



**HAL**  
open science

# Etude des méthodes et modèles de caractérisation de l'exposition atmosphérique aux polluants chimiques pour l'évaluation des risques sanitaires

Renaud Persoons

► **To cite this version:**

Renaud Persoons. Etude des méthodes et modèles de caractérisation de l'exposition atmosphérique aux polluants chimiques pour l'évaluation des risques sanitaires. Médecine humaine et pathologie. Université de Grenoble, 2011. Français. NNT : 2011GRENS036 . tel-00747456

**HAL Id: tel-00747456**

**<https://theses.hal.science/tel-00747456>**

Submitted on 31 Oct 2012

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## THÈSE

Pour obtenir le grade de

### DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE GRENOBLE

Spécialité : **Modèles, Méthodes et Algorithmes pour la Biologie, la Santé et l'Environnement**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

**Renaud PERSOONS**

Thèse dirigée par **Dominique J. BICOUT** et  
Co-dirigée par **Anne MAITRE**

Préparée au sein du **Laboratoire TIMC IMAG UMR CNRS 5525**  
**Equipe Environnement et Prédiction de la Santé des Populations (EPSP)**  
dans **l'École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement**

## **Etude des méthodes et modèles de caractérisation de l'exposition atmosphérique professionnelle aux polluants chimiques pour l'évaluation des risques sanitaires**

Thèse soutenue publiquement le **14 octobre 2011**

devant le jury composé de :

**Pr Michel GERIN**

Professeur titulaire, Université de Montréal, Rapporteur

**Dr David VERNEZ**

Chef du Groupe « Sciences de l'exposition », IST Lausanne, Rapporteur

**Mme Françoise MARCENAC**

Expert Hygiène Industrielle, Groupe RHODIA, Examinatrice

**Pr Benoit POLACK**

Directeur adjoint Laboratoire TIMC IMAG UMR CNRS 5525, Examineur

**Pr Anne MAITRE**

Professeur de Médecine, EPSP-TIMC et CHU Grenoble, Directrice

**Dr Dominique J. BICOUT**

Docteur en Physique, Modélisateur, EPSP-TIMC VetAgro Sup Lyon, Directeur





# Remerciements

Je tiens à remercier vivement les membres du jury qui ont accepté de consacrer du temps pour juger ce travail et évaluer son intérêt potentiel dans le domaine industriel et de la recherche :

- Dr David VERNEZ en qualité de rapporteur, chef du groupe « Science de l'Exposition », Institut universitaire Romand de Santé au Travail, Lausanne,
- Pr Michel GERIN en qualité de rapporteur, Professeur titulaire, Département de Santé Environnementale et Santé au Travail, Université de Montréal,
- Mme Françoise MARCENAC en qualité d'examinatrice, Expert Hygiène Industrielle, Groupe Rhodia, St Fons,
- Pr Benoit POLACK en qualité d'examinateur, Professeur d'Hématologie, Directeur adjoint du laboratoire TIMC, responsable médical du Pôle de Biologie au CHU de Grenoble.

Je remercie particulièrement mes directeurs de thèse pour m'avoir accordé leur confiance et m'avoir guidé tout au long de ce travail. :

- Dr Dominique J BICOUT, Docteur en Physique, Modélisateur au sein de l'équipe EPSP-TIMC, Université Joseph Fourier, pour avoir dirigé ce travail, pour sa disponibilité et sa pédagogie, ainsi que pour la richesse des échanges scientifiques que nous avons eus tout au long de la thèse. Merci en particulier de m'avoir fait progresser dans le domaine de la modélisation,
- Pr Anne MAITRE, Professeur de Médecine, Toxicologue, Equipe EPSP, Université Joseph Fourier, Responsable de l'Unité Médicale « Toxicologie Professionnelle et Environnementale, Pôle de Biologie, CHU de Grenoble, pour m'avoir permis de réaliser cette thèse, formé à l'évaluation des risques et conseillé sur le choix et l'utilisation des méthodes d'évaluation. Merci également de votre confiance permanente durant cette thèse.



Mes remerciements professionnels et personnels vont également :

- au Fonds National de Prévention (FNP) de la Caisse Nationale de Retraite des Agents des Collectivités Locales (CNRACL) : soutien financier au réseau CHU, développement de la méthode qualitative et validation au sein d'hôpitaux,
- à l'équipe universitaire EPSP : Pascale Palenzuela pour avoir facilité mes déplacements en congrès, Franck Balducci pour sa pédagogie et ses précieux conseils en statistique et analyse des données, Sylvette Liaudy pour ses conseils et la richesse des données scientifiques mises à ma disposition qui sont une aide précieuse en recherche, mes collègues et ami(e)s doctorant(e)s (Caroline Marie, Adeline Tarantini, Damien Barbeau, Jennifer Pradel) pour leur soutien et amitié,
- à l'équipe de Médecine et Santé au Travail : Régis De Gaudemarais pour la confiance qu'il m'a accordée et pour m'avoir guidé au sein du réseau inter-CHU, Christine Buisson et Chantal Heyer pour leur aide et leur disponibilité, Alain Perdrix pour ses conseils sur la rédaction des articles scientifiques, Vincent Bonnetterre pour son amitié et la richesse de ses conseils, Lynda Larabi pour sa patience et le temps passé aux programmations des outils d'évaluation des risques,
- à l'équipe de Toxicologie Professionnelle et Environnementale : Muriel Stoklov pour m'avoir formé à la métrologie et à la toxicologie professionnelle ainsi que pour ses conseils précieux toutes ces années, Marie Marquès, Sarah Montlevier, Loïc Le Gall et Claire Hervé pour leur confiance et la qualité de leur travail d'équipe, Aurélie Augier pour son aide au quotidien.

Mes remerciements personnels vont enfin :

- à mon épouse Virginie pour son soutien permanent et pour tous les efforts et sacrifices consentis sans lesquels cette thèse n'aurait pu aboutir, ainsi qu'à nos enfants Matéo et Emmy qui m'ont patiemment attendu de nombreux soirs et week-end et qui sont avec elle mon soleil quotidien,
- à ma famille et belle-famille qui m'ont constamment soutenu toutes ces années au fur et à mesure des concours et examens passés,
- à mes proches et amis de Grenoble et d'ailleurs que ma thèse a un peu éloignés de moi ces derniers mois.

# Table des matières

<b>INTRODUCTION ET CONTEXTE</b> .....	<b>- 15 -</b>
<b>CHAPITRE - 1 - BIBLIOGRAPHIE DES DEMARCHES D'EVALUATION DE L'EXPOSITION ATMOSPHERIQUE</b> .....	<b>- 25 -</b>
1.1 DETERMINANTS DE L'EXPOSITION .....	- 30 -
1.2 METHODES QUALITATIVES .....	- 33 -
1.3 MODELES EMPIRIQUES.....	- 35 -
1.3.1 <i>Modèle COSHH Essentials</i> .....	- 35 -
1.3.2 <i>Modèle EMKG-BAuA</i> .....	- 36 -
1.3.3 <i>Modèles EASE et ECETOC TRA</i> .....	- 37 -
1.3.4 <i>Modèle Stoffenmanager</i> .....	- 38 -
1.3.5 <i>Modèle Advanced REACH Tool (ART)</i> .....	- 39 -
1.4 MODELES STATISTIQUES.....	- 44 -
1.4.1 <i>Présentation des modèles statistiques</i> .....	- 44 -
1.4.1.1 Régression linéaire multivariée.....	- 44 -
1.4.1.2 Régression linéaire mixte.....	- 45 -
1.4.1.3 Autres modèles .....	- 46 -
1.4.2 <i>Construction des modèles statistiques</i> .....	- 46 -
1.5 MODELES PHYSIQUES MECANISTIQUES.....	- 48 -
1.5.1 <i>Modélisation des débits d'émission des polluants</i> .....	- 48 -
1.5.1.1 Facteurs d'émission .....	- 49 -
1.5.1.2 Modèle de pression de vapeur saturante .....	- 49 -
1.5.1.3 Débits d'évaporation.....	- 49 -
1.5.1.4 Méthodes par gaz traceur .....	- 50 -
1.5.2 <i>Modèles de dispersion atmosphérique</i> .....	- 51 -
1.5.2.1 Modèle Zero-Ventilation .....	- 51 -
1.5.2.2 Modèle Well Mixed Box .....	- 52 -
1.5.2.3 Modèle Two-Zone .....	- 53 -
1.5.2.4 Modèle de diffusion turbulente hémisphérique.....	- 55 -
1.5.2.5 Comparaison des différents modèles de dispersion .....	- 56 -
1.5.3 <i>Autres modèles physiques</i> .....	- 56 -
1.6 MODELES BAYESIENS .....	- 57 -

<b>CHAPITRE - 2 - METHODES QUALITATIVES ET MODELES EMPIRIQUES :</b>	
<b>DEVELOPPEMENT ET COMPARAISON.....</b>	<b>- 61 -</b>
2.1 DEVELOPPEMENT ET UTILISATION D'UNE METHODE QUALITATIVE.....	- 66 -
2.2 COMPARAISON DES METHODES QUALITATIVES ET DES MODELES EMPIRIQUES A DES DONNEES METROLOGIQUES.....	- 68 -
2.2.1 <i>Méthode</i> .....	- 68 -
2.2.1.1 Méthodes qualitatives et modèles empiriques étudiés .....	- 68 -
2.2.1.2 Polluants et tâches étudiés .....	- 71 -
2.2.1.3 Métrologies atmosphériques individuelles.....	- 72 -
2.2.1.4 Présentation des données et analyses statistiques .....	- 73 -
2.2.2 <i>Résultats</i> .....	- 74 -
2.2.2.1 Concentrations atmosphériques individuelles.....	- 74 -
2.2.2.2 Méthodes qualitatives .....	- 75 -
2.2.2.3 Modèles empiriques.....	- 78 -
2.2.3 <i>Discussion</i> .....	- 85 -
2.3 AMELIORATION DE LA METHODE QUALITATIVE CHU <sub>1</sub> .....	- 90 -
2.4 CONCLUSIONS .....	- 94 -
<b>ARTICLE N° 1.....</b>	<b>- 97 -</b>
<b>ARTICLE N° 2.....</b>	<b>- 107 -</b>
<b>CHAPITRE - 3 - MODELES STATISTIQUES ET CARACTERISATION DES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES .....</b>	<b>- 119 -</b>
3.1 INTRODUCTION ET OBJECTIFS .....	- 122 -
3.2 METHODE.....	- 123 -
3.3 RESULTATS.....	- 123 -
3.4 DISCUSSION.....	- 124 -
3.5 CONCLUSIONS .....	- 127 -
<b>ARTICLE N° 3.....</b>	<b>- 129 -</b>
<b>CHAPITRE - 4 - MODELES PHYSIQUES MECANISTIQUES : EXPOSITION ET RISQUES SANITAIRES .....</b>	<b>- 141 -</b>
4.1 MODELISATION DES PROFILS TEMPORELS DE CONCENTRATION ATMOSPHERIQUE ET DETERMINATION DES PARAMETRES D'EMISSION .....	- 146 -
4.1.1 <i>Méthode</i> .....	- 147 -

