une méthode de diagnostic permettant la mise en évidence d'un lien de cause à effet entre les allergènes véhiculés par l'air conditionné et certaines réactions allergiques;
2. évaluation de la présence de métabolites secondaires (mycotoxines volatiles et endotoxines bactériennes) produites par les espèces les plus fréquemment observées et évaluation des réactions toxiques qu'elles engendrent;
3. étude d'efficacité des processus de maintenance les plus couramment appliqués par les entreprises de gestion des conditionnement d'air (désinfections par diverses substances ou par rayons ultraviolets, déconcentration,...) avec comme objectif final l'élaboration de recommandations destinées aux firmes spécialisées.

Méthodologie générale :

Un suivi microbiologique des systèmes de traitement d'air dans plusieurs bâtiments à Bruxelles a débuté au mois d'octobre 1995, au moment de la remise en route d'humidification.

Dans une première phase de l'étude le fonctionnement quotidien d'installations de traitement d'air a été suivi ainsi que l'activité des équipes de maintenance. Sept humidificateurs ont été choisis: 2 de type 'Amazone' (relativement récents, mise en service en 1995; équipé d'un système de stérilisation par UV, avec une capacité de 27000 m³/heure), 3 de type 'Pulvérisation' (datant de 1987, et également équipé d'un système de stérilisation par UV), et enfin 2 de type 'nid d'abeille'.

Au cours de la deuxième phase de l'étude, les autres niveaux du système de conditionnement d'air ont été examinés.

Principaux résultats :

Sur base des résultats obtenus et de l'expérience acquise au cours des interventions effectuées dans de nombreux systèmes de traitement d'air, les chercheurs ont pu élaborer une première série de

procédures de maintenance microbiologique et de contrôles nécessaires pour assurer un état sanitaire correct de l'air humidifié.

La régularité des opérations de nettoyage et de désinfection est primordiale et la mise à sec des bacs récolteurs pour un nettoyage complet doit se faire au moins une fois par an.

Au cours de cette étude, la désinfection des bacs a été abordée. La chloration permet l'absence de substances bactéricides ou fongicides dans l'eau quand le système est en fonctionnement.

Si l'installation est équipée d'un stérilisateur UV, il faut assurer un entretien régulier des tubes et des filtres, et assurer régulièrement des contrôles bactériologiques de l'eau à la sortie du tube UV. Il faut également rappeler que le nombre d'heures maximal de fonctionnement du tube ne doit pas être dépassé. Certains contrôles de l'eau sont à effectuer de manière régulière: la conductivité (< 1500 μ S), le pH (< 9.0), la quantité d'eau appoint, la formation de dépôts, la dureté calcique,... Sur le plan microbiologique, l'estimation des bactéries totales (< 50000 CFU/ml, selon méthodologie ISP), est une opération facile à mettre en oeuvre de manière régulière. D'autres contrôles microbiologiques (Thermoactinomycétales, fonge, protozoaires, algues, endotoxines,...) sont à effectuer au moins une fois par an ou en cas d'apparition de problèmes de santé dans le bâtiment.

L'ensemble de cette étude a permis la rédaction d'une série de recommandations pour améliorer l'état microbiologique des bâtiments équipés de conditionnement d'air.

Publications les plus importantes :

1. **Nolard N., Symoens F., Beguin H.** (1994) Biocontamination in air-conditioning. In: Air quality monographs. Health Implications of fungi in indoor environments. Eds. Samson R.A., Flannigan B., Flannigan M.E., Verhoeff A.PP., Adan O.C.G., Hoekstra E.S. **2**, 179-186.
2. **Chasseur C., Nolard N.** (1996) Air conditionné: suivi microbiologique de l'eau de deux humidificateurs, chloration répétées et déconcentration. 25th International Congress on Occupational Health **2**, 373.
3. **Nolard N.** (1999) Indoor moulds: a public health problem in Belgium: overview of 15 years' experience. In: Bioacrosols, fungi and mycotoxins: health effects, assessment, prevention and control. Johanning E., 48-53.
4. **Malchaire J., Chasseur C., Nolard N.** (1999) Sick Building Syndrome. Analyse et prévention. Institut National de Recherche sur les conditions de travail, 148pp.
5. **Chasseur C., Verhaegen A.M., Gofflot S., Nolard N.** (2000) Microbiological controls in air conditioning systems: a standard preliminary approach. *Proceeding of Healthy Building*, **2000**, 555-559.

Etude de suivi des effets toxiques de disulfure de carbone dans le milieu de travail

ST/16

Budget : 7 MBEF

Durée : 3 ans

Promoteur :

Prof. M. Vanhoorne

Universiteit Gent, Afdeling Arbeid, Verzekerings- en Milieugezondheidskunde
Vakgroep Maatschappelijke Gezondheidszorg
UZ Blok A, 2e verdiep
9000 GENT

Tel: + 32 9 240 36 91

Fax: + 32 9 240 49 94

E-mail: Michel.Vanhoorne@rug.ac.be

Objectifs :

Le disulfure de carbone (CS₂) est un solvant organique volatil dont l'utilisation en grande quantité est limitée à l'industrie du viscosé. Malgré les nombreuses publications scientifiques d'importantes contradictions persistent et la relation dose-effet est toujours mal comprise.

Cette étude avait pour objet un prolongement et un élargissement d'une étude multidisciplinaire réalisée dans les années 80 (l'étude épidémiologique transversale avait mis en évidence que la plupart des postes de travail étaient exposés à des hautes concentrations de CS₂, dépassant très nettement les valeurs TLV-TWA; 60 % des travailleurs soumis à un examen médical présentaient des signes d'intoxication chronique au CS₂; après ces observations, la direction de l'entreprise a réalisé des modifications techniques afin de diminuer très sensiblement l'exposition personnelle au CS₂). Le problème fut abordé de trois manières: 1) hygiène du travail: l'efficacité des mesures techniques fut contrôlée au moyen d'un monitoring personnel étendu; 2) épidémiologie: une étude de suivi des effets de la diminution de l'exposition au CS₂ sur l'état de santé des travailleurs exposés à de hautes concentrations de CS₂ durant les années écoulées; 3) une nouvelle étude transversale débutée chez des travailleurs venant d'être embauchés et sans exposition préalable à de hautes concentrations de CS₂. Dans cette étude la dose d'exposition fut évaluée sur base du monitoring biologique.

Méthodologie générale :

Le monitoring personnel a été réalisé au moyen d'une pompe placée au niveau de la ceinture des travailleurs (fileurs, premiers fileurs, sulphureurs, travailleurs de l'équipe d'entretien ou de jour dans la filature, et les travailleurs du blanchissage) et reliée par un tube dessiccateur au système contenant du charbon actif. Les fileurs et les premiers fileurs, et dans certaines circonstances également les sulphureurs, furent obligés de porter des masques à air frais; des masques avec charbon actif couvrant la moitié du visage furent imposés aux équipes d'entretien et de jour. En cas d'utilisation de masque, la prise d'échantillon était faite dans le masque. Après la prise d'échantillons les systèmes contenant le

charbon actif réfrigéré furent transportés et directement congelés au laboratoire. De plus des échantillons urinaires furent collectés afin de déterminer les concentrations d'acide 2-thiothiazolidine carboxylique. Les analyses médicales étaient très complètes et comportaient une liste de questions à remplir individuellement, des analyses cliniques, des tests biochimiques, l'électroneuromyographie des membres inférieurs, l'électrocardiogramme, un examen ophtalmologique, un examen neuropsychologique, un examen vasculaire, et une analyse de sperme. 93 travailleurs exposés ainsi que 35 contrôles ont participé à ces examens.

Principaux résultats :

Un contrôle externe de qualité des mesures de CS₂ (NIOSH 1600) a montré que la précision des mesures de faibles et hautes concentrations de CS₂ était insatisfaisante dans la plupart des laboratoires participant à ces études. Pour les mesures de TTCA la précision était bonne dans tous les laboratoires. En général, la variation inter-échantillons des répliqués des analyses TTCA était haute ce qui indique une faible reproductibilité des résultats. Les résultats du monitoring personnel ont confirmé que les mesures techniques appliquées après l'étude précédente ont réduit l'exposition personnelle au CS₂, en particulier dans la filature. La valeur TLV de 21 mg/m³ n'a été dépassée à aucun poste de travail. La réduction de l'exposition des sulphureux n'était pas significative (en fait ils portaient déjà un masque à air comprimé et avaient une exposition située en-dessous de la valeur TLV lors de l'étude précédente). Le remplacement de leur masque par des masques à air frais, qui étaient également portés par les fileurs, n'a donc pas amené une réduction supplémentaire de l'exposition. La concentration en TTCA a été analysée par les médecins du travail dans 781 échantillons urinaires. Les paramètres cardio-vasculaires rassemblés durant l'analyse médicale ont également été analysés. Aucun effet significatif (analyse univariée ou multivariée) du CS₂ sur la tension systolique ou diastolique ou sur les lipides (cholestérol total, HDL cholestérol, LDL cholestérol, triglycérides et apolipoprotéine AI en B) n'a été observé. La prévalence des déficiences coronaires (définies par un électrocardiogramme anormal ou de l'angor pectoris) était plus élevée chez les travailleurs du viscosé que chez les travailleurs non exposés mais n'était statistiquement significative que dans la population exposée aux plus hautes concentrations (index cumulatif de CS₂ > 150 mg/m³).

L'effet de CS₂ sur les caractéristiques fonctionnelles et structurelles de la paroi des vaisseaux fut examiné au moyen d'une technique échographique Doppler non-invasive. La **distensibilité** était réduite de manière significative dans le groupe exposé alors que le rythme cardiaque était significativement plus élevé que dans le groupe contrôle. L'examen électromyographique des membres inférieurs a indiqué une fréquence significativement plus élevée de polyneuropathie axonale sensori-motrice chez les travailleurs exposés en comparaison des contrôles non-exposés.

Des 93 travailleurs examinés 26 furent dirigés vers une requête auprès du Fonds des Maladies Professionnelles. Quinze de ces nouvelles demandes furent introduites par des fileurs, dont 11 d'origine étrangère (les travailleurs d'origine étrangère semblaient plus sensibles à l'intoxication au CS₂).

Publications les plus importantes :

1. **Vanhoorne M.** Epidemiological and medico-social study of the toxic effects of occupational exposure to carbon disulfide. Thesis 1992, Ghent University, Belgium.
2. **Daemen E., Van Risseghem M., De Bacquer D., Bulat P., Braeckman L. & Vanhoorne M.** (1999) Preliminary external quality assessment for the biological monitoring of carbon disulfide with urinary 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid. *Annals of Occupational Hygiene*, **43**, 125-130.
3. **Kotseva K., Braeckman L., Duprez D., De Bacquer D., De Buyzere M., Van de Veire N. & Vanhoorne M.** (2001) Cardiovascular effects in viscose rayon workers exposed to carbon disulfide. *Int J Occup Environ Health*, **7**, 7-13.

4. **Kotseva K., Braeckman L., Duprez D., De Bacquer D., De Buyzere M., Van de Veire N., & Vanhoorne M.** Decreased carotid artery distensibility as a sign of early atherosclerosis in viscose rayon workers. *Occup Med (under revision)*.
5. **Bulat P., Daemen E., Van Risseghem M., de Bacquer D., Tan X., Braeckman L., & Vanhoorne M.** Comparison of occupational exposure to carbon disulfide in a viscose rayon factory before and after technical adjustments. *Applied Occupational and Environmental Hygiene (under revision)*.

4.4. Programme d'appui scientifique à la protection des travailleurs en matière de santé 1998-2000

4.4.1. Contexte d'appel d'offre

En 1998, le programme d'appui scientifique à la protection des travailleurs prend un nouvel essor et encourage à de nouvelles initiatives de recherche. La synthèse des activités scientifiques antérieures ainsi que l'esprit qui prédomine alors en faveur d'un développement durable conditionnent la mise en œuvre de ce programme. Une importance est donnée à la recherche-action et à la communication chercheurs-utilisateurs.

Plus que par le passé, l'impulsion est donnée :

1. au transfert des résultats des recherches antérieures sur le terrain,
2. à la sensibilisation des populations concernées par les risques encourus,
3. au développement d'outils d'évaluation des risques et à leur intégration dans une démarche de prévention,
4. à l'impulsion de recherche ayant pour objet l'environnement professionnel dans un but sanitaire et de santé publique.