4.1.2	<i>Résultats</i> .....	- 147 -
4.2	MODELISATION DES PROFILS D'EXPOSITION ET EVALUATION DU RISQUE SANITAIRE.....	- 148 -
4.2.1	<i>Méthode</i> .....	- 148 -
4.2.2	<i>Résultats</i> .....	- 149 -
4.3	DISCUSSION.....	- 150 -
4.4	CONCLUSIONS .....	- 152 -
<b>ARTICLE N° 4</b> .....		<b>- 155 -</b>
<b>ARTICLE N°5</b> .....		<b>- 175 -</b>
<b>CHAPITRE - 5 - DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES</b> .....		<b>- 205 -</b>
5.1	PLACE DES MODELES UTILISES DANS L'EVALUATION DES RISQUES SANITAIRES .....	- 210 -
5.1.1	<i>Méthodes qualitatives</i> : .....	- 210 -
5.1.2	<i>Modèles empiriques</i> : .....	- 210 -
5.1.3	<i>Modèles statistiques</i> : .....	- 212 -
5.1.4	<i>Modèles physiques mécanistiques</i> :.....	- 212 -
5.2	CONSTRUCTION ET INTERPRETATION DES MODELES .....	- 213 -
5.2.1	<i>Déterminants de l'exposition</i> : .....	- 213 -
5.2.2	<i>Variabilité et incertitude</i> : .....	- 215 -
5.2.3	<i>Validation des modèles</i> : .....	- 217 -
5.2.4	<i>Jugement d'expert</i> :.....	- 218 -
5.2.5	<i>Approche bayésienne</i> : .....	- 219 -
5.2.6	<i>Evaluation de l'exposition à des mélanges</i> : .....	- 220 -
5.3	PERSPECTIVE: MODELISATION DES PROFILS SPATIO-TEMPORELS D'EXPOSITION .....	- 221 -
<b>CONCLUSION</b> .....		<b>- 223 -</b>
<b>REFERENCES</b> .....		<b>- 225 -</b>
<b>VALORISATION DES TRAVAUX</b> .....		<b>- 245 -</b>



# Abréviations

---

AIHA:	American Industrial Hygiene Association
AFNOR :	Agence Française de Normalisation
ART:	Advanced REACH Tool
BDA:	Bayesian Decision Analysis
BET:	Budgets Espace Temps
CAA :	Concentrations Admissible dans l'Air
COSHH:	Control of Substances Hazardous to Health
CFD:	Computational Fluid Dynamics
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
COV :	Composés Organiques Volatils
CSR:	Chemical Safety Report
DJA :	Dose Journalière Admissible
EASE:	Estimation and Assessment of Substance Exposure
ECETOC:	European Centre for Ecotoxicology and TOxicology of Chemicals
ECHA:	European CHEmicals Agency
EPC :	Equipements de Protection Collective
EPI :	Equipements de Protection Individuelle
ERC :	Excès de Risque Collectif
ERI :	Excès de Risque Individuel
ERS :	Evaluation des Risques Sanitaires
ERU :	Excès de Risque Unitaire
FA :	Formaldéhyde
FF :	Far-Field
GEH :	Groupe Homogène d'Exposition
HSE:	Health and Safety Executive
INRS :	Institut National de Recherche et de Sécurité
IOM:	Institute of Occupational Medicine
IST:	Institut universitaire romand de Santé au Travail
MCOV :	Composés Organiques Volatils d'origine Microbiologique
MEE:	Matrice Emploi Exposition
MRL :	Minimum Risk Level
MTE :	Matrice Tâche Exposition
NEDB:	National Exposure DataBase
NF :	Near-Field
NOAEL:	No Observable Adverse Effect Level
NRC :	National Research Council
RD :	Ratio de Danger
REACH :	Registration, Evaluation, Authorisation and restriction of CHEmical substances
STOF:	Stoffenmanager
TOL :	Toluène
TRA:	Targeted Risk Assessment
UIC :	Union des Industries Chimiques
VLCT :	Valeur Limite Court Terme
VLEP :	Valeur Limite d'Exposition Professionnelle
VTR :	Valeur Toxicologique de référence
WMB:	Well-Mixed Box



# Tableaux

---

Tableau 1 : Déterminants de l'exposition recommandés par le '*Working Group on Exposure Registers in Europe*' et le '*Joint ACGIH-AIHA Task Group on Occupational Exposure Databases*' comme devant figurer dans la construction de bases de données d'exposition.

Tableau 2 : Déterminants de l'exposition catégorisés en fonction de leur impact sur la source, le transport ou l'absorption des polluants.

Tableau 3 : Déterminants de l'exposition catégorisés selon une approche produits – procédés.

Tableau 4 : Déterminants de l'exposition utilisés dans les méthodes qualitatives pour le calcul des scores d'exposition.

Tableau 5 : Déterminants de l'exposition utilisés dans les modèles empiriques pour calculer les scores d'exposition.

Tableau 6 : Nature des variables intégrées aux méthodes qualitatives et modèles empiriques testés.

Tableau 7 : Formules de calcul des scores d'exposition des 4 méthodes qualitatives testées.

Tableau 8 : Caractéristiques physico-chimiques et VLEP des substances étudiées.

Tableau 9 : Liste des métrologies individuelles réalisées dans les 3 laboratoires de pathologie.

Tableau 10 : Conditions de prélèvement et d'analyse des polluants chimiques.

Tableau 11 : Concentrations atmosphériques individuelles de polluants mesurées lors des métrologies.

Tableau 12 : Corrélations entre scores d'exposition issus des méthodes qualitatives et concentrations individuelles mesurées.

Tableau 13 : Comparaisons de moyennes entre concentrations de polluants mesurées lors des métrologies individuelles et concentrations estimées par les modèles empiriques.

Tableau 14 : Liste et pondération des variables de la méthode qualitative « CHU<sub>2</sub> » modifiée.

Tableau 15 : Corrélations entre scores d'exposition issus des méthodes qualitatives « CHU<sub>1</sub> » / « CHU<sub>2</sub> » et concentrations individuelles mesurées.

Tableau 16 : synthèse des points forts et limites des méthodes / modèles d'exposition étudiés et préconisations d'utilisation.





# Figures

---

Figure 1 : Déterminants de l'exposition utilisés par le modèle EMKG-Expo-Tool dans la prédiction des expositions.

Figure 2 : Distribution des expositions de formaldéhyde prédites par le modèle Stoffenmanager pour un scénario d'exposition.

Figure 3 : Structure du modèle ART (rapport TNO v8667, décembre 2009).

Figure 4 : Modèle conceptuel Well-Mixed Box.

Figure 5 : Modèle conceptuel Two-zone.

Figure 6 : Diagrammes de dispersion des scores d'exposition au formaldéhyde en fonction des concentrations.

Figure 7 : Diagrammes de dispersion des concentrations (minimale et maximale) de polluants prédites par le modèle EMKG-Expo-Tool (COSHH-BAuA).

Figure 8 : Diagrammes de dispersion des concentrations (95<sup>e</sup> percentile) de polluants estimées par le modèle ECETOC TRA en comparaison des concentrations (moyennes, figure 8a et 95<sup>ème</sup> percentile, figure 8b) mesurées.

Figure 9 : Diagrammes de dispersion des concentrations (médiane, 90<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentiles) de polluants prédites par le modèle Stoffenmanager.

Figure 10 : Prédiction du modèle Stoffenmanager en fonction des niveaux d'exposition mesurés.

Figure 11 : Diagrammes de dispersion des concentrations (médiane, 90<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentiles) de polluants prédites par le modèle ART.

Figure 12 : Prédiction du modèle ART en fonction des niveaux d'exposition mesurés.

Figure 13 : Diagrammes de dispersion des scores d'exposition obtenus par les méthodes « CHU<sub>1</sub> » et « CHU<sub>2</sub> ».



# **Introduction et contexte**



## **Evaluation des risques sanitaires**

La méthodologie d'Evaluation des Risques Sanitaires (ERS) a été initiée dans les années 40 aux Etats-Unis avec pour objectif initial d'établir des seuils d'exposition aux substances chimiques en dessous desquels aucun effet toxique n'était susceptible d'apparaître. Ce n'est qu'en 1983 que le National Research Council (NRC) a proposé la démarche générale d'Evaluation des Risques Sanitaires (ERS) maintenant considérée comme la référence au niveau international (NRC 1983). L'ERS y est définie comme « *l'utilisation de faits scientifiques pour définir les effets sur la santé d'une exposition d'individus ou de populations à des matériaux ou à des situations dangereuses* ». La démarche comprend 4 étapes successives :

- 1) **identification des dangers** : identification des composés et caractérisation de la nature des effets sanitaires pouvant résulter de l'exposition à une ou plusieurs substances,
- 2) **définition des relations dose-réponse** : relation entre la dose d'une substance administrée ou reçue et l'incidence d'un effet néfaste dans la population exposée (exprimée en environnement général par une Valeur Toxicologique de Référence VTR),
- 3) **évaluation de l'exposition** : estimation ou mesure de l'intensité, de la fréquence et de la durée de l'exposition humaine à une substance,
- 4) **caractérisation des risques et des incertitudes** : probabilité de survenue des effets sanitaires dans la population en fonction des conditions d'exposition à la substance et caractérisation des facteurs d'incertitude de la démarche.

L'expression des risques sanitaires diffère dans cette démarche selon la nature de la toxicité des substances, avec deux approches principales :

*\* Substances ayant des effets toxiques à seuil (effets déterministes)*

Pour cette première catégorie de substances, la gravité de l'effet est proportionnelle à la dose absorbée par l'organisme et il est théoriquement possible de définir une dose minimale nécessaire pour que l'effet apparaisse. Sont concernés de nombreux effets toxiques tant aigus (effets irritatifs ou corrosifs sur la peau ou les muqueuses) que chroniques (toxicité sur le système nerveux central de nombreux solvants par exemple). La VTR est alors exprimée sous

la forme d'un Minimum Risk Level (MRL) dont l'expression diffère selon la voie d'exposition :

- Dose Journalière Admissible (DJA) dans le cas d'une exposition orale / cutanée,
- Concentration Admissible dans l'Air (CAA) dans le cas d'une exposition respiratoire.

Pour ces effets déterministes, la caractérisation des risques prend la forme d'un Ratio de Danger (RD) qui correspond respectivement à :

- $RD = \text{Dose moyenne absorbée} / DJA$  pour une exposition orale / cutanée,
- $RD = \text{Concentration atmosphérique moyenne} / CAA$  pour une exposition respiratoire.

Selon la valeur du Ratio de Danger, il est ainsi possible de distinguer les populations théoriquement hors de danger ( $RD < 1$ ) de celles pour lesquelles l'effet est susceptible d'apparaître ( $RD > 1$ ). Dans le 2<sup>ème</sup> cas, la probabilité de survenue de l'effet au sein de la population est inconnue mais le nombre de personnes touchées par l'effet toxique et la gravité de cet effet augmentent avec l'intensité de l'exposition.

*\* Substances ayant des effets toxiques sans seuil (effets stochastiques)*

Dans le cas particulier des substances cancérigènes génotoxiques, la détermination d'une dose sans effet n'a pas de sens du fait du mécanisme d'action de ces substances, une dose même infime étant théoriquement susceptible d'entraîner (après un temps de latence plus ou moins long) l'apparition d'un cancer chez certains individus. Ces effets sans seuil de toxicité sont dits stochastiques et nécessitent une approche différente pour évaluer les risques sanitaires. En effet, seule la fréquence de l'effet est proportionnelle à la dose et non la gravité comme dans le cas précédent.

Pour ces effets, la VTR est exprimée sous la forme d'un Excès de Risque Unitaire (ERU) de cancer, valeur qui correspond à la probabilité supplémentaire (par rapport à une personne non exposée) de développer un cancer si un individu est exposé toute sa vie à une unité de dose de la substance toxique. Selon la voie d'exposition considérée, l'ERU prend la forme de l'inverse d'une dose (voies orale / cutanée) ou d'une concentration (voie respiratoire).

Les risques pour l'individu sont exprimés sous la forme d'un Excès de Risque Individuel (ERI) correspondant à:

- $ERI = ERU \times \text{Dose Moyenne Journalière (DMJ)}$  (exposition orale / cutanée),
- $ERI = ERU \times \text{Concentration Moyenne Atmosphérique (CMA)}$  (exposition respiratoire).