La phase I de ce nouveau programme se définit comme une phase de valorisation des recherches antérieures. Elle est réservée aux promoteurs des programmes précédents et vise le développement d'outils d'application réelle et immédiate en entreprises. Cette phase I du programme soutient

- des projets de validation d'outils de diagnostic du stress professionnel, des dommages causés par l'exposition aux divers agents biologiques et chimiques et des troubles musculosquelettiques,
- le développement de structures d'information à l'attention des utilisateurs, en particulier dans les PME.

Un budget de 80.MBEF était alloué à ce programme. 19 projets y étaient financés, dont 6 en matière d'hygiène industrielle et médecine du travail (budget 57.45 MBEF). 15 équipes participaient à ces 6 projets dont 10 regroupées en 2 réseaux de plus de 2 équipes. Par rapport au programme précédent la proportion d'équipes en réseau est plus grande ($10/15 = 0.67$).

4.4.2. Comité de coordination

Le comité d'accompagnement était constitué des représentants des quatre instances publiques suivantes: SSTC, Emploi et Travail, Santé publique, Fonds des maladies professionnelles.

4.4.3. Projets de recherche

**Enregistrement et évaluation de la radio-exposition individuelle
dans l'industrie des phosphates et chez les plâtriers**

PS/05

Budget : 5.58 MFB

Durée : 2 ans

Promoteur :

Prof. K. Heyde
Universiteit Gent
Vakgroep Subatomaire en Stralingsfysica
Proeftuinstraat 86
9000 GENT

Tel: 09/264.65.29
Fax: 09/264.66.99
E-mail: Kris.Heyde@rug.ac.be

Dr A. Poffijn
Universiteit Gent
Vakgroep Subatomaire en Stralingsfysica
Proeftuinstraat 86
9000 GENT

Tel: + 32 9 264 65 40
Fax: + 32 9 264 66 97
E-mail: Andre.Poffijn@rug.ac.be

Objectifs :

Le but de cette recherche était de réaliser une évaluation des risques éventuels pour la santé de différents groupes de travailleurs causés par la présence de radioactivité naturelle dans certains produits fabriqués et utilisés couramment. Une attention particulière a été consacrée à la dose d'exposition accumulée lors de la production de différents produits phosphatés à la suite de l'exhalation de radon en provenance de la manipulation des produits de base. Les effets pour la santé suite à l'application dans les entreprises des constructions de certains des produits finis provenant de l'industrie des phosphates ont été analysés en détail, en particulier l'utilisation de gypse phosphaté comme produit de base pour la fabrication du plâtre.

Méthodologie générale :

La campagne de mesure dans les industries des phosphates a comporté deux aspects: 1) l'analyse de la radioactivité (naturelle) des produits de base et des déchets éventuels (par gamma-spectroscopie utilisant un détecteur HPGe); et 2) des mesures intégrées de radon passif dans la fabrique elle-même

avec une attention spéciale pour les postes de travail à haute occupation (ces mesures ont duré de 3 à 6 mois).

Principaux résultats :

Les résultats obtenus dans l'industrie des phosphates ont montré que la concentration en radon est très fortement influencée par les procédés de production et par la radioactivité (naturelle) contenue dans le matériel de base. Lorsque du minerai d'origine magmatique est utilisé, il n'y a pas de problème de radon et la dose annuelle reste en dessous de 1 mSv, limite imposée pour la population. Dans ce cas, toute autre action est superflue. Par contre, si du minerai d'origine sédimentaire est utilisé, des valeurs augmentées de radon sont observées et doivent être suivies avec attention. Des mesures préventives doivent dès lors être envisagées. De plus l'augmentation de la concentration en radon est également fonction du procédé de production utilisé. En concentrant la radioactivité dans les boues des déchets, on obtient une concentration augmentée de radon.

Pour les mesures concernant l'industrie des constructions, des contacts ont été pris via CSTC avec les plâtriers. Pour préparer la campagne de mesure, une analyse préliminaire des différents produits contenus dans le plâtre a été décidée. Pour ce faire des contacts ont été pris avec les différents fabricants de plâtre en Belgique. Dans chaque société, un échantillon des produits plâtriers les plus couramment utilisés en Belgique a été prélevé. Ces échantillons furent analysés afin d'examiner leur contenu en radioactivité (naturelle). De plus, des mesures de radon furent réalisées dans 2 des 4 fabriques.

Les mesures d'activité gamma des différents plâtres ont donné des résultats équivalents à ceux décrits dans la littérature. Une société utilisait comme produit de départ du gypse ayant servi à désulphurer des gaz de fumée. Celui-ci présente des activités très faibles en radium et en thorium, proches de la limite de détection du détecteur HPGe. Le gypse naturel utilisé dans 2 autres sociétés présente une faible radioactivité naturelle avec une radioactivité radium autour de 10 Bq/kg. Par contre, lorsque du gypse phosphaté est utilisé comme produit de départ on obtient une augmentation jusqu'à 170 Bq/kg pour l'activité radium et 140 Bq/kg pour l'activité thorium. Il est donc possible qu'une exposition augmentée au radon puisse être constatée si ce dernier type de plâtre est utilisé.

Des mesures réalisées dans l'industrie du gypse ont montré que ces valeurs n'avaient pas augmenté. Toutes les valeurs se trouvent proche de la concentration moyenne du radon en Belgique. La contribution des plâtres préparés à partir de gypse phosphaté doit encore être étudiée.

Un des problèmes fondamentaux pour l'évaluation des doses d'exposition encourues, en tenant compte de la grande variabilité des concentrations en radon dans les divers locaux et de la mobilité des travailleurs, était l'inexistence d'un dosimètre personnel de radon suffisamment sensible et simple. Un tout nouveau type de dosimètre fut développé; il fut d'abord calibré et puis testé dans des circonstances bien définies avant d'être appliqué en routine aux différents postes de travail. En conclusion, un dosimètre simple, bon marché, et sensible pour le radon passif a été développé et mis à la disposition pour utilisation dans tous les secteurs où une exposition au radon peut poser des problèmes.

Publications les plus importantes :

1. **A. Van Deynse, C. Cosma, A. Poffijn** (1999) A passive radon dosimeter based on the combination of a track etch detector and activated charcoal *Radiation Measurements*, **Vol. 31 Nos 1-6**, 325-330.
2. **C. Cosma, A. Van Deynse, A. Poffijn** (1999) Studies on radon adsorption characteristics of different charcoals used as amplifiers for the track detectors. *Radiation Measurements* **Vol. 31 Nos 1-6**, 351-354.
3. **A. Van Deynse, A. Poffijn, J. Buysse** (2000) A personal radon dosimeter based on the combined charcoal - track-etch technique. Proceedings van IRPA Regional Conference on Radiation Protection in Central Europe 99, p. 707-715, 2000, Budapest.

Implémentation et validation d'un système d'indicateurs standardisé et informatisé pour le risque professionnel

PS/06

Budget : 5.02 MBEF

Durée : 2 ans

Promoteur :

Prof. G. Moens

Interbedrijfsgeneeskundige diensten voor werkgevers VZW
Interleuvenlaan 58
3001 HEVERLEE

Tel: + 32 16 39 05 07

Fax: + 32 16 40 02 36

E-mail: guido.moens@pophost.eunet.be

Objectifs :

1. valoriser les résultats du projet "Développement et valorisation d'un système d'indicateurs pour la médecine du travail face à divers risques (pour les agents chimiques et biologiques et les facteurs psychosociaux)" par l'élaboration et la publication de directives d'enregistrement, la création d'un groupe d'utilisateurs et la prise de contact avec d'autres groupes ayant des projets SSTC;
2. amélioration du système de mesure en complément d'un contrôle de qualité adéquat (avec intégration d'indicateurs de qualité);
3. assurer la continuité des systèmes de mesure;
4. développer une base de discussion pour les normes et directives internationales.

Méthodologie générale et principaux résultats :

Sur base des analyses réalisées durant le précédent projet SSTC (ST/06) l'ampleur et les caractéristiques d'un nombre de problèmes de santé et d'exposition ont été détectés dans une population d'environ 200.000 travailleurs en Flandre. De plus, une technique statistique permettant d'évaluer la fiabilité de l'enregistrement et de le corriger fut développée, et une stratégie pour le contrôle de qualité fut élaborée et implémentée progressivement. Ce projet a démontré que l'enregistrement des données de santé et d'exposition sont justifiés, pour autant qu'un certain nombre de directives concernant l'enregistrement et l'analyse des données soient suivies. Ces directives concernent entre autres la définition des objectifs de l'enregistrement, la standardisation (entre autres internationale), la promotion de la qualité et son contrôle, la méthodologie épidémiologique et son applicabilité et le respect de la vie privée.

A ces conditions, un enregistrement de routine peut servir de base à un système d'indicateurs automatisé, fiable et valable, ce qui signifie: un système d'information qui d'une manière rapide génère des signaux concernant les problèmes de santé ou des risques psychiques et/ou physiques, qui alors peuvent être approfondis par un examen spécifique.

Publications les plus importantes :

1. **Mylle G., Weel A., Moens G., Viaene B., Lahaye D., en Jacques P.** (1996) Periodiek onderzoek in Vlaanderen en Nederland. *Tijdschrift voor Bedrijfs- en Verzekeringsgeneeskunde (TBV)*, **5**, 174-182.
2. **De Raeve H., Curvers B., Mylle G., Viaene B., en Moens G.** (1999) Geneesmiddelengebruik bij werknemers in Vlaanderen. *Tijdschrift voor Gezondheidswetenschappen (TSG)*, **77 (5)**, 275-281.
3. **Moens G., Van Gaal L., Muts E., Viaene B., en Jacques P.** (1999) Body Mass Index and health among the working population: epidemiologic data from Belgium. *European Journal of Public Health*, **9**, 119-123.
4. **Mylle G., Moens G., De Raeve H., Viaene B., De Wit R., Lahaye D. en Jacques P.** (1999) De gezondheidstoestand van de Vlaamse werknemers (1993-1996). Samenvatting onderzoeksrapport. *Arbeidsgezondheidszorg en Ergonomie*, **26 (2)**, 89-90.
5. **Jacques P., Lahaye D., Moens G.** (2000) Ontwikkeling en valorisering van een signaalsysteem in de bedrijfsgezondheidszorg voor diverse regio's (waaronder chemische en biologische agentia en psychosociale factoren); Bruikbaarheid van een arbeidsgeneeskundig signaalsysteem bij de evaluatie van primair preventieve acties. In: Ondersteuningsprogramma voor de gezondheidsbescherming van de werknemer 1994-1998: samenvatting van de onderzoeksprojecten. Brussel: DWTC, 2000: 33-34

**Système d'information convivial pour l'évaluation des risques pour la santé liés à l'exposition
aux agents mutagènes et cancérigènes**

PS/07

Budget : 26.8 MBEF

Durée : 2.25 ans

Promoteurs :

Prof. M. Kirsch-Volders [coordinateur]

Vrije Universiteit Brussel
Laboratorium voor
Cellulaire Genetica
Pleinlaan 2
1050 BRUSSEL

Tel: + 32 2 629 34 23
Fax: + 32 2 629 27 59
E-mail: mkirschv@vub.ac.be

Prof. D. Lison

Université Catholique de Louvain,
Unité de Toxicologie Industrielle et Médecine du Travail
Clos Chapelle aux Champs 30-54
1200 BRUXELLES

Tel: + 32 2 764 32 20
Fax: + 32 2 764 32 28
E-mail: lison@toxi.ucl.ac.be

Prof. H. Veulemans

Katholieke Universiteit Leuven
Faculteit Geneeskunde - Afdeling Arbeids- en Verzekeringsgeneeskunde
Kapucijnenvoer 35/5
3000 LEUVEN

Tel: + 32 16 33 69 95
Fax: + 32 16 33 69 97
E-mail: Hendrik.Veulemans@med.kuleuven.ac.be

Prof. L. De Ridder

Universiteit Gent, Faculteit Geneeskunde
Vakgroep Fysica: Biomedische Wetenschappen & Radioprotectie
Proeftuinstraat 86
9000 GENT

Tel: + 32 9 224 02 24
Fax: + 32 9 264 04 99
E-mail: leoridder@rug.ac.be

Prof. H. Thierens

Universiteit Gent, Faculteit Geneeskunde
Vakgroep Fysica: Biomedische Wetenschappen & Radioprotectie
Proeftuinstraat 86
9000 GENT

Tel: + 32 9 264 66 43

Fax: + 32 9 264 66 99

E-mail: hubert.thierens@rug.ac.be

Dr Ch. Laurent

Université de Liège, Laboratoire ORME
Tour de Pathologie 1
CHU B23
4000 LIEGE

Tel: + 32 4 366 24 47

Fax: + 32 4 366 24 36

E-mail: chr.laurent@ulg.ac.be

Objectifs :

Développement d'un outil d'information sur les risques cancérigènes/génotoxiques professionnels, à l'usage des conseillers en prévention (médecins du travail, administration, chercheurs)

Méthodologie générale :

1. Conception d'un outil d'informations à usage convivial et interactif (site-web) incluant les informations suivantes:
 - 1.1 compilation critique des normes nationales et internationales relatives aux agents génotoxiques et cancérigènes associés au milieu du travail;
 - 1.2 synthèse structurée des données/études scientifiques publiées ces dix dernières années - y compris celles des auteurs du réseau relatifs aux tests de génotoxicité et aux tumeurs, pour une exposition donnée à un agent cancérigène/mutagène donné en milieu de travail;
 - 1.3 outil de calcul des risques liés à l'exposition professionnelle à des agents cancérigènes/mutagènes, ainsi que les limites inhérentes à cet outil;
 - 1.4 guide d'utilisation des tests à l'usage des utilisateurs potentiels.
2. Feed-back vers les sociétés et les autorités compétentes par le biais d'un symposium (présentation des résultats et des outils développés) et de réunions scientifiques organisées avec les acteurs de prévention en santé au travail
3. Edition de publications de "valorisation" et conception d'une brochure informatique traitant de la prévention primaire, à destination du monde professionnel.