L'Excès de Risque Collectif (ERC) ou impact sur la population totale exposée (nombre d'excès de cancer liés à l'exposition par exemple) peut alors être calculé comme suit :

$$\text{ERC} = \text{ERI} \times \text{N} \quad (\text{N : la population totale exposée})$$

## **Evaluation de l'exposition professionnelle aux polluants chimiques**

La 3<sup>ème</sup> étape de la démarche ERS (évaluation de l'exposition) est souvent complexe du fait notamment des profils d'exposition très divers rencontrés en milieu professionnel et de la variabilité importante de l'exposition individuelle sur la durée d'une carrière professionnelle.

En effet, l'évaluation d'une exposition nécessite de considérer non seulement les voies d'absorption potentielles dans l'organisme (voies respiratoire et cutanée en milieu professionnel) mais également de prendre en compte le profil d'exposition des individus à ces substances : fréquence, intensité et durée d'exposition notamment. La stratégie utilisée pour mesurer les expositions est à cet égard essentielle dans l'objectif d'évaluer de façon représentative l'exposition d'un groupe d'individus dont on souhaite estimer les risques sanitaires, et de limiter l'incertitude associée à ces résultats.

L'interprétation des données d'exposition repose traditionnellement sur la comparaison des expositions individuelles à une VLEP. Selon que les mesures sont réalisées sur de courtes périodes (15 min) ou sur la journée de travail (8h), les expositions mesurées sont comparées respectivement à une VLCT (prévention des effets aigus) ou à une VLEP8h (prévention des effets chroniques).

Diverses approches sont utilisées pour interpréter les données d'exposition, parmi lesquelles (Drolet *et al.* 2010) :

- les démarches basées sur le pire scénario d'exposition : métrologies individuelles réalisées dans les situations de travail estimées comme étant a priori à l'origine des expositions les plus élevées, et comparaison de ces expositions aux VLEP,
- les démarches probabilistes basées sur l'inférence statistique : détermination par inférence statistique des paramètres d'intérêt de la distribution des concentrations au sein d'un GEH, et comparaison du 95<sup>ème</sup> percentile de cette distribution à la VLEP (approche de l'AIHA) ou estimation de la probabilité de dépassement de la VLEP au sein du GEH (approche de l'INRS).



L'approche française consiste à calculer l'intervalle de confiance à 70% de la probabilité de dépassement comme élément d'appréciation du risque (Ministère du Travail 2009).

Parmi les différentes méthodes d'évaluation de l'exposition atmosphérique professionnelle, la **métrologie quantitative individuelle** est la méthode de référence.

En France, cette démarche fait l'objet de réglementations spécifiques concernant aussi bien l'obligation de mesure quantitative des expositions pour certaines substances que la stratégie de mesure quantitative des expositions (Ministère des Affaires Sociales 2003, Ministère de l'Emploi 2006, Ministère du Travail 2009).

Le principe de la métrologie quantitative est de mesurer les concentrations atmosphériques de polluants au niveau des voies respiratoires des travailleurs à l'aide de prélèvements d'air intégrant des supports spécifiques des polluants étudiés. Des normes nationales (AFNOR) et internationales (ISO) fixent les conditions de prélèvement et d'analyse devant être respectées afin que les concentrations mesurées soient représentatives de l'exposition individuelle des individus et qu'elles puissent être comparées aux VLEP à des fins d'évaluation des risques.

Cette démarche présente de nombreux avantages : mesure précise des concentrations de polluants au poste de travail, mise en évidence d'éventuels pics d'exposition pouvant être à l'origine d'effets aigus, localisation de sources de polluants. La métrologie atmosphérique des expositions est par exemple recommandée pour les substances pouvant entraîner des effets irritatifs respiratoires ou oculaires (formaldéhyde par exemple). En effet, les concentrations atmosphériques mesurées par les métrologies sont dans ce cas voisines de celles pouvant atteindre les organes cibles (muqueuses oculaire ou respiratoire).

Les deux principales difficultés de la métrologie individuelle quantitative résident précisément dans le choix d'une stratégie de mesure qui soit représentative des expositions et dans la limitation de l'incertitude associée à ces mesures.

Une des stratégies les plus utilisées consiste à définir préalablement des Groupes d'Exposition Homogènes (GEH) (également appelés Groupes d'Exposition Similaire) qui sont des groupes de sujets pour lesquels la probabilité d'exposition au(x) polluant(s) chimique(s) est supposée identique. Des métrologies individuelles sont alors réalisées sur un échantillon de sujets représentatifs de chaque GEH puis utilisées pour estimer la distribution potentielle des expositions au sein de tout le GEH. L'intérêt de cette démarche est de permettre de tirer des conclusions sur le risque encouru par un groupe de travailleurs sans avoir à évaluer chaque individu membre du groupe.

De nombreuses études internationales ont montré l'extrême variabilité des expositions professionnelles aux polluants chimiques. Elles ont souligné la nécessité d'utiliser une stratégie comportant des mesures suffisamment nombreuses et intégrant les sources de variabilité inter- et intra-individuelle (effets aléatoires), ainsi que les facteurs ayant un effet plus systématique sur les expositions (effets fixes) liés par exemple aux caractéristiques des procédés ou aux conditions ambiantes (Kromhout *et al.* 1993, Rappaport *et al.* 1993, Burdorf and Van Tongeren 2003). En France, les stratégies actuelles recommandent de réaliser de 3 à 9 métrologies individuelles par GEH sur plusieurs périodes d'exposition afin de prendre en compte cette importante variabilité des niveaux d'exposition (Ministère du Travail 2009).

L'incertitude associée aux données d'exposition peut refléter le manque de connaissances sur la complexité des scénarios étudiés ainsi que sur la précision des résultats analytiques (bien que cette 2<sup>ème</sup> source d'incertitude soit généralement considérée comme minoritaire) (ECHA 2008a). Cette incertitude peut être réduite en acquérant davantage de données sur le scénario d'exposition étudié et sur les conditions précises de réalisation des métrologies (Cherrie *et al.* 2004). Les situations dans lesquelles une analyse de l'incertitude est surtout recommandée sont notamment celles pour lesquelles les ratios de danger sont proches voire dépassent le seuil d'acceptabilité (RD=1).

Outre ces deux limites que sont la variabilité et l'incertitude, la métrologie quantitative atmosphérique des expositions présente d'autres inconvénients qui limitent son utilisation dans de nombreuses situations ou nécessitent le recours à d'autres approches en complément. Le premier et principal inconvénient est que la métrologie atmosphérique ne renseigne absolument pas sur les autres voies d'absorption, notamment la voie cutanée qui peut constituer une voie d'absorption importante en milieu professionnel pour de nombreux solvants. De plus, l'efficacité des Equipements de Protection Individuelle utilisés par les travailleurs n'est pas évaluée par des métrologies atmosphériques, laquelle ne représente souvent que la concentration susceptible d'être absorbée mais pas celle à laquelle sont réellement exposés les travailleurs.

On peut également citer comme inconvénients la difficulté de déterminer les profils temporels d'exposition atmosphérique (nécessité de très nombreux prélèvements), l'impossibilité d'estimer un niveau de concentration pour des activités futures (élément important dans le cadre de l'application du règlement REACH notamment) ou encore l'impossibilité de quantifier les expositions pour de nombreuses substances vis-à-vis desquelles des méthodes de prélèvement et d'analyse n'ont pas encore été validées. Par ailleurs, l'influence de

différents paramètres (débits d'émission du polluant, conditions de ventilation...) sur les niveaux d'exposition ne peut pas être expliquée par la seule métrologie, des méthodes statistiques (modèles de régression notamment) étant nécessaires pour obtenir ces informations. La métrologie quantitative des expositions n'apporte également aucune information sur les mécanismes physiques gouvernant les phénomènes d'émission et de dispersion des polluants.

Face à ces nombreuses limites et du fait de l'impossibilité de réaliser systématiquement des métrologies individuelles pour tous les scénarios d'exposition et pour toutes les substances, il paraît important d'étudier les approches permettant d'estimer les expositions professionnelles sans nécessiter (ou ne nécessitant que peu) de mesures métrologiques. De nombreux auteurs ont également souligné l'intérêt d'associer à la métrologie d'autres approches afin de mieux représenter et comprendre la réalité des expositions (Schneider 2002, Cherrie *et al.* 2004, Ramachandran 2008, AIHA 2009).

Ces démarches alternatives ou complémentaires doivent permettre de limiter l'incertitude associée aux évaluations de l'exposition, de mieux caractériser les facteurs explicatifs de la variabilité des expositions, d'évaluer les risques sanitaires liés à l'exposition atmosphérique dans les situations où les métrologies sont impossibles ou inadaptées. Elles ont également pour objectif de permettre la prédiction des niveaux d'exposition et des profils temporels de concentration en fonction des caractéristiques des scénarios d'exposition. Enfin, certaines de ces démarches (modèles physiques) présentent l'intérêt d'améliorer nos connaissances sur les mécanismes physiques d'émission et de dispersion des polluants et ainsi de guider les gestionnaires de risque vers les mesures de prévention les plus efficaces.

En complément de ce constat sur l'intérêt d'utiliser ces démarches et de les valider, il est important de définir précisément leur place en tant qu'outils d'aide à l'évaluation des risques sanitaires à côté du jugement d'expert et de la métrologie quantitative.

## **Objectifs du manuscrit**

L'objectif de ce travail de thèse est de mettre en œuvre (et le cas échéant développer) et comparer différentes approches d'évaluation de l'exposition aux polluants chimiques afin d'en dégager les forces et faiblesses et d'en définir la place respective dans la démarche d'évaluation des risques sanitaires. Ce manuscrit est composé de 5 chapitres :

1. Le 1<sup>er</sup> chapitre est une synthèse bibliographique des méthodes qualitatives, modèles empiriques, modèles statistiques et modèles physiques permettant d'estimer l'exposition atmosphérique.
2. Le 2<sup>ème</sup> chapitre s'attache aux méthodes qualitatives et aux modèles empiriques. Nous présentons dans un premier temps une méthode qualitative développée pour les laboratoires hospitaliers afin d'aider à la hiérarchisation des risques. Cette méthode est ensuite comparée à d'autres méthodes qualitatives ainsi qu'à plusieurs modèles empiriques.
3. Nous utilisons dans le 3<sup>ème</sup> chapitre un modèle statistique de régression linéaire afin de caractériser les déterminants de l'exposition aux bioaérosols et composés organiques volatils d'origine microbiologique (MCOV) dans le secteur du compostage des déchets. De cette étude, nous dégagons l'intérêt des modèles statistiques comme méthode de caractérisation de l'exposition professionnelle.
4. Le 4<sup>ème</sup> chapitre est centré sur les modèles physiques mécanistiques. Divers modèles existants sont adaptés afin de reproduire les profils temporels de concentration atmosphérique de solvants observés dans un laboratoire et de caractériser les sources d'émission. Le modèle Two-zone est ensuite utilisé de façon probabiliste afin d'estimer la distribution des expositions individuelles aux solvants et les risques sanitaires associés.
5. Le 5<sup>ème</sup> chapitre est la discussion générale qui fait ressortir les forces et faiblesses des approches testées / développées et qui propose des perspectives pour ce travail.



**Chapitre - 1 -**  
**Bibliographie des**  
**démarches d'évaluation de**  
**l'exposition atmosphérique**



## RESUME

Ce chapitre fait la synthèse des différentes approches permettant de caractériser l'exposition atmosphérique professionnelle aux polluants chimiques.

Une 1<sup>ère</sup> section définit les déterminants de l'exposition, paramètres de l'environnement du travail susceptibles d'influencer les niveaux d'exposition professionnelle, sur lesquels reposent la plupart des méthodes et modèles étudiés.

Une 2<sup>ème</sup> section détaille les méthodes qualitatives et modèles empiriques de l'exposition. Ces approches reposent sur la transformation de déterminants de l'exposition en scores, lesquels sont combinés afin de fournir selon les approches une réponse qualitative (score qualitatif d'exposition) ou quantitative (estimation des niveaux d'exposition).

Une 3<sup>ème</sup> section présente les modèles statistiques de régression qui reposent sur l'ajustement statistique des déterminants de l'exposition sur les données d'exposition observées.

Les modèles physiques mécanistiques, reposant sur des concepts de mécanique des fluides et sur des hypothèses d'émission / mélange / transport des polluants dans l'air, sont présentés dans une 4<sup>ème</sup> section. Les modèles compartimentaux (1, 2 zones) ainsi que les modèles par diffusion turbulente sont notamment détaillés et leurs applications / limites sont expliquées à partir de différentes études publiées dans la littérature.

Une 5<sup>ème</sup> section introduit les approches bayésiennes qui permettent de combiner des données de modèles (empiriques, physiques), le jugement d'experts et des données météorologiques afin d'estimer la distribution des niveaux d'exposition.



En complément de la métrologie quantitative des expositions, le jugement d'experts a longtemps été et reste une des méthodes d'estimation des expositions professionnelles les plus utilisées par les hygiénistes en milieu industriel (Bruzzi *et al.* 2006). Cette approche peut néanmoins être à l'origine de divers biais d'estimation (mauvais jugement, incapacité de prendre en compte de nouveaux éléments d'information pour faire évoluer le jugement, confiance exagérée dans les prédictions). Plusieurs études ont par exemple montré que les performances du jugement professionnel pouvaient être très variables, aussi bien dans la constitution de GEH que dans la capacité à situer des concentrations d'exposition par rapport à un seuil de toxicité (Walker *et al.* 2001 et 2003, Teschke *et al.* 2002, Logan *et al.* 2009). Pour ces raisons, l'utilisation de démarches complémentaires est nécessaire.

Les premières démarches non métrologiques utilisées afin de caractériser un niveau de risque lié à la manipulation de produits chimiques sont issues du milieu industriel et ont été initialement testées dans le secteur pharmaceutique (Sargent and Kirk 1988, Naumann *et al.* 1996). Ces démarches étaient basées, en l'absence de VLEP et de données sur les concentrations sans effet (NOAEL), sur l'affectation de plages de danger ('*Hazard bands*') aux substances ou principes actifs en fonction de leurs propriétés toxicologiques et pharmacologiques. Ces classes de danger, exprimées sous la forme de seuils pragmatiques de toxicité et supposées représenter un niveau d'exposition au-delà duquel la santé humaine pouvait être affectée, orientaient le préventeur vers le degré de confinement à assurer pour protéger les travailleurs. Les études conduites ont permis de définir l'étendue de ces classes de danger en fonction du type d'effet toxique considéré et de son intensité. Cette stratégie a notamment été appliquée par l'Association des Industries Chimiques (CIA) britannique sous la forme de classes d'exposition professionnelle (CIA 1997).

Suite à ces expériences, d'autres études ont ultérieurement été conduites dans le même but de relier des données toxicologiques à un niveau adapté de contrôle de l'exposition, initiant l'approche de gestion graduée des risques (ou « Control Banding » en anglais) dont les concepts de base sont les suivants (Money 2003, Zalk and Nelson 2008) :

- i. Classification des substances selon leur danger (utilisation des phrases de risque),
- ii. Estimation de l'exposition potentielle des travailleurs,
- iii. Evaluation du risque par le croisement des indices de danger et d'exposition potentielle,
- iv. Sélection de l'approche de maîtrise et de prévention à partir des scores de risque (application de bonnes pratiques d'hygiène industrielle complétées par le port

d'EPI, utilisation de systèmes d'extraction localisée, confinement, avis spécialisés nécessaires).

L'approche Control Banding vise l'identification des moyens de maîtrise du risque sans idéalement avoir recours à des métrologies atmosphériques. Elle est aujourd'hui très utilisée, donnant lieu à des conférences internationales régulières sur le sujet (8<sup>ème</sup> Control Banding Workshop lors du congrès international de l'IOHA à Rome en septembre 2010) et ayant fait récemment l'objet d'études pour tester sa pertinence dans le cas des nanoparticules (Paik 2008). Cette approche a également été étendue à d'autres nuisances que les substances chimiques (Zalk *et al.* 2010). Une revue récente de la littérature sur ce sujet a été réalisée par le NIOSH (NIOSH 2009). Cette synthèse montre l'intérêt du control banding pour gérer les risques liés à la manipulation de substances dangereuses (notamment pour celles ne disposant pas de VLEP) mais indique qu'il ne saurait se substituer aux mesures métrologiques ni à l'expertise nécessaire d'hygiène industrielle.

En complément de cette approche de gestion graduée des risques, des modèles empiriques et des modèles physiques sont de plus en plus utilisés en hygiène industrielle afin de mieux caractériser l'exposition professionnelle, les facteurs explicatifs de sa variabilité et les mécanismes physiques gouvernant l'émission et le transport des polluants. Ces approches, bien que très différentes dans leurs principes et méthodologies, reposent toutes sur la prise en compte de facteurs influençant la concentration des polluants dans l'air (et donc l'exposition des individus) appelés déterminants.

Pour chaque situation de travail étudiée dans une évaluation des risques sanitaires, il est en effet indispensable de commencer par définir les déterminants pouvant avoir une influence notable sur les niveaux d'exposition pour cette situation d'exposition. Selon la nature des déterminants à disposition de l'évaluateur des risques, celui-ci décidera quelle démarche d'estimation de l'exposition est susceptible de lui apporter le maximum de précision et de fiabilité ou le moins d'incertitude.

L'étude des déterminants de l'exposition est donc essentielle dans l'évaluation de l'exposition professionnelle aux polluants chimiques afin d'utiliser toutes les sources d'information disponibles pour caractériser une situation d'activité. La nature des principaux déterminants de l'exposition utilisés en hygiène industrielle est détaillée dans le paragraphe suivant.

## 1.1 Déterminants de l'exposition

La liste et le type de regroupement des déterminants d'exposition pouvant être intégrés aux modèles empiriques d'exposition ont fait l'objet de nombreuses publications, aussi bien pour les expositions respiratoires que cutanées (Burstyn and Teschke 1999, Goede *et al.* 2003, Marquart *et al.* 2006).

Des recommandations sur les déterminants devant figurer dans les bases de données d'exposition aux agents chimiques ont également été publiées par différents groupes de travail internationaux comme le « *Working Group on Exposure Registers in Europe* » et le « *Joint ACGIH-AIHA Task Group on Occupational Exposure Databases* » (Rajan *et al.* 1997, Lippmann *et al.* 1996). Une synthèse de ces déterminants est présentée dans le Tableau 1.

Groupe de travail	Déterminants de l'exposition
Working Group on Exposure Registers in Europe	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Profil d'exposition (continu, intermittent, occasionnel),</li> <li>- Profil de contrôle (milieu entièrement clos, extraction locale d'air, isolement, dilution par ventilation générale),</li> <li>- Equipements de Protection Individuelle (EPI) utilisés lors de l'échantillonnage,</li> <li>- Espace confiné, fermé, air libre</li> </ul>
Joint ACGIH-AIHA Task Group on Occupational Exposure Databases	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Représentativité de l'exposition (oui, non, inconnue),</li> <li>- Conditions d'exposition (typiques, élevées, faibles),</li> <li>- Profil d'exposition le jour de l'échantillonnage (continu toute la journée, continu sur une partie de la journée, intermittent),</li> <li>- Fréquence d'exposition sur une période de temps prolongée (journalière, régulière, occasionnelle),</li> <li>- Autres routes d'exposition (cutanée, ingestion),</li> <li>- Charge de travail observée (légère, modérée, intense)</li> </ul>

Tableau 1 : déterminants recommandés dans la construction de bases de données d'exposition.

Si l'on considère l'exposition comme étant le résultat d'un processus physique d'émission – transport – absorption, il est alors possible de distinguer les déterminant relatifs au compartiment source, ceux ayant une influence sur le transport des polluants et ceux

influençant l'absorption par l'individu (Cherrie *et al.* 2003). Des exemples de ces trois types de déterminants sont présentés dans le Tableau 2.

Catégories de déterminants	Exemples
1/ Déterminants associés au compartiment source	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etat physique de la substance (solide, liquide, gaz, vapeur)</li> <li>- Volatilité du liquide</li> <li>- Surface de substance volatile en contact avec l'air</li> <li>- Température et flux d'air au-dessus de la surface des liquides</li> <li>- Agitation des liquides / solides</li> <li>- Taille des particules (solides)</li> <li>- Présence d'autres substances dans un mélange</li> <li>- Procédé de manipulation des substances chimiques (pulvérisation, broyage,...)</li> <li>- Ventilation localisée à proximité de la source</li> <li>- Autres mesures de contrôle (confinement des produits...)</li> </ul>
2/ Déterminants affectant le transfert des polluants de la source d'émission vers la zone respiratoire du travailleur	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Localisation des points d'entrée et de sortie d'air</li> <li>- Présence de jets d'air (polluant émissif)</li> <li>- Forme de la pièce</li> <li>- Ventilation générale</li> <li>- Fluctuations de température en fonction de la hauteur ou à travers la pièce</li> <li>- Présence de matériels chauds ou de procédés thermiques</li> <li>- Mouvements des personnes dans la pièce</li> <li>- Ouverture de portes / fenêtres</li> </ul>
3/ Déterminants affectant l'importance de l'inhalation (compartiment récepteur)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Durée de présence des travailleurs à proximité des sources</li> <li>- Charge physique de l'activité (débit ventilatoire)</li> </ul>

Tableau 2 : déterminants de l'exposition catégorisés en fonction de leur impact sur la source, le transport ou l'absorption des polluants.

Une autre approche pour catégoriser les déterminants de l'exposition revient à considérer une situation de travail et à distinguer les variables relatives à la substance, celles relatives aux caractéristiques des processus et produits, et enfin celles relatives à l'environnement. Cette approche est par exemple proposée par l'Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA) dans la construction des scénarios d'exposition pour la réglementation REACH (ECHA 2008b) et est illustrée dans le Tableau 3.

Déterminants de l'exposition	Exemples (non exhaustifs)	Remarques
<i>Caractéristiques de la substance</i>		
Propriétés moléculaires	Poids moléculaire Taille moléculaire	Donne une indication sur la biodisponibilité
Propriétés physicochimiques de la substance	Pression de vapeur Coefficient de partage octanol-eau Solubilité dans l'eau	Déterminant de l'exposition sur le lieu de travail et dans l'environnement
Stabilité	Dégradation biologique, hydrolyse, photodégradation, dégradation atmosphérique (demi-vie dans l'eau, le sol, l'air)	Déterminant de l'exposition lié à la dégradation dans les compartiments environnementaux, y compris le traitement des eaux usées
<i>Caractéristiques des processus et des produits</i>		
Étape du cycle de vie de la substance ou du produit sur laquelle porte l'ES	Fabrication de la substance, formulation, utilisation finale de produits chimiques, vie utile des substances contenues dans des articles, étape de gestion des déchets	Identifie les expositions importantes pour tous les groupes cibles; étaye la sélection d'ES étendus appropriés; étaye la sélection de processus pré-établis ou de catégories de produits dans les outils de niveau 1 pour l'évaluation de l'exposition
Type d'activité ou de processus	Par exemple: synthèse de substances; mélange de substances; utilisation de substances comme auxiliaires de transformation; utilisation de produits chimiques par pulvérisation, par trempage ou par pose au pinceau; utilisation de substances contenues dans des articles, p. ex. textiles pour l'habillement; séjour à l'intérieur	
Schéma temporel d'utilisation	Durée de l'activité/utilisation Fréquence de l'activité/utilisation	Déterminant lié au schéma d'exposition (de courte durée ou de longue durée) et choix correspondant de PNEC ou de DNEL

Tableau 3 : déterminants catégorisés selon une approche produits - procédés (ECHA 2008b).