Résultats :

Le site <http://cdfc.rug.ac.be/healthrisk> offre un guide complet pour la réalisation de l'évaluation de l'exposition externe et interne, des effets précoces et des modifications génotoxiques en cas d'exposition professionnelle à des agents cancérigènes. Il comporte également des recommandations

spécifiques pour certains cancérogènes prioritaires en Belgique, c'est-à-dire le styrène, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, le cobalt, le nickel, le chrome, le 1,3-butadiène et les radiations ionisantes.

Le lien direct entre les universités et la médecine du travail a pu être mis en oeuvre grâce à une collaboration constante avec un comité de suivi motivé, incluant des membres concernés par le monde du travail.

L'efficacité, la clarté et l'utilité de l'information contenue sur le site a été évaluée au moyen d'une enquête adressée aux médecins du travail néerlandophones et francophones. Leurs commentaires constructifs ont été pris en compte afin d'atteindre les objectifs de convivialité.

L'outil est fonctionnel et adaptable à d'autres objectifs que pourraient avoir les autorités publiques, la médecine du travail et/ou l'université.

Publication :

Le site web <http://cdfc.rug.ac.be/healthrisk>.

Site internet et organisation de séminaires pour le contrôle microbiologique des bâtiments

PS/08

Budget : 5.48 MFB

Durée : 2 ans

Promoteur :

Dr N. Nolard

Institut Scientifique de la Santé Publique - ISP

Rue J. Wytsman 14

1050 BRUXELLES

Tel: 02/642.55.17

Fax: 02/642.55.19

E-mail: N.Nolard@iph.fgov.be

Objectifs :

1. permettre l'accès à de multiples informations actualisées concernant les bâtiments équipés d'installations de traitement d'air;
2. évaluer l'impact des paramètres du conditionnement d'air sur le bien être et la santé à travers 2 questionnaires complémentaires, l'un destiné au monde médicale, l'autre aux travailleurs.

Méthodologie générale et principaux résultats :

Au terme des 8 ans de recherche, l'équipe a mis en évidence la nécessité de développer un système d'informations sur les risques pour la santé liés à l'air conditionné des bâtiments et sur les règles d'hygiène à observer en matière de prévention, à destination des médecins du travail, des responsables de la sécurité hygiène (SIPP) et des responsables techniques de la maintenance. Deux modes de diffusion de cette information ont été adoptés:

- Un site internet (*www.indoorpol.com*) donnant accès à de multiples informations concernant les bâtiments équipés d'installations de traitement d'air (expérience du laboratoire, conseils pratiques, références bibliographiques récentes, dates d'exposés, de séminaires, ...). Dans un domaine en pleine évolution, l'intérêt d'un tel site est un accès aisé à des données actualisées.
- Des séminaires de formation, principalement axés sur la compréhension des développements de germes spécifiques à l'intérieur des bâtiments, des risques pour la santé (normes) et des moyens de prévention et de remédiation. A titre expérimental, deux séminaires ont été réalisés à l'ISP les 24/03/01 et 16/11/01.

Publications les plus importantes :

1. **Chasseur C., Verhaegen A.M., Gofflot A., Nolard N.** (2000) Microbiological controls in air conditioning systems: a standard preliminary approach. *Proceeding of Healthy Buiding*, Finland, Vol 3, 555-560.
2. **Malchaire J., Chasseur C., and Nolard N.** Sick Building Syndrome : analyse et prévention. *INRCT (Institut National de Recherche sur les Conditions de Travail)*: 148 pp
3. **Malchaire J., Chasseur C., and Nolard N.** Sick Building Syndrome. Analyse en preventie. Nationaal onderzoeksinstituut voor arbeidsomstandigheden: 148 pp.
4. **Nolard N.** (1999) Indoor moulds: a public health problem in Belgium: overview of 15 years' experience. *Bioaerosols, fungi and mycotoxins: health effects, assessment, prevention and control*, 48-53
5. **Beguin H., and Nolard, N.** (1999) Relationship between mycobiota in wall-to-wall carpet dust and age of carpet. *Aerobiologia*, 15, 299- 306

**Suivi et diffusion de l'information à propos de la pertinence ou la non-pertinence de la
susceptibilité génétique dans le cadre de l'élaboration de normes pour le contrôle des
risques**

PS/09

Budget : 8.99 MBEF

Durée : 2 ans

Promoteurs :

Dr K. Van Damme (coordinateur)
Universitaire instelling Antwerpen
Epidemiologie en sociale geneeskunde
Universiteitsplain 1
2610 WILRIJK

Tel: + 32 16 65 66 50 of + 32 16 40 72 74
Fax: + 32 16 65 08 25
E-mail: Karel.Vandamme@med.kuleuven.ac.be

Dr L. Casteleyn
Katholieke Universiteit Leuven
Centrum voor Menselijke Erfelijkheid (CME)
Herestraat 49
3000 LEUVEN

Tel: + 32 16 65 66 50 of + 32 16 40 72 74
Fax: + 32 16 65 08 25
E-mail: ludwine.casteleyn@med.kuleuven.ac.be

Prof. E. Schiffers
Dr A. Collard
Facultés Universitaires Notre-Dame de La Paix à Namur
Département de Mathématique
8, Rempart de la Vierge
5000 NAMUR

Tel: + 32 81 72 49 19
Fax: + 32 81 72 49 14
E-mail: acollard@math.fundp.ac.be

Objectifs :

1. suivi de la recherche internationale dans le domaine de la susceptibilité génétique, contacts et collaboration avec les autres équipes de recherche dans le pays;

2. développement d'un centre d'information d'une grande accessibilité concernant la susceptibilité génétique qui serait, et qui s'orienterait essentiellement vers les décideurs tels que les partenaires sociaux et les instances politiques, tous les acteurs de la médecine du travail ainsi que les scientifiques, etc., avec comme but la mise à la disposition d'une information scientifiquement correcte et utilisable.

Méthodologie générale et principaux résultats :

L'équipe a élaboré un site-web ayant pour objectif d'informer et d'encourager le dialogue, le débat de fond autour de la problématique de la gestion des risques professionnels et de la susceptibilité génétique.

Ce site-web est orienté vers un public très divers, directement ou indirectement concernés : les partenaires sociaux, les instances politiques, les scientifiques, les médecins du travail et d'autres professionnels de la santé au travail etc. Il s'agit par ce biais de contribuer à l'évolution de la réflexion en matière de susceptibilité génétique, partant d'une vision (monolithique) (ultra)simplifiée vers une vision plus nuancée grâce à l'apport de différentes approches/opinions (visions non déterministes et non réductionnistes).

La littérature scientifique au sujet de la susceptibilité génétique dans le domaine du contrôle de risque pour la santé au travail a été suivie et une participation systématique aux débats concernant les tests génétiques et leurs implications pour la santé au travail a été mise en oeuvre.

D'une manière concrète le site-web traite les questions suivantes:

1. Quels sont les risques pour la santé en milieu professionnel ?
2. Est-ce que le risque de maladies professionnelles est identique pour tous?
3. Quels sont les facteurs qui influencent les différences de susceptibilité et donc le risque de maladies?
4. Quels sont les facteurs constitutifs "génétiques" qui influencent ce risque?
5. Comment peut-on évaluer la susceptibilité génétique pour certains risques spécifiques?
6. Quelle est la valeur prédictive de ce type de test (actuellement / dans l'avenir) ?
7. Est-ce que les tests génétiques peuvent être valables pour la protection des travailleurs?
8. Conclusion concernant l'utilisation de ces tests en milieu professionnel.

Présentations les plus importantes:

1. **Van Damme K., Casteleyn K., Collard A.** (2000) Troisièmes Journées Scientifiques du Groupe Français de Myelodysplasies, 8-9 juni 2000, Faculté de Médecine Henri Warembourg, pôle Recherche. Abstract: *Étude épidémiologique de l'association entre les aberrations chromosomiques et les facteurs environnementaux dans le syndrome myelodysplasique* .
2. **Van Damme K., Casteleyn L., Collard A** (1999) Final report to the Belgian Ministry of Science on the Inter-university project on "*Correlations between specific genomic lesions and occupation related environmental factors*" April 1999.

Valorisation du réseau d'informations toxicologiques REGETOX 2000 pour la protection des travailleurs

PS/10

Budget : 5.58 MFB

Durée : 2 ans

Promoteur :

Prof. Ph. Mairiaux

Université de Liège

Ecole de Santé Publique

Service de Santé au Travail et d'Education pour la Santé

Bâtiment 23 - Sart Tilman

4000 LIEGE

Tel : + 32 4 366.25.00

Fax : + 32 4 366.28.89

E-mail : stes@ulg.ac.be

Objectifs :

Le projet vise l'utilisation effective du réseau REGETOX 2000ⁱ dans le management de la prévention des risques toxicologiques, ce qui sous-entend les objectifs suivants:

- . identifier avec les partenaires industriels actuels, les obstacles et les difficultés éprouvées pour une utilisation régulière et complète des outils d'évaluation du risque mis à disposition à travers le réseau;
- . améliorer les services d'aide à la décision offerts par le centre serveur;
- . mettre en oeuvre un plan de formation des utilisateurs de façon à les rendre aptes à exploiter les potentialités télématiques du réseau d'une part, et à intégrer les informations toxicologiques obtenues dans une stratégie cohérente de gestion des risques d'autre part;
- . élargir le réseau existant à d'autres partenaires industriels, en vue de l'établissement d'une Fondation REGETOX autofinancé par les différents partenaires.

Méthodologie générale et principaux résultats :

Dans la plupart des entreprises et tout particulièrement dans les PME, l'évaluation du risque chimique n'est pas réalisée de façon structurée mais respecte cependant une démarche par étapes comportant successivement l'identification des dangers au moyen des informations contenues dans la fiche de données de sécurité, une évaluation de l'exposition basée sur le bon sens et l'expérience et dans de rares cas un mesurage atmosphérique visant à quantifier le risque. Dans les PME où l'intégration des tâches et des fonctions est la situation la plus commune, il est le plus souvent illusoire d'évaluer le risque avec précision.

ⁱ réseau télématique d'informations toxicologiques

Dans ce contexte et en tenant compte de la politique de prévention prescrite aux entreprises par l'AR du 27 mars 1998, il est préférable de parler de **stratégie générale de prévention** dont l'objectif principal n'est pas de quantifier le risque mais de prévenir ou éliminer ou tout au moins réduire la survenue du dommage.