La sélection des déterminants utiles aux méthodes ou modèles d'exposition constitue un des éléments majeurs de ces démarches, l'objectif étant double :

- ne retenir qu'un nombre limité de variables pour simplifier l'utilisation des méthodes / modèles,
- pouvoir distinguer différentes situations d'exposition en fonction de leur intensité afin d'utiliser ces démarches comme méthodes d'évaluation des risques sanitaires.

Selon la méthodologie d'utilisation et de traitement des déterminants de l'exposition, quatre principaux types de démarches peuvent être distinguées, lesquelles font l'objet de la suite de ce chapitre (Bertrand and Vincent 2010) :

1. Méthodes qualitatives
2. Modèles empiriques
3. Modèles statistiques
4. Modèles physiques mécanistiques

## ***1.2 Méthodes qualitatives***

Les méthodes qualitatives utilisent divers déterminants de l'exposition issus des principales catégories présentées précédemment (source, transfert, récepteur), lesquels sont transformés en scores, les différents scores étant combinés entre eux pour fournir une réponse qualitative. Ces scores d'exposition ne sont pas prédictifs d'une concentration mais au mieux d'une classe de concentrations.

Diverses méthodes de ce type ont été développées, comme celle de l'INRS (Vincent *et al.* 2005), celles des groupes industriels (UIC 2008, Groupe Rhodia 2000) ou encore d'autres méthodes (Balsat *et al.* 2003, Elliot and Oestenstad 2007, Triolet and Héry 2009). Celles-ci sont assez similaires, ne se distinguant les unes des autres que par les déterminants retenus ou par la méthode de calcul des scores (Persoons and Dumas 2004). La progression (additive, géométrique, exponentielle) des scores d'exposition est souvent issue d'un jugement d'experts même si certaines variables sont pondérées sur la base de mesures physiques validées (degré de réduction de l'exposition en fonction de l'efficacité de l'équipement de protection collective utilisé par exemple).

Certaines méthodes de groupes industriels ont néanmoins fait l'objet d'une validation externe (performance) par confrontation des scores d'exposition avec des données de métrologies individuelles recueillies dans diverses situations d'exposition professionnelle, permettant une interprétation plus approfondie et une meilleure estimation des risques sanitaires. Les autres méthodes ont pour la plupart seulement fait l'objet d'une validation interne (vérification conceptuelle des hypothèses et de la structure de la méthode).

Une des méthodes qualitatives les plus abouties est sans doute l'outil « Stoffenmanager » développé par le TNO néerlandais (Marquart *et al.* 2008). Cet outil de Control Banding permet le calcul d'un score d'exposition à partir d'un modèle d'exposition développé par Cherrie et Schneider (Cherrie *et al.* 1996, Cherrie and Schneider 1999a). L'exposition y est représentée comme une fonction multiplicative des facteurs suivants : type de manipulation, propriétés intrinsèques de la substance, taux d'émission des sources à proximité et à distance des travailleurs, présence de systèmes de ventilation locale et générale.

La différence essentielle avec les autres méthodes qualitatives citées précédemment (Tableau 4) réside dans le fait que la méthode Stoffenmanager est basée sur une approche source-récepteur et qu'elle incorpore des facteurs de modification liés aux phénomènes physiques

d'émission des polluants et de leur dispersion (distance source – travailleur). Une échelle logarithmique est par ailleurs utilisée pour la catégorisation de l'exposition, ce qui est davantage en accord avec la distribution log-normale des concentrations généralement observée en milieu de travail.

<b>Méthodes qualitatives</b>	<b>Déterminants affectant l'émission des polluants</b>	<b>Déterminants affectant le transport des polluants</b>	<b>Déterminants affectant l'absorption des polluants par l'individu</b>
INRS	Volatilité, Procédé	Protection collective	
UIC	Volatilité, Durée de mise en œuvre, Fréquence de la tâche	Confinement (protection collective)	
Rhodia	(Dilution de la substance), Durée d'exposition, Quantités manipulées	Confinement (protection collective)	
Stoffenmanager	Durée et Fréquence de manipulation, Sources diffusives, Manipulation (procédé)	Protection collective, Ventilation générale	Isolement de l'individu par rapport à la source, Equipements de protection individuelle

Tableau 4 : déterminants utilisés dans les méthodes qualitatives pour le calcul des scores d'exposition

L'intérêt principal des méthodes qualitatives réside dans le fait qu'elles constituent une approche simple et pragmatique pour estimer l'exposition dans les situations où seules des informations limitées sur les dangers et l'exposition sont disponibles. Cette caractéristique et leur facilité de compréhension expliquent leur large utilisation en milieu industriel.

Néanmoins, rares sont les méthodes visant à être spécifiques d'un secteur d'activité particulier, les variables utilisées dans le calcul des scores d'exposition étant suffisamment générales pour être supposées applicables à diverses substances et situations d'exposition. Ces variables sont généralement relatives à la volatilité des substances, la fréquence et/ou durée de manipulation, aux quantités utilisées, à la nature et à l'efficacité des systèmes de protection collective. La nature des activités réalisées (type de procédé ou de tâche) et les particularités des locaux (volume, taux de renouvellement d'air) ne sont presque jamais prises en compte, ne permettant pas de disposer d'informations sur l'émission ou la diffusion des polluants. De plus, l'hétérogénéité temporelle et spatiale des expositions liée aux caractéristiques

individuelles (déplacements, chronologie des tâches) n'est pas étudiée. De ce fait, les scores (qualitatifs) issus de ces méthodes ne permettent pas systématiquement de conclure sur le niveau de risque ou son acceptabilité, mais plutôt de trier des scénarios d'exposition les uns par rapport aux autres et de définir des priorités d'action.

Pour ces raisons, certains textes réglementaires insistent sur leur interprétation limitée et recommandent le recours aux méthodes quantitatives lorsque cela est possible (Ministère de l'Emploi 2006). Aucune de ces méthodes qualitatives n'est par ailleurs recommandée comme outils de prédiction des expositions pour établir les Rapports sur la Sécurité Chimique (CSR) des dossiers d'enregistrement des substances dans la réglementation REACH.

### ***1.3 Modèles empiriques***

Les modèles empiriques sont également basés sur la transformation de déterminants de l'exposition en scores, mais la calibration de ces scores permet de fournir une réponse quantitative (prédiction d'une concentration atmosphérique). La plupart de ces modèles repose aussi sur l'utilisation de données d'exposition issues de bases de données permettant de valider le modèle.

A la différence des méthodes qualitatives, les modèles empiriques permettent d'estimer la concentration (ou la fourchette de concentrations) d'un polluant pour un scénario d'exposition donné, les prédictions pouvant alors être directement comparées aux données de métrologie individuelle pour évaluer leur performance.

#### **1.3.1 Modèle COSHH Essentials**

Le premier modèle empirique de ce type a été développé à la fin des années 1990 par le Health and Safety Executive (HSE) britannique, appelé « Control of Substances Hazardous to Health (COSHH) Essentials » (Russell *et al.* 1998, Brooke *et al.* 1998, Maidment 1998). Les expositions prédites par ce modèle, exprimées sous la forme d'une fourchette de concentrations, reposent sur un petit nombre de variables liées uniquement aux propriétés physiques des substances (volatilité des liquides ou pulvérisation des poudres) et aux conditions de manipulation (quantités manipulées principalement), c'est-à-dire caractérisant essentiellement l'émission des polluants. Cette approche, initialement développée à l'intention des petites et moyennes entreprises, a ultérieurement été adaptée pour permettre son usage au



niveau international, donnant lieu à l'outil « Chemical Control Toolkit » développé par le Bureau International du Travail (ILO). Ces deux outils très similaires ont depuis fait l'objet d'études de validation afin de vérifier leur caractère protecteur pour la santé des travailleurs, mettant en évidence des marges de sécurité globalement acceptables mais une performance très variable selon le type de substances ou de situations testées (Jones and Nicas 2006a/b).

### 1.3.2 Modèle EMKG-BAuA

L'institut BAUA allemand a développé le modèle empirique EMKG « Easy-to-use workplace control scheme for hazardous substances » (Baua 2005), modèle très similaire à la méthode COSHH Essentials et qui a également fait l'objet d'études de validation externe (Tischer *et al.* 2003). Ce modèle prédictif de l'exposition est basé sur la supposition que l'exposition sur le lieu de travail est déterminée par deux facteurs principaux: le potentiel d'exposition de la substance manipulée et la stratégie de maîtrise appliquée. Deux grandes catégories déterminent le potentiel d'exposition: celles liées aux propriétés physiques intrinsèques de la substance et celles liées aux conditions d'utilisation (échelles de quantités). Les déterminants relatifs à la stratégie de maîtrise de l'exposition décrivent la nature des ventilations utilisées et le degré de confinement du procédé (influence sur le transport des polluants).

Definition of volatility bands ?				Alternative input of boiling point [°C] and operating temperature [°C] ?	
Band	At normal temperature (~20°C)	Operating temp. (o.t.)	Vapour pressure (kPa at	input b.p.	input o.t.
Low	boiling point above 150°C	b.p. $\geq 5 \times \text{o.t.} + 50$	$\leq 0.5$		
Medium	boiling point between 50 and 150°C	other cases	0.5 - 25		
High	boiling point below 50°C	b.p. $\leq 2 \times \text{o.t.} + 10$	$> 25$		

Scale of use bands ?		Short term exposure ?		Applications on surfaces > 1m <sup>2</sup> ?	
Band	Description	Activity < 15 min. during a full 8 h shift?		e.g. painting, applying adhesives etc. and more than 1 litre product used per shift!	
Small	millilitres up to 1 litre for liquids	Yes	No	Yes	No
Medium	litres ( batch sizes between 1 and 1000 litres for liquids)				
Large	cubic metres ( batch sizes of greater than 1 m <sup>3</sup> for liquids)				

Control strategies ?		
Control Approach	Type	Description
1	General ventilation	Good general ventilation and good work practice
2	Engineering control	Local exhaust ventilation (e.g. single point extract, partial enclosure, not complete containment) and good work practice
3	Containment	Enclosed, but small breaches may be acceptable. Good work practice.

Exposure potential bands (EP)			
Solids – EP band	Use band	Volatility band	Description
1	Small	Low	Millilitres of low volatility liquid
2	Small	Medium or High	Millilitres of medium / high volatility liquid, litres / cubic metres of low volatility liquid
	Medium or Large	Low	metres of low volatility liquid
3	Large	Medium	Cubic metres of medium volatility liquid, litres of medium / high volatility liquid
	Medium	Medium or High	liquid
4	Large	High	Cubic metres of high volatility liquid

Predicted exposure ranges: Liquids				
Control Approach	Predicted exposure level for vapour, ppm			
	Solids EP Band 1	Solids EP Band 2	Solids EP Band 3	Solids EP Band 4
	(mL of low VP liquid)	(mL of med. / high VP liquid or L / m <sup>3</sup> of low VP liquid)	(m <sup>3</sup> of med. VP liquid or L of med. / high VP liquid)	(m <sup>3</sup> of high VP liquid)
1	< 5	5 - 50	50 - 500	> 500
2	< 0.5	0.5 - 5	5 - 50	5 - 500
3	< 0.05	0.05 - 0.5	0.5 - 5	0.5 - 5

Figure 1 : illustration des déterminants de l'exposition utilisés par le modèle EMKG-Expo-Tool (REACH CLP Helpdesk).