Afin de s'adapter aux réalités des PME, une **approche structurée dite en «pyramide»** a été développée dans le cadre du projet REGETOX . Cette approche utilise à chaque étape les moyens et les compétences juste nécessaires pour les objectifs poursuivis à savoir l'identification des dangers, l'estimation du risque et la recherche de moyens de remédiation.

La démarche proposée comportait les outils suivants:

1. le calcul du risque potentiel mis au point par l'INRS de Nancy: identification des dangers et définition des priorités (étape I);
2. l'UK schème développé par l'UK Health and Safety Commission's Advisory Committee on Toxic Substances: évaluation semi-quantitative du risque (étape II);
3. l'estimation quantitative du risque à l'aide du logiciel Risk*Works développé au cours de la première phase du projet Regetox (étape III).

L'ensemble de la démarche a fait l'objet d'une application dans deux entreprises dont une PME. Les objectifs poursuivis étaient double, d'une part en apprécier la faisabilité sur le terrain et d'autre part élaborer un logiciel pour en faciliter l'utilisation par les conseillers en prévention au sein des entreprises.

Présentations:

1. **A. Balsat, E. Husson, Ph. Mairiaux, J. De Graeve, P. Bartsch, P. Kremers** (2000) La démarche d'évaluation du risque chimique développée dans le cadre du projet REGETOX . Communication orale présentée à la réunion scientifique organisée par l'équipe du projet KIRSCH-VOLDERS le 5 mai 2000 à l'ISSEP.
2. **E. Husson, A. Balsat, Ph. Mairiaux, A. Albert, P. Kremers, J. De Graeve, P. Bartsch** (2000) Réseau télématique pour la protection des travailleurs exposés à des risques toxicologiques – Le projet REGETOX. Poster présenté aux Huitièmes Journées Francophones d'Informatique Médicale tenues à Marseille les 30 et 31 mai 2000.
3. **A. Balsat, E. Husson, Ph. Mairiaux, J. De Graeve, P. Bartsch, P. Kremers** (2000) REGETOX 2000.-A project for a global approach for assessing and managing chemical risks at the workplace. Communication orale au congrès ICOH 2000 tenu à Singapour du 28 août au 1^{er} septembre 2000.

4.5. Le programme d'appui à la Protection des travailleurs en matière de santé : phase 2 (1999-2003)

4.5.1. Contexte d'appel d'offre

Malgré les efforts de recherche et d'intervention déjà consentis au niveau international et national en faveur d'**une amélioration des conditions de travail**, les plaintes et les coûts engendrés par les maladies professionnelles, l'absentéisme et les accidents de travail restent élevés. Les conditions de travail posent des défis permanents pour les politiques de santé qui, à la recherche de solutions satisfaisantes au niveau individuel et social, interrogent les différents niveaux de pouvoir et le monde scientifique.

Stress professionnel, comportements à risques, allergies, cancers et troubles somatophormes liés à la proximité ou à l'utilisation abusive et malhabile de produits industriels, de procédés ou de procédures sont souvent dénoncés.

Trop souvent encore, le travailleur est épinglé comme seul responsable des conséquences de ses conduites au travail. Or, au travail, le plus souvent, l'individu n'existe que dans un collectif structuré. Celui-ci suppose une culture qui se véhicule et qui se transmet par la communication et l'échange d'informations. Si cette communication fait défaut, le collectif fait défaut, le système est défaillant et devient facteur de risque d'incidents et d'accidents pour le travailleur.

Par ailleurs, l'individu au travail est un élément d'un système organisationnel ouvert, subissant l'influence économique, politique, technique et juridique d'une époque. La mouvance actuelle se caractérise par une volonté d'aller toujours plus loin dans le développement technique.

Se basant sur l'expérience issue de programmes antérieurs, la phase II du programme d'appui scientifique à la protection des travailleurs (99-03) se propose de traiter 2 thématiques dans un contexte de développement durable et de législation européenne :

1. l'influence des **agents biologiques, chimiques et physiques** sur la santé-sécurité du travailleur,
2. les **aspects psychosociaux** c'est à dire l'influence du contexte humain, organisationnel, social et technique de travail sur la santé physique (y compris les troubles musculo-squelettiques) et mentale du travailleur.

Un budget de 230 MBEF a été alloué à ce programme. 9 projets en réseau multidisciplinaire y sont financés, dont 4 en matière d'hygiène industrielle et de médecine du travail (budget 111.5 MBEF). 13 équipes ont participé à ces 4 projets dont 10 regroupées en 2 réseaux de plus de 3 équipes. Par rapport au programme précédent la proportion d'équipes en réseau est plus grande ($10/13 = 0.77$).

4.5.2. Comité de coordination

Le comité d'accompagnement est constitué des représentants des quatre instances publiques suivantes: SSTC, Emploi et Travail, Santé publique, Affaires sociales et Environnement, et le Fonds des maladies professionnelles.

4.5.3. Projets de recherche

Actuellement en cours

Variations génotypiques et phénotypiques, facteurs de susceptibilité individuelle et substances industrielles génotoxiques/neurotoxiques en médecine de travail

PS/16

Budget : 54.5 MBEF

Durée : 4 ans

Promoteurs :

Prof. M. Kirsch-Volders [coordinateur]

Vrije Universiteit Brussel
Laboratorium voor
Cellulaire Genetica
Pleinlaan 2
1050 BRUSSEL

Tel: + 32 2 629 34 23
Fax: + 32 2 629 27 59
E-mail: mkirschv@vub.ac.be

Prof. D. Lison

Université Catholique de Louvain,
Unité de Toxicologie Industrielle et Médecine du Travail
Clos Chapelle aux Champs 30-54
1200 BRUXELLES

Tel: + 32 2 764 32 20
Fax: + 32 2 764 32 28
E-mail: lison@toxi.ucl.ac.be

Prof. H. Veulemans

Katholieke Universiteit Leuven
Faculteit Geneeskunde - Afdeling Arbeids- en Verzekeringsgeneeskunde
Kapucijnenvoer 35/5
3000 LEUVEN

Tel: + 32 16 33 69 95
Fax: + 32 16 33 69 97
E-mail: Hendrik.Veulemans@med.kuleuven.ac.be

Prof. L. De Ridder

Universiteit Gent, Faculteit Geneeskunde
Vakgroep Fysica: Biomedische Wetenschappen & Radioprotectie
Proeftuinstraat 86
9000 GENT

Tel: + 32 9 224 02 24
Fax: + 32 9 264 04 99

E-mail: leoridder@rug.ac.be

Prof. H. Thierens

Universiteit Gent, Faculteit Geneeskunde
Vakgroep Fysica: Biomedische Wetenschappen & Radioprotectie
Proeftuinstraat 86
9000 GENT

Tel: + 32 9 264 66 43

Fax: + 32 9 264.66.99

E-mail: hubert.thierens@rug.ac.be

Dr Ch. Laurent

Université de Liège, Laboratoire ORME
Tour de Pathologie 1
CHU B23
4000 LIEGE

Tel: + 32 4 366 24 47

Fax: + 32 4 366 24 36

E-mail: chr.laurent@ulg.ac.be

Prof. P. Vielle

Université Catholique de Louvain
Faculté de Droit
Département de Droit économique et social
Collège Thomas More – place Montesquieu, 2
1348 LOUVAIN-LA-NEUVE

Tel : + 32 10 47 47 60

Fax : + 32 10 47 47 57

E-mail : vielle@deso.ucl.ac.be

Objectifs :

Etudier la capacité de mesurer l'intérêt et l'applicabilité de certains candidats marqueurs de susceptibilité individuelle en médecine du travail par les démarches suivantes :

- développement technique de tests de phénotypage (CYP2E1) et génotypage (CYP2E1, CYP2B6, GSTs et mEH)
- étude exploratoire de la technologie "DNA array microchips" pour le génotypage et le phénotypage en médecine du travail
- étude expérimentale (in vitro et in vivo) de l'impact des polymorphismes étudiés (CYP2E1, GSTs et mEH) sur la métabolisation du styrène
- étude expérimentale de l'impact des polymorphismes sur la réparation des lésions oxydatives induites par le cobalt
- étude de biomonitoring de susceptibilité dans une population de travailleurs exposés au styrène
- étude de biomonitoring de susceptibilité dans une population de travailleurs exposés au cobalt

- étude des implications éthiques et juridiques des tests de susceptibilité en médecine du travail (en collaboration avec les autres partenaires du réseau, juristes en particulier).

**Pertinence et non pertinence scientifique de la susceptibilité génétique
lors de l'établissement de normes pour le contrôle des risques**

PS/17

Budget : 7.5 MBEF

Durée : 4 ans

Promoteurs :

Dr K. Van Damme (coordinateur)
Dr L. Casteleyn

Katholieke Universiteit Leuven
Centrum voor Menselijke Erfelijkheid (CME)
Herestraat 49
3000 LEUVEN

Tel: + 32 16 65 66 50 of + 32 16 40 72 74

Fax: + 32 16 65 08 25

E-mail: Karel.Vandamme@med.kuleuven.ac.be
ludwine.casteleyn@med.kuleuven.ac.be

Objectifs :

- Etudier l'association entre les anomalies induites par le benzène dans l'hémogramme périphérique et les polymorphismes génétiques avec comme but la pertinence ou la non pertinence possible de l'utilisation de tests/pratiques génétiques ou non génétiques lors de tests de recrutement et des contrôles médicaux périodiques pour la prévention d'anomalies hématolymphopoiétiques.
- Générer des hypothèses sur la relation entre les facteurs de sensibilité génétique, dont on sait qu'ils sont impliqués dans le métabolisme des agents xénobiotiques et l'effet de l'exposition modérée au benzène sur l'hémogramme périphérique de travailleurs sains;
- Contribuer à une meilleure compréhension de la relation entre les changements induits par l'environnement dans l'hémogramme périphérique et le risque d'affections hématolymphopoiétiques.

L'asthme professionnel en Belgique

PS/18

Budget : 32.5 MBEF

Durée : 4 ans

Promoteurs :

Prof. B. Nemery

Katholieke Universiteit Leuven
Laboratorium voor Pneumologie
Herestraat 49
3000 LEUVEN

Tel : + 32 16 34 71 21

Fax : + 32 16 34 71 24

e-mail : ben.nemery@med.kuleuven.ac.be

Prof. D. Piette

Université Libre de Bruxelles
Ecole de Santé publique/PROMES
Route de Lennik 808 CP596
1070 BRUXELLES

Tel : +32 2 555 40 81

Fax : + 32 2 555 40 49

e-mail : dpiette@ulb.ac.be

Prof. O. Vandenplas

Université Catholique de Louvain
Service de Pneumologie/Cliniques universitaires de Mont-Godinnes
5530 YVOIR

Tel: +32 81 42.33.51

Fax: +32 81 42.33.52

e-mail: olivier.vandenplas@pneu.ucl.ac.be

Prof. J. Kips

Katholieke Universiteit Leuven
Dienstlongzieken
De Pleinlaan 2
1000 BRUXELLES

Tel : + 32 9 240 23 59

Fax : + 32 9 240 23 41

e-mail : johan.kips@rug.ac.be

Objectifs :

Ce projet combine une approche épidémiologique et expérimentale visant une meilleure connaissance des facteurs de risque liés à l'exposition ou à l'individu pouvant influencer la survenue de l'asthme professionnel. Cette connaissance devra permettre de formuler une stratégie scientifiquement fondée et éthiquement acceptable pour la prévention, la détection et le suivi de l'asthme professionnel, tant au plan national qu'europpéen.

Les objectifs principaux de ce projet sont les suivants :

1. Obtenir une meilleure connaissance de l'épidémiologie de l'asthme professionnel en Belgique.
2. Evaluer l'impact socio-économique de l'asthme professionnel chez les personnes qui en sont atteintes.
3. Améliorer nos connaissances de la physiopathologie de l'asthme professionnel.
4. Etudier les attitudes des jeunes à risque d'asthme professionnel.

Validation de méthodes microbiologiques et chimiques de contrôle des lieux de travail

PS/19

Budget : 17 MFB

Durée : 4 ans

Promoteurs :

Dr. N. Nolard

Dr. C. Chasseur

Institut de la Santé Publique-ISP

Section Mycologie

Rue Juliette Wytzman 14

1050 BRUXELLES

Tel : +32 2 642 55 17

Fax : +32 2 642 55 19

E-mail : n.nolard@iph.fgov.be

Prof. M. Marlier

Prof. G. Lognay

Facultés universitaires agronomiques de Gembloux

Unité de Chimie générale et organique

Tel : + 32 81 62 22 26

Fax : + 32 81 62 22 90

E-mail : marlier.m@fsagx.ac.be

longnay.m@fsagx.ac.be

Objectifs :

Prévention de la propagation de micro-organismes dans les lieux de travail : développement d'outils analytiques objectifs et performants permettant d'évaluer l'occurrence d'agents biologiques (propagules fongiques) et chimiques (MVOCs produits par des moisissures) susceptibles d'être délétères dans le milieu du travail.

1. Identification des facteurs de risque mycologiques et chimiques liés à la présence et à la propagation de micro-organismes dans les lieux de travail. Il s'agit de compléter les approches diagnostiques préventives et interventionnistes qui relèvent plus strictement de la mycologie (prélèvement, culture et identification de moisissures vivantes) par la validation de méthodes objectives d'évaluation de la fonge totale.
2. Recherche documentaire (scientifique et technique) sur la thématique qui sera mise à disposition d'un public d'utilisateurs potentiels.

4.6. Place de la discipline dans les programmes SSTC

Les programmes scientifiques développés depuis 1990 sous l'impulsion des Services fédéraux des Affaires scientifiques ont eu pour objectif de stimuler la rencontre entre les activités de recherche des scientifiques et les besoins exprimés par le monde du travail et les nouvelles législations nationales imposées au monde du travail, entre autre par les obligations européennes. Au cours des 10 années écoulées, les acteurs de la santé en milieu du travail ont en effet été confrontés à de nouvelles impositions légales (AR du 2 décembre 1993 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'utilisation d'agents cancérogènes au travail, AR du 4 août 1996 concernant la politique de bien-être au travail, AR du 10 août 1998 concernant les valeurs limites d'exposition aux agents chimiques en milieu professionnel) qui nécessitaient de développer de nouveaux outils pour mettre celles-ci en œuvre (p. ex. tests de surveillance du risque en cas d'exposition à des agents cancérogènes). Ces nouvelles dispositions (p. ex. la loi sur le bien-être au travail) impliquent également un effort de formation de professionnels pouvant prendre en charge ces nouvelles responsabilités au sein des entreprises. Il était donc naturel que les services universitaires qui avaient été les précurseurs de ces méthodes de biomonitoring d'exposition et d'effets de par la recherche fondamentale et appliquée qu'ils avaient développés conjuguent leurs compétences en matière de recherche scientifique et de formation et soient partie prenante dans cet effort national.

En 1990, lors du début de ce programme d'impulsion scientifique, les questions soulevées par les réflexions concernant l'hygiène industrielle et la médecine du travail s'articulaient autour des axes suivants:

- Quels sont les besoins de la médecine du travail en matière d'hygiène industrielle ?
- Quels aspects nécessitent au préalable de la recherche fondamentale avant de s'orienter vers des approches pratiques sur le terrain?
- Quelles sont les maladies professionnelles pour lesquelles une prévention efficace est encore à améliorer ou à développer ?
- Existe-t'il des biomarqueurs spécifiques des différentes étapes de pénétration d'une substance toxique ou d'un facteur nocif, et de ses effets précoces ou tardifs ?
- Est-on capable, est-il utile de quantifier ces biomarqueurs ?
- Comment mettre à la disposition des utilisateurs, d'une manière pratique et conviviale, les connaissances récemment acquises et les méthodes récemment développées ?

Au cours de la première phase (1990-94), les études en matière de toxicologie industrielle furent confiées à 31 équipes de recherche universitaires et de différents instituts et organismes dont 12 étaient regroupées en 3 réseaux de plus de 2 participants.

Dans la seconde phase (1994-98), le nombre de réseaux de recherche avec plus de 2 participants s'élevait toujours à 3, regroupant 13 des 20 équipes de recherche universitaires et institutionnelles participantes.

La troisième phase du programme (1998-00) compte 2 réseaux de plus de 2 équipes, rassemblant 10 des 15 équipes universitaires et institutionnelles participantes.

4.7. 10 ans de recherche en toxicologie industrielle et d'hygiène environnementale: bilan

4.7.1. Synthèse de l'action SSTC-DWTC

Une analyse comparative des différentes recherches réalisées dans le domaine de l'hygiène au travail sous l'impulsion de SSTC est présentée dans le tableau 1. Les principaux objectifs de la recherche étaient de :

- d'étudier les mécanismes de toxicité,
- de documenter l'épidémiologie du milieu professionnel,
- de mener des enquêtes auprès des travailleurs,
- de mener des études épidémiologiques pour identifier les risques,
- de réaliser de la métrologie, de l'expologie, et développer des biomarqueurs,
- d'établir des outils de gestion à l'usage de tous les acteurs de la médecine du travail.

Les 3 phases du programme (1990-1994, 1994-98 et 1998-2000) se sont articulées autour de ces objectifs et ont progressivement mis en oeuvre les tendances maîtresses suivantes:

- le **centrage** sur la toxicologie industrielle. Au départ, la première phase comportait des recherches sur les agents toxiques présents dans l'environnement général et en milieu professionnel. A partir de 1994, seule l'exposition professionnelle a été étudiée.
- le passage de la recherche **fondamentale** vers la recherche **appliquée**. En résumé, la phase 1 plus fondamentale s'est traduite par des recherches appliquées en phase 2 et une valorisation sur le terrain en phase 3. Le programme 1999-2003 comporte, à côté de projets très pratiques, de nouveaux projets de recherche fondamentale, soulignant la nécessité de garder une interaction constante entre ces différents pôles.
- le passage de la **monodisciplinarité** à la **multidisciplinarité**. La progression vers la multidisciplinarité se retrouve dans le nombre croissant de réseaux avec au moins 3 laboratoires participants par rapport aux projets réalisés à 1 ou 2 équipes et dans la variété des disciplines associées au sein d'un réseau.
- le **transfert** des méthodologies développées en laboratoire vers les acteurs du terrain. Ce transfert s'est opéré plus spécifiquement dans la phase 3 (1998-2000) mais a bien-entendu été sous-jacent à tous les projets précédents.
- l'intégration des **utilisateurs**. Déjà présents dans les comités de suivi dès le départ, les utilisateurs ont été intégrés de manière de plus en plus étroite au cours du temps.

Ces tendances sont illustrées schématiquement dans le tableau repris ci-dessous.

Figure 1	1990-1994	1994-1998	1998-2000	1999-2003
RECHERCHE DE BASE				
Mécanismes de toxicité				
<i>in vitro</i>	HH/12/021		ST/01	

	HH/12/046	
<i>in vivo</i>	HH/10/005	ST/01
	HH/10/022	ST/12
	HH/12/021	
	HH/12/046	
	HH/52/016	

RECHERCHE DE TERRAIN

Inventaire	HH/02/040				
Enquête	HH/50/027				
Epidémiologie	HH/06/038		PS/18		
	HH/06/043				
	HH/82/002				
Métrologie					
	Exposition	HH/01/044	ST/01		PS/16
		HH/02/030	ST/10	PS/05	
		HH/10/014	ST/15		PS/19
	HH/83/008	ST/16			
Effets	HH/01/044	ST/01		PS/16	
	HH/02/036	ST/02			
	HH/10/014	ST/016			
	HH/10/022				
	HH/12/021				
	HH/83/008				
Relation dose-effet	HH/01/044	ST/01		PS/16	
	HH/02/036	ST/16			
		ST/08			

OUTILS DE GESTION

HH/11/029	ST/06	PS/06	
HH/50/018	ST/07	PS/10	
		PS/07	
		PS/08	
		PS/09	PS/17

Les résultats obtenus par ces différents programmes représentent des progrès importants au niveau de la connaissance et de l'estimation du risque en milieu professionnel et ont marqué d'une manière concrète une étape décisive de la mise en pratique en Belgique de nouvelles méthodologies pour la surveillance de la santé en milieu professionnel.

Ces progrès ont également été concrétisés par la publication de nombreux articles scientifiques dans la littérature spécialisée internationale. Les publications les plus importantes sont reprises sur les fiches des projets. Les crédits SSTC ont également rendu possible la réalisation de thèses de doctorat. A titre d'exemple, mentionnons les thèses de doctorat de: Dubois Maryline (Prof. Kremers, ULg, Biochemical

Toxicology, 1995), Florence-Walravens Anne (Prof. Crichton, UCL, BIOC, 1995), Hugla Jean-Louis (Prof. Thomé, ULg, Laboratoire d'écologie animale et d'écotoxicologie, 1993), Leclercq Laurent (Dr. Laurent, ULg, Laboratoire ORME, 1998), Severi Mario et Pauwels Wim (Prof. Veulemans, KUL, Laboratorium voor Arbeidshygiëne en Toxicologie, 1995 et 1998, Stouvenakers Nadine (Prof. Thomé, ULg, Laboratoire d'écologie animale et d'écotoxicologie, 1993), Van Hummelen Paul et Van Goethem Freddy (Prof. Kirsch-Volders, VUB, Laboratorium voor Cellulaire Genetica, 1994 et 1995), et Verhaegen Frans (Prof. Thierens, RUG, Biomedische Fysica en Radioprotectie, 1996). Ce dernier aspect est particulièrement important parce que ces docteurs occupent maintenant des positions importantes dans l'industrie et les administrations fédérales ou régionales, et contribuent à la création d'un réseau informel d'acteurs spécialisés "injectés" dans le monde du travail (voir fiches de laboratoire).

4.7.2. Synthèse scientifique des projets

Les lignes de force des résultats des 10 années de recherche en toxicologie industrielle réalisées sous l'impulsion des SSTC pourraient se résumer en ces termes:

1. centrer la recherche de base sur les besoins du monde du travail tout en promouvant la multidisciplinarité de l'approche,
2. développer et valider les méthodologies pour le biomonitoring,
3. mettre en oeuvre sur le terrain des méthodologies développées en laboratoire,
4. développer des outils de gestion facilitant la communication entre les centres d'expertise et les médecins du travail.

1. Centrer la recherche de base tout en promouvant la pluridisciplinarité pour le développement de nouvelles méthodologies

La recherche de base concernant la toxicologie industrielle était présente au sein des universités d'une manière dispersée, souvent scindée par spécialité.

Le centrage au sein des laboratoires individuels sur le thème particulier de la toxicologie industrielle était un premier objectif que les responsables des laboratoires ont mis en oeuvre avec succès. On peut illustrer cet aspect par des résultats obtenus en recherche de base:

- confirmation du rôle de la variation interindividuelle du métabolisme dans le cas de l'exposition aux PCB's et aux PAH's, avec une mise en relation avec les cancers bronchopulmonaires dans le second cas (HH/82/002, HH/01/044, HH/12/046).
- observation de l'absence d'effets importants des champs magnétiques par différentes approches pertinentes pour une évaluation du risque pour la santé; la formation de radicaux libres justifierait cependant une étude plus approfondie du risque pour le cancer (HH/12/021).
- mise en évidence in vitro des effets génotoxiques du mélange WC-Co, permettant de mieux comprendre le risque accru de cancers du poumon chez les travailleurs exposés aux métaux durs (ST/01).

- détection du rôle de l'aluminium dans les syndromes d'insuffisance rénale, en particulier chez les individus âgés (HH/10/005).
- mise en évidence de la radiosensibilité du fœtus en fonction du moment où la mère est irradiée (avant ou après la fécondation) (HH/52/016, ST/12).

L'interdisciplinarité de l'approche s'est développée au sein de réseaux associant pneumologue, toxicologue, chimiste, médecin du travail, biologiste, généticien, juriste, épidémiologiste, ingénieur, statisticien, psychologue, juriste, bioéthicien, etc.. A ce titre, citons les réseaux impliqués dans les projets suivants:

- étude de la corrélation entre altérations génomiques caractéristiques et facteurs environnementaux professionnels (HH/01/044, HH/02/036),
- évaluation du niveau d'exposition et des effets génotoxiques liés aux hydrocarbures polycycliques (HAP), au styrène, aux métaux durs (Co, WC et WC-Co) et aux radiations ionisantes (HH/01/044, ST/01),
- effets des champs électromagnétiques sur la santé (HH/12/021).