### 1.3.3 Modèles EASE et ECETOC TRA

Le modèle EASE (*Estimation and Assessment of Substance Exposure*) développé par le HSE (Cherrie *et al.* 2003) est un système d'intelligence artificielle informatique permettant de prédire quantitativement une exposition en fonction des similitudes entre le scénario d'exposition étudié et ceux ayant fait l'objet de métrologies atmosphériques collectées dans la base nationale britannique de données d'exposition (NEDB) jusqu'au début des années 1990. Ce modèle a également été testé dans plusieurs études qui ont mis en évidence son caractère fréquemment majorant (Mark 1999, ECETOC 1997, Bredendick-Kämper 2001).

Basé sur ce modèle EASE, le centre européen d'écotoxicologie et toxicologie des substances chimiques (ECETOC) a développé en 2004 un modèle (*Targeted Risk Assessment TRA*) permettant d'estimer les expositions aux substances chimiques et les risques associés pour les travailleurs (Worker Exposure Tool) ou les consommateurs (Consumer Exposure Tool) (ECETOC 2005). Ce modèle permet l'estimation de l'exposition à partir des voies respiratoire / cutanée (outil pour l'exposition des travailleurs) ou orale (consommateurs).

L'outil d'estimation de l'exposition atmosphérique repose sur l'hypothèse que la concentration d'une substance dans l'atmosphère du lieu de travail peut être prédite par analogie avec des situations similaires pour lesquelles la concentration d'exposition a été mesurée. Trois types de déterminants sont utilisés pour caractériser l'exposition: tendance de la substance à être émise dans l'air (état physique), manière dont la substance est utilisée, moyens de maîtrise de l'exposition. Cet outil reprend le fonctionnement du modèle EASE mais les fourchettes de concentration prédites ont été revues à la lumière des critiques formulées, des données récentes d'exposition et du jugement d'experts.

L'outil TRA a été revu en 2009 afin d'inclure davantage de déterminants d'exposition et d'améliorer sa performance, permettant de préciser le type de procédé visé et d'intégrer notamment les EPI respiratoires, la concentration de la substance au sein d'un mélange ou encore le degré d'efficacité des équipements de protection collective (ECETOC 2009). En particulier, le modèle intègre une liste des catégories de procédés ajustée sur celle décrite dans les documents guides édités par l'agence européenne sur les substances chimiques pour l'application du règlement REACH (ECHA 2010a). Cette structuration permet d'affiner les prédictions en fonction de la typologie des procédés concernés.

Les prédictions de l'outil TRA représentent les expositions maximales susceptibles d'être mesurées dans des conditions défavorables (worst case estimates), reprenant la philosophie du

modèle EASE. Ces estimations sont donc à peu près équivalentes au 95° percentile de la distribution théorique des concentrations susceptibles d'être mesurées pour un scénario d'exposition défini. ECETOC TRA fait partie des modèles recommandés par l'Agence Européenne des Substances Chimiques (ECHA) comme outil de 1<sup>er</sup> niveau pour estimer des niveaux d'exposition dans le « cas raisonnable le plus défavorable » (ECHA 2008b). Ce modèle n'a donc pas fondamentalement vocation à prédire très précisément un niveau d'exposition mais plutôt à permettre de démontrer la maîtrise du risque pour des conditions spécifiques d'utilisation d'une substance chimique.

### 1.3.4 Modèle Stoffenmanager

L'outil qualitatif Stoffenmanager présenté plus haut existe également sous la forme d'un modèle prédictif quantitatif. La version quantitative de l'outil (version 4.0 à ce jour) est basée sur un modèle conceptuel d'exposition publié en 2008 (Tielemans *et al.* 2008). Ce modèle a fait l'objet d'études de validation externe par comparaison avec des données indépendantes de mesures (Schinkel *et al.* 2010). Une base de données d'exposition évolutive contenant actuellement plus de 1000 mesures (et tous les déterminants utiles associés à ces mesures) a permis de valider progressivement le modèle et de lui donner une dimension quantitative. Les prédictions des expositions sont applicables à des tâches ponctuelles et s'expriment sous la forme de percentiles (médiane, 75°, 90° et 95° percentiles) d'une distribution théorique des concentrations, telles qu'illustrées dans la Figure 2.

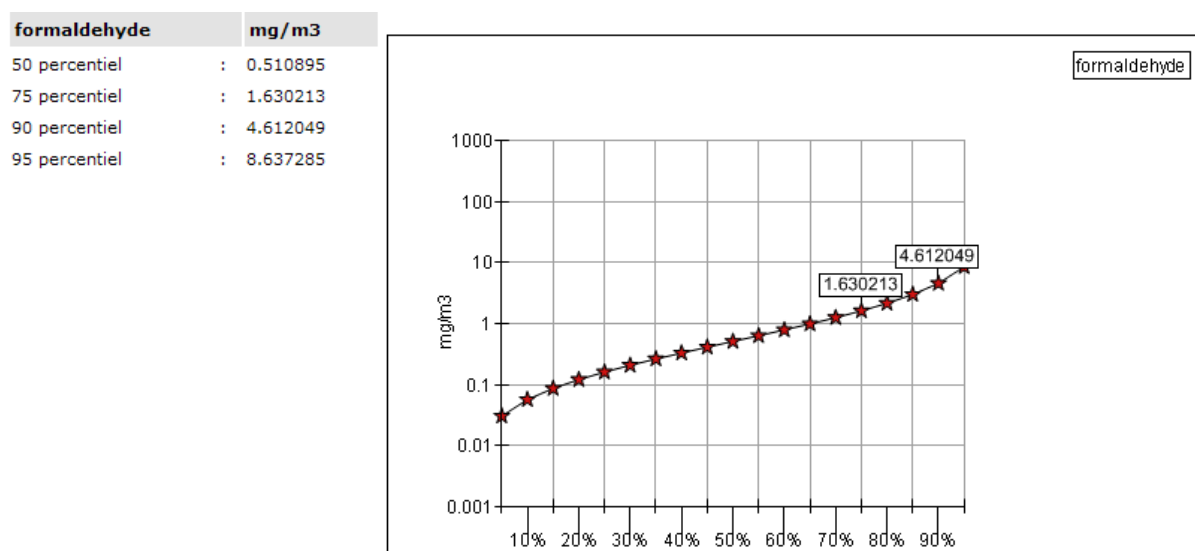


Figure 2 : exemple de distribution des expositions de formaldéhyde (www.stoffenmanager.nl).

Le modèle Stoffenmanager intègre davantage de déterminants de l'exposition que les modèles ECETOC TRA et EMKG-Expo-Tool, dont certains sont orientés vers les caractéristiques des individus (position vis-à-vis des sources de polluants). Ce modèle se situe entre les approches de 1<sup>er</sup> niveau et les modèles plus complexes, ses prédictions sont supposées être plus précises (moins protectrices) que celles des modèles de 1<sup>er</sup> niveau (ECHA 2010b).

Ses principales limites sont l'absence apparente d'influence quantitative de certains paramètres (quantités manipulées ou volumes des pièces) sur les prédictions, l'impossibilité d'utiliser les données d'entrée du modèle sous la forme de distributions, ainsi qu'une opacité d'informations sur les calibrations successives réalisées avec l'outil au fur et à mesure de son évolution. Le modèle n'est pas utilisable pour évaluer l'exposition à des substances gazeuses ou aux fibres et n'est pas non plus adapté pour certains procédés thermiques (fumées de soudage, incinération des déchets...).

### **1.3.5 Modèle Advanced REACH Tool (ART)**

Les modèles ECETOC TRA, Stoffenmanager et EMKG-Expo-Tool présentés ci-dessus sont volontairement protecteurs et de ce fait considérés comme des modèles de 1<sup>er</sup> niveau. De ce fait, un outil prédictif de 2<sup>ème</sup> niveau a récemment été développé dans le cadre d'un projet collaboratif impliquant plusieurs institutions européennes (TNO, HSL, IOM, NRCWE, BAuA, et IRAS) afin de permettre des estimations plus précises des expositions, visant notamment à être utilisé dans l'application du règlement REACH (Fransman *et al.* 2009). La structure de cet outil, désigné sous le terme ART (Advanced REACH Tool), est détaillée dans la Figure 3.

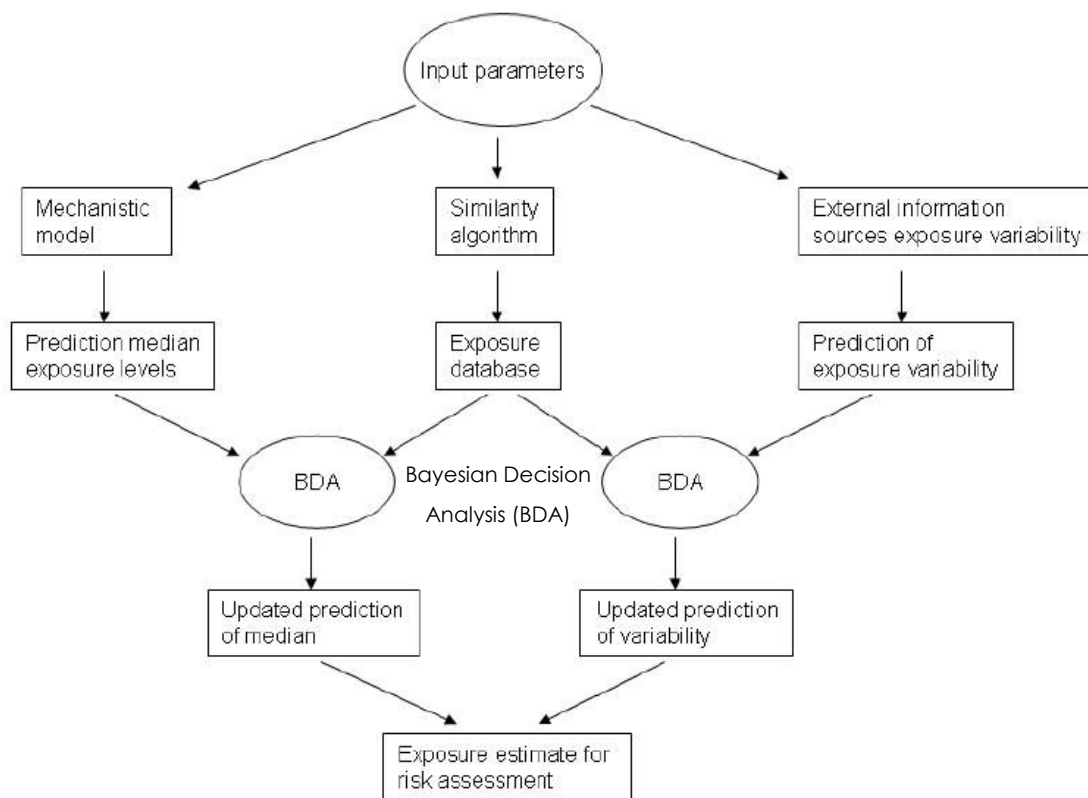


Figure 3 : structure du modèle ART (*rapport TNO v8667, Décembre 2009*).

ART mêle dans une approche bayésienne un modèle mécanistique et des données d'exposition afin de produire des estimations plus précises des niveaux de concentration pour un scénario d'exposition donné.