2. Développer et valider de nouvelles méthodologies pour une prévention efficace sur le terrain.

A titre d'exemple et donc d'une manière non exhaustive, mentionnons les réalisations suivantes:

- la mise au point d'un détecteur personnel plus sensible du radon en CR-39, et son application dans l'industrie des phosphates et du gypse (HH/02/030, ST/10),
- la mise au point de mesures dosimétriques du bruit plus fiables (HH/83/008),
- le développement de méthodes sensibles et spécifiques pour la quantification des adduits de certains mutagènes/cancérogènes à l'hémoglobine et à l'ADN (HH/01/044, ST/01)
- le développement de nouveaux biomarqueurs pour la détection d'effets mutagènes, tels que le test du comète, du micronoyau et des analyses de translocations par fluorescence in situ permettant une détection plus sensible et plus rapide d'un plus grand spectre de lésions, et leur application pour le biomonitoring en association avec des biomarqueurs d'exposition (HH/01/044, HH/02/036, HH/10/014, ST/01, ST/02),
- la confirmation de la valeur prédictive de certains réarrangements chromosomiques spécifiques pour un risque de cancer lié aux expositions environnementales (HH/06/038).

3. Mise en oeuvre sur le terrain des méthodologies développées en laboratoire

Différentes études ont été menées sur le terrain pour déterminer soit si les mesures récentes prises pour assurer une meilleure prévention avaient été efficaces, soit pour évaluer l'exposition actuelle. Les résultats sont en général tout à fait encourageants et indiquent que dans l'ensemble les conditions d'exposition respectent la législation en vigueur et/ou n'induisent pas d'effets justifiant une inquiétude particulière pour une maladie spécifique. Certains signaux d'alarme sont cependant clairs, en particulier pour certains travailleurs qui sont en plus fumeurs et dans certains secteurs spécifiques.

Pratiquement et à titre d'exemples, les constatations suivantes ont été faites:

- les résultats du monitoring personnel de l'exposition au CS₂, ont confirmé que les mesures techniques appliquées après l'étude précédente ont réduit l'exposition, en particulier dans les filatures (ST/16),
- l'étude du biomonitoring des travailleurs exposés aux métaux durs a montré qu'au niveau d'exposition étudié (en moyenne équivalent à la TLV de 20µg/m³), on ne détecte dans aucun groupe une augmentation des paramètres de génotoxicité. Une étude multivariée révèle cependant une association positive entre les taux des micronoyaux et la concentration de 8-hydroxydéoxyguanosine en cas d'exposition aux métaux durs pour les sujets fumeurs (ST/01),
- la classification des travailleurs exposés de manière chronique aux radiations ionisantes n'a pas mis en évidence de différences significatives des marqueurs génétiques (ST/02),
- dans l'industrie textile, la prévalence des déficiences coronaires était plus élevée chez les travailleurs du viscose que chez les travailleurs non-exposés mais n'était statistiquement significative que dans la population exposée aux plus hautes concentrations (ST/16).

Certains de ces travaux corrélant les biomarqueurs d'exposition et d'effets ont pu aller jusqu'à la proposition de normes d'exposition telles qu'une concentration de 6.4 µg/m³ de PAHs dans l'air et de 2.7 µg/g de créatinine dans les urines pour les travailleurs exposés aux PAHs pour éviter un risque génotoxique (HH/01/044). La survenue de manifestations toxiques rénales semble peu probable lorsque la plombémie est maintenue en deçà de 70µg/100ml; pour les travailleurs exposés au mercure ou au cadmium l'exposition devrait être maintenue à des concentrations urinaires de mercure et de cadmium ne dépassant pas respectivement 50µg/ml et 5µg/ml de créatinine (HH/10/022).

Des enquêtes ont permis de répondre à des questions précises concernant les plaintes de personnes exposées aux facteurs chimiques dans l'industrie textile (dyspnée, bronchite, asthme, etc.) (HH/83/008) ou aux biocontaminants présents dans les bâtiments à conditionnement d'air (HH/02/040). Une autre étude importante a été consacrée à la prévalence de l'asthme bronchique et de ses facteurs de risque chez les jeunes adultes en région flamande. En ce qui concerne le cancer bronchique lié à l'exposition professionnelle, un risque significatif a été trouvé pour les mines de charbon, l'agriculture, le bâtiment, la mécanique automobile et la sidérurgie (HH/06/043). Enfin des études épidémiologiques ont permis un suivi approprié du risque des travailleurs exposés au benzène (HH/06/038).

4. Développer des outils de gestion facilitant la communication entre les centres d'expertise et les médecins du travail.

Des outils de gestion informatique ont été développés. Ces sites couvrent des demandes bien réelles de différents acteurs concernés par l'hygiène au travail:

- un programme informatique opérationnel, sophistiqué, mais d'utilisation facile pour la saisie, le stockage et l'analyse des données médicales en médecine du travail. La caractéristique ou l'avantage du programme résidait dans la dimension historique des informations qui est continuellement présente et immédiatement accessible (HH/11/029),
- ISOTOX: le centre de documentation de la section de Toxicologie de l'IHE rassemblant des données toxicologiques (HH/50/018),
- REGETOX: une approche structurée dite en "pyramide" pour l'identification des dangers, l'estimation du risque et la recherche des moyens de remédiation (ST/07, PS/10),

- CRIOS: un guide complet pour la réalisation de l'évaluation de l'exposition externe et interne, des effets précoces et des modifications génotoxiques en cas d'expositions professionnelles à des agents cancérigènes. Il comporte également des recommandations spécifiques et pratiques pour certains cancérigènes prioritaires en Belgique (PS/07),
- un accès à de multiples informations concernant les bâtiments équipés d'installations de traitement d'air (PS/08),
- un site de réflexion en matière de susceptibilité génétique allant vers une vision nuancée grâce à l'apport de différentes opinions (PS/09).

4.7.3. Place des SSTC-DWTC parmi les sources de financement nationales et internationales

En Belgique, les sources potentielles de financement pour la recherche en toxicologie industrielle se situent auprès des différents fonds scientifiques. Au niveau du secteur public, mentionnons le FNRS (Fonds National de la Recherche Scientifique) et le FWO (Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek) auprès desquels des projets de recherche essentiellement fondamentale peuvent être introduits. Le FRSM (Fonds de la Recherche Scientifique Médicale) et le FGWO (Fonds voor Geneeskundig Wetenschappelijk Onderzoek) jouent le même rôle pour des projets dont l'objectif se situe plus particulièrement dans le domaine de la médecine et de la thérapeutique. L'IRSIA (Institut pour la Recherche Scientifique dans l'Industrie et l'Agriculture), FRIA (Fonds pour la Formation à la Recherche dans l'Industrie et dans l'Agriculture), IWT (Instituut ter bevordering van Wetenschappelijk en Technologisch Onderzoek in de industrie) financent des projets en collaboration avec l'industrie; l'accent étant placé sur la valorisation socio-économique de la recherche. Le programme Research in Brussels a pour objectif l'intégration de jeunes chercheurs ou de scientifiques étrangers éminents au sein des laboratoires de recherche bruxellois, entre autres dans le domaine de l'environnement.

En ce qui concerne les financements privés, les associations Télévie/Levenslijn /Lutte contre le cancer jouent un rôle non négligeable pour les projets concernant la médecine, et en particulier le cancer.

Au niveau international, il va de soi que les programmes européens tels le 5^{ème} programme cadre sont très importants de par les sommes mises en oeuvre, leur caractère de réseau international et la qualité des équipes sélectionnées. La Fondation européenne pour l'amélioration des conditions de vie et de travail de promouvoir et coordonner les actions de recherche des états-membres au niveau européen ; elle n'attribue cependant pas de fonds de recherche scientifique.

Toutefois, ces organismes ne consacrent pas de programme spécifiquement orienté vers le monde du travail en général ou à la toxicologie industrielle en particulier, et il est parfois difficile pour certains promoteurs universitaires d'avoir accès à des crédits de recherche généralement alloués pour des objectifs plus fondamentaux. Une difficulté supplémentaire réside parfois dans le fait que les dossiers de proposition de recherche introduits pour un financement sont souvent évalués par des scientifiques fondamentalistes ou cliniciens qui ne prennent pas toujours la mesure des enjeux du monde du travail.

Une autre source de financement possible sont évidemment les industriels soit directement soit au travers des instituts sectoriels ou génériques qui se consacrent à la recherche en matière de toxicologie industrielle. Si cette source de financement est parfois très utile parce qu'en prise directe avec les besoins d'une partie des acteurs du monde du travail, elle peut parfois générer des problèmes d'objectivité qui doivent être bien maîtrisés par les promoteurs académiques.

En soi, les programmes SSTC sont donc uniques de par leur spécificité orientée vers les besoins du monde du travail et par l'implication de tous les acteurs et utilisateurs de la recherche pour l'orientation et l'évaluation des programmes de recherche.

5. Perspective d'avenir de la recherche en toxicologie et hygiène industrielle

5.1. En général

L'existence de risques pour la santé des travailleurs lié à certaines expositions professionnelles n'est bien entendu pas une donnée nouvelle. Les problèmes de santé les plus fréquents causés par les agents chimiques se traduisent en termes de lésions cutanées, de maladies pulmonaires (asthme, bronchite chronique, pneumonie, fibrose), de maladies rénales, de cancers, d'une diminution de la fertilité, de risques accrus de maladies héréditaires, etc..

Les programmes scientifiques élaborés et développés à partir de 1990 sous l'impulsion des SSTC dans le domaine de la toxicologie et de l'hygiène industrielle ont trouvé leur origine dans une rencontre entre les besoins exprimés par le monde du travail, les directives imposées aux états membres par l'Union Européenne (par exemple l'évaluation des risques en cas d'exposition à des substances cancérigènes) et les nouveaux outils d'estimation du danger et du risque mis au point dans les universités.

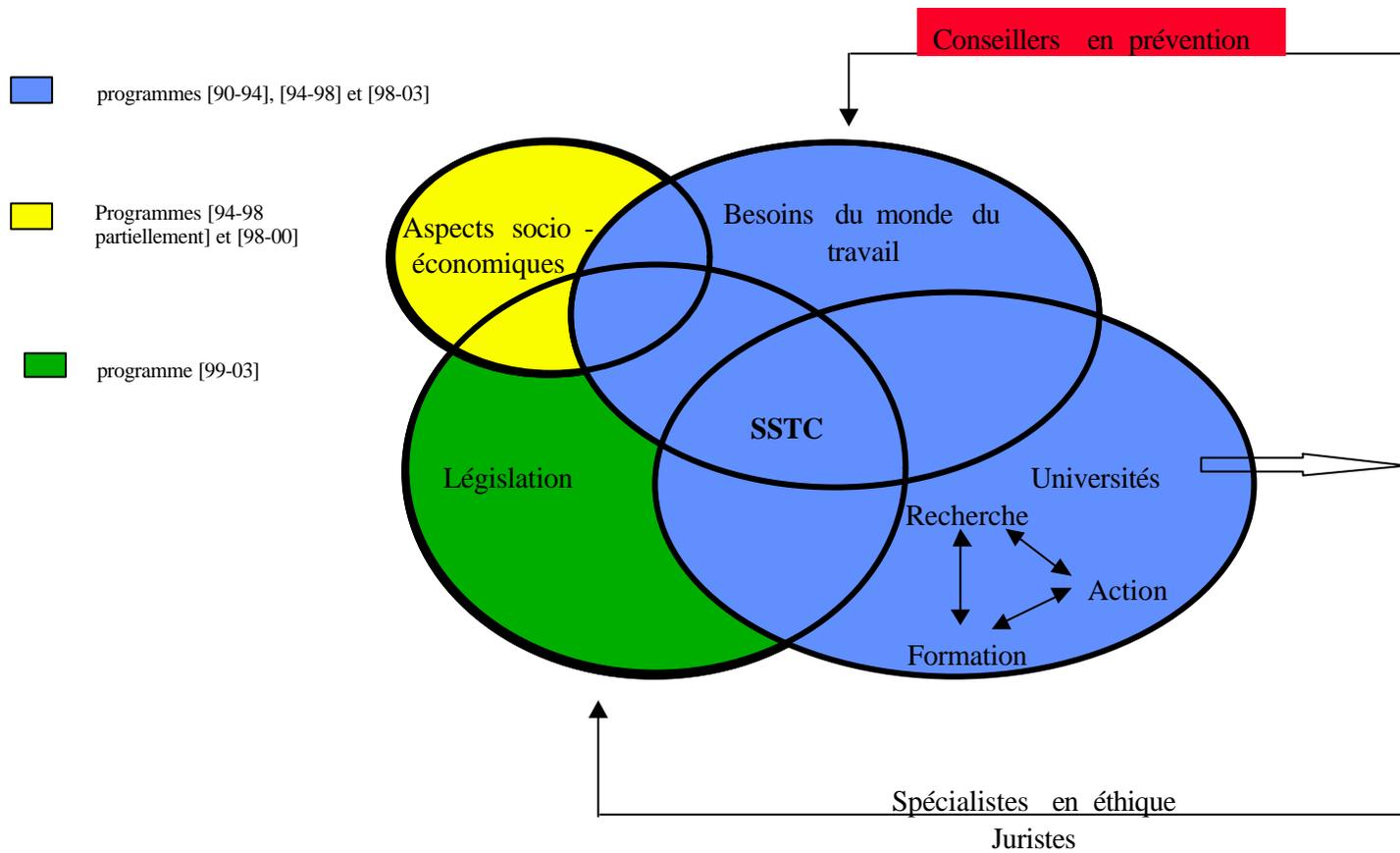
Les besoins essentiels pour le monde du travail en termes de risques chimiques se situent au niveau de :

- la surveillance de l'exposition,
- du développement d'outils de diagnostic précoce adéquats,
- la compréhension des mécanismes responsables des pathologies identifiées,
- l'établissement de normes acceptables d'exposition et,
- en aval de ces nouvelles connaissances, d'une formation adéquate de tous les acteurs concernés par l'hygiène en milieu professionnel garantissant une mise en œuvre et une interprétation optimale des nouvelles méthodes développées.

Lorsque l'épidémiologie ainsi que les enquêtes sur le terrain ont localisé et/ou estimé un risque professionnel significatif pour la santé, des mesures préventives doivent être prises. La surveillance de l'exposition reste à cet égard essentielle non seulement pour identifier et quantifier les substances nocives présentes dans l'environnement direct du travailleur mais également pour permettre à plus long terme, si une relation précise entre une concentration déterminée de cette substance et ses conséquences pour la santé peut être établie, de l'utiliser comme outil de prévention de première ligne. Pour ce faire, il est indispensable de connaître les différentes étapes qui mènent de l'exposition à la maladie, au niveau moléculaire, cellulaire, tissulaire de l'organe concerné et enfin de l'organisme. Comprendre les mécanismes responsables de la maladie à prévenir permet un diagnostic plus approprié et surtout l'identification des effets précoces menant à cette maladie. Une fois ces mécanismes déchiffrés, les équipes de recherche peuvent alors se concentrer sur le développement des méthodes les plus précoces, sensibles, spécifiques et prédictives pour proposer des programmes de surveillance efficace des travailleurs. Enfin un besoin pressant du monde du travail est une formation plus complète des conseillers en prévention reprenant les récentes données mécanistiques, méthodologiques et techniques, ainsi que leur interprétation. Il est donc naturel que le monde du travail se tourne vers les centres universitaires pour développer ensemble ces nouvelles approches de la toxicologie et de l'hygiène en milieu professionnel.

L'interaction des différents acteurs d'une gestion scientifique et globale de la toxicologie et de l'hygiène en milieu professionnel est représentée schématiquement sur la figure 2. En plus des éléments décrits dans les paragraphes précédents, le schéma souligne l'importance de la perception du

risque, de la dualité du rôle des universités (enseignement et recherche), des facteurs socio-économiques et des aspects bio-éthiques pour établir une stratégie scientifiquement et humainement adéquate, reflétant les besoins de la société et en particulier de la santé des travailleurs.



En se basant sur ce schéma, il est possible de proposer certaines perspectives d'avenir pour la recherche en matière de toxicologie industrielle et médecine du travail. Ces perspectives doivent se développer selon le profil de toute approche scientifique d'une question, c'est-à-dire en incluant une dimension fondamentale, appliquée et des liens avec les utilisateurs et en ne négligeant pas les aspects socio-économiques et éthiques.

1) La recherche fondamentale ou de base.

Une des raisons d'être de la recherche universitaire dans le domaine de la prévention en matière de santé est son rôle de précurseur capable, dans une démarche prospective, de déceler parmi les découvertes les plus récentes et les nouvelles méthodes d'analyse celles qui seraient d'une utilité potentielle pour assurer une détection aussi précoce que possible des signes avant-coureurs d'une maladie professionnelle. Dès avant 1990, certains centres universitaires avaient entrepris dans le cadre de leurs activités de recherche fondamentale financée par les Fonds belges (FNRS et IRSIA) et par la Communauté européenne (p. ex. CECA) l'étude des mécanismes responsables des maladies causées entre autres par les expositions professionnelles (cancer, fibrose, asthme, etc.). Ils ont également joué un rôle pilote dans le développement des nouveaux outils permettant l'approche du danger, et étudié si les méthodes d'analyse développées dans leurs laboratoires de recherche étaient capables de répondre d'une manière valable aux questions posées pratiquement aux médecins du travail. Après ce premier cycle de 10 années qui a permis de mettre en œuvre concrètement et avec succès certaines nouvelles méthodologies en matière d'hygiène du travail, il apparaît donc prioritaire d'accorder une attention particulière et continue au maintien et à l'épanouissement des capacités de recherche fondamentale pour maintenir à terme le développement futur d'une politique efficace et scientifiquement fondée en matière de toxicologie et d'hygiène du travail. Les fonds de recherche "classiques" (FNRS/FWO ou IRSIA/TWT) sont insuffisants pour couvrir ces besoins, d'autant plus que, comme mentionné plus haut, les aspects de santé au travail ne sont pas toujours considérés comme des objectifs prioritaires par ces institutions. Il est donc tout à fait capital que les SSTC poursuivent leur contribution au maintien d'un haut niveau scientifique dans ce domaine et permettent de garantir un nouvel essor à l'expertise scientifique que certains laboratoires belges ont acquis grâce à l'impulsion donnée par les SSTC durant les 10 dernières années. Dans ce contexte et sur bases des données récentes on peut situer les priorités en matière de recherche fondamentale concernant la toxicologie et l'hygiène industrielle dans les domaines suivants:

1.1 La susceptibilité individuelle pour une maladie résultant d'une exposition à des facteurs de risque déterminés.

L'état de santé d'une personne résulte de l'interaction des caractéristiques qui lui ont été imparties par l'hérédité avec différents facteurs environnementaux (notamment professionnels) qui ont entouré son développement, sa croissance et sa vie adulte. A l'échelle de la cellule, le génotype s'exprime en un phénotype apte à accomplir d'une manière plus ou moins efficace certaines fonctions, comme par exemple maintenir l'intégrité de la structure cellulaire, éliminer une substance toxique ou réparer un dommage causé par des facteurs externes. L'environnement peut interférer en modifiant soit le génotype en introduisant des mutations, soit l'expression de ces gènes ou encore le type ou la concentration des substrats sur lesquels le phénotype exerce ses activités. Dans certains cas, cette interaction complexe entre le génotype, le phénotype et l'environnement entraîne la survenue d'un processus morbide à l'échelle cellulaire, tissulaire et finalement de l'organisme.

Les progrès très rapides que connaît le déchiffrement du génome humain nous permettent d'envisager à très court terme l'établissement d'une carte génétique individuelle pour les gènes impliqués, en interaction avec les facteurs environnementaux, dans certaines pathologies, notamment professionnelles. Cette analyse ne détermine pas une échéance inéluctable de maladie mais bien une

probabilité plus ou moins précise qu'une personne aurait de développer cette maladie si elle est exposée à un certain type de stress environnemental. Récemment, des méthodes de screening rapides qui permettent de focaliser l'analyse sur les séries de gènes qui contribueraient à une pathologie précise (technologie des microchips) ont été développées. Les gènes (et/ou leur expression phénotypique) par exemple du métabolisme des mutagènes/cancérogènes, de la réparation de l'ADN, du contrôle du cycle cellulaire et de la mort cellulaire se doivent d'être étudiés dans une approche préventive du cancer; d'autres gènes prédisposant à d'autres maladies pertinentes en médecine du travail, telles que l'asthme ou les affections neurologiques doivent également être étudiés. L'application de ces approches génotype/phénotype pour réaliser une prévention adéquate en milieu professionnel est assez évidente du point de vue scientifique. Il va de soi que dans la pratique de la médecine du travail, cette nouvelle ère génomique n'est envisageable que si elle est appliquée avec toutes les précautions éthiques nécessaires, au risque d'engendrer des abus potentiels comme par exemple une tentation d'utiliser la génétique pour "sélectionner" les individus les plus résistants. Soulignons toutefois que cette tentation doit formellement être écartée sur base d'arguments purement scientifiques qui démontrent mathématiquement l'inutilité d'une telle approche. Il est trop réducteur (et rappelons-le scientifiquement incorrect) de considérer que l'introduction de moyens de diagnostic génétique pourra servir à sélectionner à l'embauche les individus dont on pourrait prédire qu'ils sont les moins sensibles aux facteurs de risque identifiés. L'intérêt potentiel de ces nouvelles méthodes réside à notre avis plus dans la possibilité d'identifier les sujets potentiellement susceptibles (ceux qui aujourd'hui sont atteints de maladies professionnelles sans que l'on puisse toujours identifier pourquoi un tel et pas un autre) afin de leur offrir un suivi médical et préventif rapproché en raison du risque accru auquel ils sont potentiellement soumis. Il faut également signaler que l'intérêt potentiel de l'introduction de ces méthodes de diagnostic génétique ne se limite pas à la possibilité de prédire un risque individuel de maladie; l'analyse du génotype et du phénotype permettra également de mettre en œuvre des méthodes de biomonitoring d'exposition beaucoup plus précises. Ainsi, si actuellement les valeurs limite d'exposition sont les mêmes pour tous les individus, il est envisageable à très court terme de proposer une individualisation de ces valeurs limites qui tiennent compte des caractéristiques individuelles (p. ex. âge, poids mais aussi génotype ou phénotype). Dans le cadre de leur nouveau programme 1999-2003 les SSTC soutiennent deux projets de recherche dans ce sens avec comme objectif l'étude de la variabilité génotypique et phénotypique pour l'analyse du risque d'exposition professionnelle à certaines substances génotoxiques et neurotoxiques (PS/16, PS/17). La question est donc complexe et nécessitera des études mécanistiques approfondies pour comprendre l'interaction des différents gènes (avec leur variation de génotypes) impliqués dans la même pathologie. Il s'agit de comprendre à l'échelle moléculaire la relation génotype/phénotype/environnement qui détermine la survenue de maladies non plus "professionnelles" mais plutôt "liées -en partie- aux activités professionnelles".

1.2 Mécanismes responsables des pathologies professionnelles.

Du point de vue mécanistique, outre le cancer et les lésions génotoxiques, plusieurs pathologies fréquentes en milieu professionnel requièrent encore des recherches fondamentales approfondies sur les mécanismes biochimiques, cellulaires ou immunologiques intervenant dans l'histoire de la maladie. Une meilleure connaissance de ces processus permettra de proposer des biomarqueurs adéquats pour réaliser une détection précoce des premiers signes d'un processus morbide, améliorant ainsi les possibilités de réaliser une prévention efficace, fondée sur des éléments scientifiquement rigoureux. Ceci concerne :

- . l'asthme bronchique en augmentation continue au cours des dernières décennies et pour lequel on incrimine sans cesse de nouvelles substances du milieu professionnel,
- . les maladies pulmonaires résultant de l'exposition aux fibres et aux poussières (autres que la silicose et l'asbestose),

- . les affections dermatologiques et les allergies qui représentent près de 20% des demandes en réparation adressées au FMP et qui ont curieusement attiré très peu d'attention dans les programmes précédents des SSTC,
- . les affections neurologiques comme le syndrome psycho-organique ou les troubles du sommeil liés aux solvants,
- . les maladies et dysfonctionnements du système digestif dont, à l'exception des lésions hépatiques liées le plus souvent à des expositions toxiques aiguës, on connaît étonnement peu du rôle possible des facteurs chimiques professionnels, probablement en raison de l'absence de méthodes pour en mesurer les effets,
- . les troubles du système reproducteur et les pathologies de la grossesse.