Le modèle mécanistique est basé sur une approche source – récepteur (Cherrie and Schneider 1999, Tielemans *et al.* 2008) et comprend 9 déterminants de l'exposition (« modifying factors ») représentant la source d'émission, les compartiments de diffusion des polluants et le récepteur.

Les déterminants visés par le modèle sont les suivants (Fransman *et al.* 2009 Fransman *et al.* 2011):

- a. le potentiel d'émission lié aux caractéristiques physico-chimiques des substances (volatilité) (Van Tongeren *et al.*, 2011),
- b. le potentiel d'émission lié aux typologies des activités (tâches plus ou moins dispersives) (Marquart *et al.*, 2011),
- c. l'émission secondaire de polluants à partir de contaminations surfaciques ou de fuites ponctuelles,
- d. l'isolement physique des sources ('segregation'),

- e. les systèmes de confinement ou d'extraction des polluants situés à proximité immédiate des sources de polluants,
- f. la dispersion des polluants dans l'air des lieux de travail (intérieur ou extérieur),
- g. la dilution des polluants (caractéristiques de ventilation des lieux de travail déterminant le degré de dilution des polluants ainsi que le ratio éventuel des concentrations entre les zones (théoriques) proche et lointaine,
- h. l'isolement des travailleurs vis-à-vis des sources ('personal enclosure' ou 'separation') tel que le travail en cabine,
- i. l'efficacité des équipements de protection respiratoire.

Les 3 premiers déterminants sont relatifs à la source d'émission, les 4 suivants à la dispersion des polluants et les 2 derniers au récepteur.

Le modèle est spécifique d'une activité car les prédictions sont structurées par classe d'activité afin de déterminer l'impact des activités professionnelles sur l'émission des polluants chimiques. A chaque déterminant de l'exposition sont associées plusieurs modalités, lesquelles sont organisées selon une échelle logarithmique en partant de l'hypothèse que la distribution des expositions individuelles aux polluants suit une loi log-normale.

Bien que les modalités des déterminants de l'exposition aient été définies de façon à ce que les estimations du modèle approchent les concentrations atmosphériques réelles, le modèle mécanistique est sans dimension et génère des scores relatifs d'exposition (sans unité), reflétant la moyenne géométrique de la distribution supposée des expositions associées à un scénario d'exposition.

La dimension quantitative du modèle a été obtenue par sa calibration à partir d'une base conséquente de données d'exposition de plus de 2000 mesures métrologiques individuelles pour lesquelles les déterminants de l'exposition nécessaires au modèles ART étaient disponibles. Pour chaque scénario d'exposition, un algorithme de similitudes permet de récupérer dans la base de données d'exposition les mesures métrologiques dont les modalités des déterminants sont identiques ou similaires au scénario d'exposition d'intérêt, permettant de transformer le score relatif d'exposition en exposition quantitative.

La calibration du modèle a fait l'objet de publications récentes, indiquant pour un scénario d'exposition donné que les concentrations estimées par ART diffèrent (avec une probabilité de 90%) des concentrations réelles au maximum d'un facteur 2 à 6. Par ailleurs, le modèle

ART explique, selon les typologies d'exposition considérées, de 50 à 66% de la variabilité des concentrations observées dans la base de données d'exposition (Schinkel *et al.* 2011).

L'outil ART permet d'intégrer ses propres données d'exposition. Les expositions sont prédites sous la forme de percentiles de concentrations (médiane, 75°, 90°, 95° et 99°) associés d'un intervalle de confiance.

Les forces de ce modèle sont :

- l'étendue et la précision des déterminants utilisés, en particulier les modalités de caractérisation des potentiels d'émission des polluants (liés aux typologies d'activité et aux caractéristiques physico-chimiques des substances),
- sa dimension quantitative par la conversion des scores qualitatifs en concentrations quantitatives, accompagnée d'une estimation de l'incertitude associée aux prédictions,
- la possibilité d'estimer des expositions issues de plusieurs activités successives,
- l'utilisation d'une approche bayésienne combinant modèle mécanistique, algorithme de similitude avec des données d'exposition et la possibilité d'intégrer ses propres données d'exposition pour affiner les prédictions du modèle.

Ses faiblesses sont notamment le fait que les modalités de certains déterminants du modèle aient été définies par un jugement d'experts ainsi que l'impossibilité pour l'utilisateur d'affecter à chaque déterminant une distribution probabiliste mais uniquement une valeur fixe, augmentant l'incertitude des prédictions.

Par ailleurs, ce modèle est pour l'instant uniquement utilisable pour estimer les concentrations de vapeurs (issues de substances liquides), de brouillards et d'aérosols solides, mais de nombreuses autres formes d'exposition sont exclues : fumées de soudage, fibres, substances gazeuses à l'état naturel, polluants pouvant résulter de réactions thermiques ou chimiques (produits de réaction ou de décomposition).

Enfin, l'outil est actuellement plutôt adapté à l'estimation d'expositions journalières qu'à la prédiction des expositions courtes issues de tâches ponctuelles, cet aspect devant faire l'objet d'évolutions futures de l'outil.

L'augmentation du nombre de métrologies individuelles intégrées à la base de données servant à la calibration du modèle et l'amélioration des échelles de cotation des déterminants de l'exposition devraient permettre d'améliorer encore le potentiel prédictif du modèle ART dans une approche récurrente (Schinkel *et al.* 2011).

Les déterminants utilisés par les différents modèles empiriques présentés sont résumés ci-dessous.

<b>Modèles empiriques</b>	<b>Déterminants affectant l'émission des polluants ('source')</b>	<b>Déterminants affectant le transport des polluants ('dispersion')</b>	<b>Déterminants affectant l'absorption des polluants par l'individu ('récepteur')</b>
COSHH Essentials	Température d'utilisation, volatilité, quantités utilisées	Durée de l'activité	
EMKG - BAuA	Volatilité, quantités de produits manipulés, durée de l'activité, surfaces d'application (sprays)	Durée de l'activité, mesures de ventilation et systèmes d'extraction	
EASE / ECETOC TRA	Volatilité, catégorie de procédé, durée d'activité, concentration de la substance	Systèmes d'extraction	Equipements de protection respiratoire
Stoffen manager	Durée et Fréquence de manipulation, Sources diffusives, Volatilité, type de tâche, concentration de la substance	Systèmes d'extraction, Ventilation générale, nettoyage des surfaces, volume des locaux	Distance source – travailleur, isolement de l'individu par rapport à la source, Equipements de protection respiratoire
ART	Durée de la tâche, potentiel émissif des substances (volatilité...), T° du procédé, concentration de la substance, typologies d'activités et de tâches, degré de confinement du procédé	Systèmes d'extraction et ventilation générale, pratiques d'entretien des locaux et machines, volume des locaux	Distance source – travailleur, isolement de l'individu par rapport à la source, équipements de protection respiratoire

Tableau 5 : déterminants utilisés dans les modèles empiriques pour calculer les scores d'exposition.



## 1.4 Modèles statistiques

A la différence des modèles empiriques, les modèles statistiques sont construits par ajustement des paramètres descriptifs de l'environnement sur les données d'exposition observées. Ces modèles présentent l'avantage de caractériser l'influence de différents déterminants sur la variabilité observée des expositions à une substance chimique, permettant de définir les principaux déterminants de l'exposition pour une activité ou un scénario d'exposition. Ils sont très utilisés en hygiène industrielle afin de caractériser les variables expliquant la variabilité d'une exposition professionnelle (Lavoué *et al.* 2007).

### 1.4.1 Présentation des modèles statistiques

Différentes techniques permettent d'établir une relation entre les déterminants et la concentration de polluant : techniques de régression, intelligence artificielle, fouille de données (Bertrand and Vincent 2010). Les principales techniques sont les suivantes (AIHA 2009) :

#### 1.4.1.1 Régression linéaire multivariée

La régression linéaire est basée sur la construction d'une relation mathématique linéaire entre l'exposition et différents déterminants, sous la forme :

$$\ln(C) = \beta_0 + \beta_1 (\text{Var}_1) + \beta_2 (\text{Var}_2) + \dots + \beta_n (\text{Var}_n) + E \quad (1.1)$$

Où

$\ln(C)$  = variable expliquée (logarithme népérien de la concentration de polluant)

$\beta_0$  = constante

$\beta_1$ - $\beta_n$  = coefficients de régression des variables explicatives 1 à n

$\text{Var}_1$  -  $\text{Var}_n$  = variables explicatives (déterminants de l'exposition)

E = terme d'erreur [ $E \approx N(0, \sigma^2)$ ]

Les variables explicatives utilisées peuvent être binaires (0/1) ou ordinales (0 à n). Les principales hypothèses associées aux modèles de régression linéaire multivariée sont les suivantes : indépendance des variables explicatives, variance identique de  $\ln(C)$  quelles que

soient les variables explicatives considérées, ainsi qu'une distribution log normale des concentrations individuelles (généralement observée en toxicologie professionnelle).

Ces modèles de régression sont souvent développés à partir de larges bases de données métrologiques afin d'estimer les concentrations de polluants en fonction des principaux déterminants (Hein *et al.* 2008, Lavoué *et al.* 2005). Leurs performances sont très dépendantes de la qualité et de l'exhaustivité des données, les estimations étant très sensibles aux critères de cotation des déterminants et aux biais sur les données métrologiques (Burstyn and Teschke 2009). Afin d'améliorer leur efficacité, il a par exemple été proposé de comparer les différents modèles possibles (correspondant aux différentes combinaisons de variables explicatives) en utilisant le critère d'information d'Akaike AIC (Akaike 1974) :

$$AIC = -2\log(L) + 2K \quad \begin{array}{l} L : \text{vraisemblance des données} \\ K : \text{nombre de paramètres du modèle} \end{array} \quad (1.2)$$

L'AIC permet de trouver un compromis entre le biais du modèle (qui diminue quand le nombre de paramètres augmente) et sa parcimonie (nécessité de décrire les données avec le plus petit nombre de paramètres possible). Cette approche de déduction du modèle optimal à partir d'une série de modèles plausibles, appelée inférence multi modèles (*'Multimodel Inference'* en anglais), a été utilisée avec succès dans quelques études en hygiène industrielle (Lavoué and Droz 2009, Lavoué *et al.* 2011).

#### 1.4.1.2 Régression linéaire mixte

De nombreuses études ont montré une variabilité importante des expositions entre travailleurs occupant le même poste, ainsi que d'un jour à l'autre pour la même personne (Symanski *et al.* 2006). La compréhension des composantes de la variabilité inter- et intra-individuelle est importante afin de pouvoir définir des stratégies de mesure ou de contrôle des expositions adaptées. L'intérêt des modèles mixtes est de permettre à la fois d'identifier les principaux facteurs influençant l'exposition et de caractériser la variabilité intra- et inter-individuelle résultant de mesures répétées. Ils se présentent généralement sous la forme suivante :

$$Y_{ij} = \ln(X_{ij}) = a_i + b_i \cdot t_{ij} + \varepsilon_{ij} \quad (1.3)$$

Où

$Y_{ij}$  = logarithme népérien de l'exposition mesurée chez l'individu  $i$  au cours de la journée  $j$

$a_i$  et  $b_i$  variables selon les sujets (effets aléatoires)

$a_i \approx N(a_{pop}, \omega_a^2)$ ,  $b_i \approx N(b_{pop}, \omega_b^2)$  ( $\omega_a^2$  et  $\omega_b^2$  variabilité inter-individuelle)

$\varepsilon_{ij} \approx N(0, \sigma^2)$  ( $\sigma^2$  variabilité résiduelle)

Ces modèles permettent d'estimer les variances intra-individuelles ( $S^2_{\text{intra}}\text{individuelles}$ ) et interindividuelles ( $S^2_{\text{inter}}\text{individuelles}$ ). Leur utilité comme outils d'estimation des facteurs affectant l'exposition et des composantes de variance a été démontrée (Peretz *et al.* 2002).