Indépendamment du système ou de l'organe impliqué, le problème des expositions chimiques multiples et des interactions toxicologiques possibles représente un défi majeur qui reste depuis des décennies sans réponse adéquate. Il est donc important d'encourager les chercheurs à explorer ces aspects par exemple en stimulant des approches multidisciplinaires, novatrices, originales et parfois audacieuses.

2) La recherche appliquée

En ce qui concerne la recherche appliquée, les défis techniques se situent essentiellement aux 3 niveaux suivants :

- l'enjeu majeur pour réussir sur le terrain une bonne prévention du risque chimique (mais également des autres risques) se situe au niveau de la **documentation de l'exposition**. Comme mentionné plus haut, la quantification de la dose (du niveau d'exposition externe et/ou interne) constitue une étape essentielle de l'analyse du risque ("dosis sola facit venenum"). Il est donc essentiel d'amener les conseillers en prévention et les employeurs à réaliser ces mesures dans des conditions optimales et utiles en matière de prévention et ou d'épidémiologie. La réalisation d'une bonne documentation qualitative et quantitative des expositions professionnelles constitue à notre avis un défi majeur pour la médecine du travail des prochaines décennies et les scientifiques devraient apporter des solutions permettant de faciliter la réalisation de ces mesures et d'en assurer un archivage qui soit utile et utilisable par tous les acteurs de la prévention (conseillers en prévention, Administration, FMP et chercheurs). Le recours actuellement presque généralisé dans les services de prévention aux moyens informatiques devrait permettre de réaliser cet objectif de manière plus aisée que ce n'était le cas dans les dernières décennies. Cet aspect est en particulier important pour un domaine comme celui des PME dans lesquelles la prévention du risque chimique (mais probablement également des autres facteurs de risque) reste souvent très fragmentaire faute de moyens appropriés. Il nous semble qu'un progrès majeur pourrait être réalisé dans ce secteur, par exemple en favorisant l'échange d'informations entre les acteurs, en coordonnant les actions actuellement très dispersées et en cherchant à rassembler et organiser l'information existante au profit du plus grand nombre d'intervenants.
- la pratique habituelle de la médecine du travail et la gestion du risque chimique, en particulier, comportent bien souvent la réalisation "routinière" d'un grand nombre d'examens médicaux dont l'utilité n'est pas bien documentée. Citons par exemple la réalisation d'une formule sanguine en cas d'exposition au plomb ou au benzène, la radiographie thoracique annuelle en cas d'exposition à certaines poussières, la réalisation d'épreuves fonctionnelles respiratoires en cas de contact avec des agents irritants, le dosage des enzymes hépatiques en cas d'exposition à certains solvants, Au moment où les structures et le mode de fonctionnement de la médecine du travail dans notre pays se modifient sensiblement, notamment par la mise en place des politiques de gestion dynamique du risque, il apparaît nécessaire de réfléchir au meilleur mode de fonctionnement

possible et soumettre certaines de ces habitudes à une évaluation scientifique rigoureuse de leur **efficacité technique et opérationnelle**. Cette évaluation devrait certainement être facilitée par l'usage presque universellement répandu de l'informatique dans la gestion des données de médecine du travail. Les résultats d'une telle analyse devraient ainsi contribuer à une meilleure allocation des ressources humaines et financières disponibles pour la prévention en milieu professionnel.

- dans le même ordre d'idée, il pourrait être utile de stimuler les médecins du travail et les toxicologues industriels à faire le point sur des dossiers délicats qui sont l'objet de difficultés, parfois de discordances dans les pratiques journalières : Comment faut-il organiser le suivi médical du personnel médical manipulant des cytostatiques ? Comment détecter les manifestations précoces d'un syndrome psycho-organique dû aux solvants ? Comment mettre au point un patient suspect de présenter un tel syndrome ? Comment évaluer les risques et organiser le suivi médical dans l'industrie du caoutchouc ? A l'instar de ce qui se fait dans d'autres pays (p. ex. en France pour le suivi des travailleurs exposés à l'amiante), il devrait être possible d'organiser des **conférences de consensus** dont le but serait de formuler des recommandations pour baliser et harmoniser les pratiques quotidiennes, toujours dans un souci d'efficacité technique et opérationnelle.

3) Liens avec les utilisateurs:

Il va de soi que les liens avec les utilisateurs constituent un élément essentiel de la mise en œuvre des résultats de la recherche fondamentale et pratique

Deux approches continuent à mériter une attention particulière:

- l'établissement d'outils de gestion intégrés dans les différents domaines de la toxicologie industrielle et l'hygiène du travail, en particulier des banques de données concernant par exemple le spectre des mutations géniques au niveau de cibles spécifiques comme la protéine p53, les génotypes de susceptibilité et les réarrangements chromosomiques caractéristiques de maladies ou de risques particuliers.
- la mise en œuvre pratique de plate-formes informatiques interactives entre les utilisateurs et les centres d'expertise.

4) Aspects socio-économiques et bioéthiques

Les aspects bioéthiques de ces programmes, et en particulier de ceux impliquant l'étude de la susceptibilité individuelle, nécessitent une approche très prudente des conséquences de la mise en œuvre éventuelle de ces nouvelles méthodologies et de ce fait une étude très fouillée de leurs implications éthiques, juridiques, humaines, morales et économiques. Le volet 1999-2003 du programme d'impulsion scientifique des SSTC a initié un premier effort dans cette direction avec comme objectif d'étudier la pertinence des données de susceptibilité génétique pour l'établissement de normes pour le contrôle du risque (PS/16, PS/17). Il semble indispensable de promouvoir un lien de plus en plus étroit entre ces équipes constituées de juristes et de bioéthiciens avec les scientifiques responsables du développement et de la mise en œuvre de nouvelles méthodes d'analyses. Une plate-forme fédérale de discussion semble un mode de fonctionnement approprié pour couvrir ce sujet.

Soulignons également que l'introduction possible dans le champ des pathologies professionnelles d'une dimension (même partiellement) déterministe individuelle (génotype ou style de vie influençant le phénotype) comporte également un enjeu majeur au niveau social; le risque étant que d'une logique actuelle de solidarité (réparation des affections professionnelles par la société), on soit tenté de se diriger vers une logique où l'on attribuerait, à tort ou à raison, une fraction de la responsabilité de survenue de la maladie au sujet lui-même. Ceci tendrait à modifier par exemple le système de

réparation des maladies professionnelles et mérite une attention toute particulière. Un débat sociétal majeur doit être engagé autour de ce thème, et la responsabilité des scientifiques en ce domaine est d'alimenter le débat avec des informations correctes et scientifiquement fondées.

5.2. Dans le cadre des SSTC

Les réseaux intercommunautaires fédéraux développés dans les programmes précédents ont connu un succès incontestable tant du point de vue de la stimulation de la qualité des recherches et de la compétence des jeunes chercheurs par le dialogue inter-universitaire, que par l'économie réalisée à l'échelle fédérale par la création d'un réseau avec des centres développant des techniques complémentaires. Cet effort doit être poursuivi et encouragé. Il devrait être possible de développer en Belgique une structure qui allierait les avantages d'un institut unique tel que l'on en rencontre dans les pays voisins, avec la dynamique propre au milieu universitaire. Il semblerait ainsi très souhaitable d'envisager la création d'un institut "virtuel" rassemblant les centres d'excellence reconnus dans le domaine de la toxicologie industrielle. Ces centres d'excellence pourraient émerger naturellement des initiatives d'impulsion données par les SSTC, là où les réseaux interdisciplinaires ont fait la preuve tant de par la qualité scientifique, que par leur capacité à travailler ensemble en recherche fondamentale et appliquée, ainsi que par leurs réalisations concrètes en interaction avec les acteurs de la médecine du travail. Ces centres devraient posséder un équipement performant et à la pointe du progrès, ainsi qu'un encadrement scientifique et technique compétent, suffisant en nombre et stable dans la durée. Ceci faciliterait l'intégration des différentes disciplines impliquées (médecins, physiciens, chimistes, biologistes) et l'achat d'équipement spécialisés coûteux mis à la disposition de la communauté scientifique et des responsables de la surveillance de la santé des travailleurs à des prix raisonnables. En outre, ceci permettrait à la Belgique d'aligner ses objectifs stratégiques en matière de recherche sur ceux proposés dans le nouveau programme cadre européen (6^{ième} programme cadre européen) où, dans une vision à long terme, les centres d'excellence nationaux seront prioritaires pour le financement et regroupés en réseaux interdisciplinaires. Les programmes d'impulsions scientifiques pourraient donc envisager de consacrer une partie de leur budget à l'achat d'équipements spécifiques et à une stabilisation d'un nombre critique de postes scientifiques (niveau post-doctoral) permettant d'assurer un continuité dans l'expertise présente pour certaines technologies essentielles, de confirmer l'excellence de ses laboratoires de recherche en toxicologie industrielle et de passer de l'impulsion à la stabilisation.

Enfin comme c'était déjà le cas pour les programmes précédents, la présence d'un comité de suivi attentif, interactif et critique est une condition *sine qua non* de réussite de ce type de projet.

En conclusion il est incontestable que ces 10 années d'impulsion donnée par SSTC dans le domaine de la protection de santé des travailleurs sont un succès tant du point de vue des connaissances fondamentales et pratiques pour l'hygiène en milieu professionnel, mais également dans la concrétisation de ces connaissances et de ces méthodologies dans la pratique quotidienne de tous les acteurs de la médecine du travail sur le terrain. Mais la portée du programme de surveillance de la santé des travailleurs ne se limite pas aux expositions professionnelles. En effet, de par les expositions relativement importantes rencontrées en milieu professionnel chez des adultes et dans un espace fermé relativement aisé à contrôler, les résultats obtenus peuvent servir de système de référence pour la surveillance d'expositions en milieu environnemental ouvert où les concentrations sont en général plus faibles et associées à une multitude d'autres facteurs plus difficiles à identifier. Ainsi, l'ensemble des méthodes d'analyse peut également être appliqué aux populations exposées à des polluants environnementaux et à des groupes particuliers de la population (p. ex. des enfants), moyennant l'adaptation des techniques qui doivent par exemple être affinées afin de détecter des niveaux d'exposition moindres qu'en milieu professionnel ou être mises en œuvre sur une quantité restreinte de matériel (enfants). Enfin l'impulsion financière et conceptuelle induite par les SSTC au sein des laboratoires de recherche leur a permis de consolider leur participation dans les programmes de recherche européens, ce qui souligne une nouvelle fois l'effet synergique et le rôle essentiel des

programmes SSTC pour le développement harmonieux de la recherche, des activités industrielles, de la prévention de la santé des travailleurs, ainsi que des aspects juridiques et éthiques dans notre pays.

Les perspectives d'avenir doivent s'articuler autour d'un nouvel essor de la recherche fondamentale, d'une stratégie à long terme du point de vue investissements structurels et humains, d'un encouragement des approches interdisciplinaires, de la création d'une structure fédérale d'excellence dans le domaine de la toxicologie industrielle, afin d'assurer une intégration européenne de premier plan.

Enfin, il nous paraît opportun d'insister sur la nécessité de conserver un caractère fédéral à cette action de recherche. Dans un petit pays comme la Belgique, et dans une matière aussi spécifique que la toxicologie industrielle, il est illusoire d'imaginer que chaque Communauté possède l'ensemble des expertises nécessaires à soutenir un travail de haut niveau scientifique. L'organisation actuelle des réseaux SSTC est basée sur la recherche des compétences spécifiques là où elles existent. Il se fait que certaines expertises sont implantées en Communauté flamande et d'autres en Communauté française. La collaboration entre des équipes appartenant aux deux communautés n'est donc pas un but en soi, mais résulte d'une approche simplement pragmatique. Il serait dommage de devoir rechercher une collaboration au-delà de nos frontières alors qu'une équipe compétente géographiquement très proche existe. Dans notre expérience, la collaboration entre équipes belges est nettement plus étroite que les contacts internationaux, si fructueux soient-ils.

De l'avis des jeunes chercheurs ayant participé aux programmes SSTC, le travail au sein d'un réseau bilingue et philosophiquement pluriel représente un enrichissement significatif, du point de vue humain, mais aussi en termes de possibilités professionnelles futures. Pour preuve, rappelons que plusieurs chercheurs issus de réseaux SSTC occupent actuellement des postes importants dans la recherche et l'industrie.