De plus, ces modèles peuvent prendre en compte la présence de mesures répétées sur le même travailleur ainsi que d'échantillons collectés dans la même zone de travail au sein d'une entreprise. Ils sont donc naturellement adaptés lorsque l'on dispose de données métrologiques répétitives sur le même travailleur ou de données très corrélées au sein d'un groupe d'exposition, car les modèles de régression linéaire multivariée ne sont pas appropriés dans ces situations.

#### *1.4.1.3 Autres modèles*

D'autres techniques statistiques peuvent être utilisées afin de modéliser les déterminants de l'exposition, comme les modèles de régression logistique. Ces modèles permettent notamment d'utiliser des variables dichotomiques (oui/non) ou d'identifier les facteurs influençant l'exposition pour des jeux de données particulières (majorité des données d'exposition inférieures à la limite de détection par exemple).

### **1.4.2 Construction des modèles statistiques**

Le type de modèle conceptuel développé et le choix des déterminants utilisés dans les techniques statistiques sont fondamentaux dans l'utilisation de ces modèles afin d'identifier les facteurs contribuant le plus à la variabilité des expositions. La collecte simultanée de données métrologiques représentatives des expositions professionnelles et d'informations contextuelles détaillées sur l'environnement du travail est indispensable pour pouvoir utiliser et interpréter ces modèles.

Dans le développement d'un modèle statistique des déterminants de l'exposition, il est recommandé de suivre les étapes suivantes (AIHA 2009) :

#### *\* Développement d'un modèle conceptuel*

Cette étape initiale doit permettre de définir l'ensemble des paramètres susceptibles d'être utilisables comme déterminants d'exposition dans le modèle statistique. Parmi ces éléments peuvent figurer des informations relatives au procédé étudié, aux matières premières utilisées,

produits intermédiaires / impuretés, les facteurs susceptibles d'influencer l'émission / le transport / l'absorption du (des) polluant(s) considéré(s), les facteurs individuels...

*\* Recueil d'informations sur les déterminants de l'exposition*

Cette étape vise à vérifier la pertinence des déterminants retenus dans le modèle statistique appliqué au polluant et à la situation étudiés. Cette étape doit être associée à une étude des conditions d'activité et d'exposition des sujets au polluant étudié, laquelle peut se baser sur une étude des postes de travail. Des données de la littérature sur les conditions d'exposition des travailleurs au polluant étudié dans ce secteur d'activité peuvent également être intéressantes pour valider le choix et les modalités des déterminants utilisés.

*\* Evaluation des données d'exposition disponibles*

Les modèles statistiques devant permettre de définir les variables influençant significativement les expositions au polluant étudié et de dégager des axes de prévention des risques à partir de ces résultats, une vérification de la qualité des données d'exposition utilisées est indispensable.

Différents types de données d'exposition individuelle peuvent être utilisées (contrôles réglementaires, métrologies lors de tâches spécifiques, métrologies dans le pire des cas...) mais il est important de connaître les limites de ces données, d'estimer leur représentativité et leurs biais potentiels afin d'interpréter correctement les résultats des modèles de régression.

Certains auteurs ont dans ce but émis des recommandations sur les critères de qualité des données d'exposition utilisées dans un but d'évaluation des risques. Ces critères incluent la nature des informations disponibles relatives à l'activité professionnelle lors des métrologies, la variabilité et la précision des données d'exposition, leur validité interne et externe (Tielemans *et al.* 2002).

*\* Construction du modèle*

Le type de modèle statistique retenu est défini lors de cette étape (régression linéaire multivariée ou mixte, régression non linéaire). Les déterminants de l'exposition sont initialement étudiés dans des modèles univariés afin d'identifier les variables affectant significativement l'exposition. Les facteurs affectant significativement les expositions sont ensuite évalués de façon plus approfondie afin d'étudier les corrélations entre variables et de développer une stratégie pour prendre en compte les variables corrélées.

*\* Validation du modèle*

La validation des modèles statistiques doit normalement s'appuyer sur des données distinctes de celles utilisées pour la construction de ces modèles, même si ces jeux de données sont souvent non disponibles en pratique. Cette validation peut être réalisée de différentes manières :

- Validation interne en séparant les jeux de données (1<sup>er</sup> jeu utilisé pour construire le modèle, 2<sup>ème</sup> jeu pour le valider) mais ceci nécessite de disposer d'importants jeux de données,
- Validation externe utilisant différentes sources de données (comparaison des expositions estimées par le modèle à des données d'exposition issues d'autres places de travail, de la littérature ou issues de modèles déterministes),
- Validation utilisant des techniques de Monte Carlo (méthodes informatiques de ré échantillonnage comme la technique « bootstrapping »).

## ***1.5 Modèles physiques mécanistiques***

Une autre façon d'aborder la prédiction des expositions aux polluants chimiques est de considérer les modèles physico-chimiques. Le principe de ces modèles est d'établir un lien entre les propriétés d'émission des polluants, les caractéristiques des mouvements d'air dans une pièce et les concentrations résultantes. Différentes hypothèses permettent de simplifier la modélisation des expositions : assimilation de la géométrie des pièces à des formes simples, supposition d'un mélange homogène de l'air dans toute la pièce, assimilation de la source de polluant à un point, supposition d'un débit d'émission constant de polluant,...

Les paramètres (déterminants) indispensables à la modélisation physique des expositions sont les caractéristiques d'émission et de dispersion atmosphérique des polluants.

### **1.5.1 Modélisation des débits d'émission des polluants**

Différentes approches permettent d'estimer un débit d'émission de polluant utilisable pour modéliser des concentrations (AIHA 2009).

#### 1.5.1.1 Facteurs d'émission

Le principe de conservation de la masse peut par exemple être appliqué à un procédé pour déterminer la masse de substance émise par unité de temps. Des facteurs d'émission peuvent être utilisés dans ce but, ils reflètent l'importance de l'émission de polluants à partir de variables relatives aux procédés. Des facteurs d'émission ont par exemple été développés vis-à-vis des sources de polluants dans les lieux de travail à partir d'informations relatives aux procédés industriels, comme par exemple le débit d'émission en solvant chloré dans des activités de dégraissage des métaux (Wadden *et al.* 1995, Keil 1998). L'US-EPA a également défini des facteurs d'émission pour de nombreuses activités afin d'estimer les concentrations ambiantes de polluants (US-EPA 1995).

Une méthode alternative consiste à utiliser les données de métrologies atmosphériques dans un modèle de dispersion afin de remonter au débit d'émission du procédé par ajustement du modèle sur les données mesurées (Keil *et al.* 2001).

#### 1.5.1.2 Modèle de pression de vapeur saturante

La pression de vapeur saturante est la pression exercée par une substance lorsqu'elle est en équilibre avec la phase liquide (vitesses identiques de condensation et d'évaporation). Ce modèle est basé sur l'atteinte dans l'atmosphère de travail de la concentration de vapeur saturante du polluant et repose sur l'hypothèse de l'absence de perte et de l'absence de système de ventilation ou d'extraction de l'air dans la pièce.

Dans certaines situations spécifiques (systèmes ou containers clos), de tels niveaux sont théoriquement atteignables. Le modèle de pression de vapeur saturante permet d'estimer les concentrations maximales de substance atteignables dans les conditions d'exposition les plus défavorables. Les concentrations estimées par ce modèle surestiment les concentrations réelles d'un facteur 10 à 10 000 (AIHA 2009).

#### 1.5.1.3 Débits d'évaporation

De nombreux scénarios d'exposition sont susceptibles d'impliquer l'émission de substances chimiques par simple évaporation passive. Plusieurs modèles ont été publiés dans le but d'estimer les débits d'évaporation (émission) des substances en fonction de leurs

caractéristiques physico-chimiques (coefficient de diffusion moléculaire, pression de vapeur, poids moléculaire...) et d'autres paramètres physiques (vitesse d'air, pression atmosphérique, température, surface de liquide) (Lennert *et al.* 1997, Gray 1974, Hummel *et al.* 1996).

Ces modèles, bien qu'approximatifs et limités aux situations d'évaporation stable, peuvent également être intéressants dans certaines situations de travail courantes (bac de solvant ouvert à l'air libre dans un laboratoire par exemple).

#### 1.5.1.4 Méthodes par gaz traceur

Le principe de ces méthodes consiste à mesurer simultanément dans l'air d'un local les concentrations du polluant étudié ( $C_P$ ) et celles d'un gaz traceur ( $C_T$ ) émis à un débit connu ( $q_T$ ) à proximité de la source de polluant. Si on suppose à un profil similaire de dispersion des deux gaz (propriétés physico-chimiques proches) et si l'on utilise le coefficient de transfert du gaz traceur ( $K_T$ ), il est possible d'estimer le débit d'émission du polluant ( $q_P$ ) selon la formule suivante :

$$q_P = \frac{C_{moyP}}{K_T} = \frac{C_{moyP}}{C_T} \cdot q_T \quad (1.4)$$

$q_P$  : débit d'émission du polluant (mg/sec)  
 $q_T$  : débit d'émission du gaz traceur (mg/sec)  
 $K_T$  : coefficient de transfert du gaz traceur ( $m^3/sec^{-1}$ )  
 $C_{moyP}$  : concentration moyenne du polluant ( $mg/m^3$ )  
 $C_T$  : concentration du gaz traceur ( $mg/m^3$ )

Quelques études ont utilisé ce principe pour estimer l'émission de polluants (Bémer *et al.* 1999).

Une des caractéristiques communes de ces différents modèles d'émission est l'assimilation du débit d'émission à une valeur fixe, valeur probablement utile pour avoir un ordre d'idée de l'intensité des sources polluantes mais qui est souvent très éloignée de la réalité. Hormis certains phénomènes stables, les débits d'émission de nombreux procédés industriels sont en effet susceptibles de variations importantes, à l'origine de fluctuations rapides des concentrations atmosphériques. L'absence de prise en compte de la cinétique d'émission des polluants dans un modèle physique peut conduire à des prédictions insuffisamment précises voire erronées. La variabilité temporelle des émissions est notamment importante dans la modélisation des expositions de substances présentant une toxicité aiguë, les fluctuations d'émission pouvant être à l'origine de pics de concentrations responsables d'effets toxiques (effets irritatifs sur les voies aériennes supérieures et les poumons notamment).

Quelques auteurs ont néanmoins testé des fonctions d'émission variables dans le temps. Certains auteurs ont utilisé des exponentielles décroissantes pour prédire la diminution du débit d'émission d'une substance chimique s'évaporant dans l'air d'une pièce après renversement accidentel (Jayjock 1994, Keil and Nicas 2003). D'autres ont utilisé des fonctions sinusoïdales pour représenter des phénomènes d'émissions instables (Nicas and Armstrong 2003). Des études expérimentales et des simulations sont souvent nécessaires afin d'estimer les débits ou les fonctions d'émission des polluants pour un scénario d'exposition donné (Vernez *et al.* 2004, Jayjock *et al.* 2011).

## 1.5.2 Modèles de dispersion atmosphérique

Différents modèles de complexité variable permettent la prédiction des concentrations atmosphériques de polluants, se distinguant notamment les uns des autres par les différences d'hypothèses sur les mécanismes de transport des polluants et sur l'homogénéité de mélange de l'air des locaux. Tandis que les modèles basiques considèrent la dispersion homogène des polluants dans le volume total disponible ou dans différents compartiments théoriques, les modèles avancés intègrent la notion de gradients de concentration.

### 1.5.2.1 *Modèle Zero-Ventilation*

Ce modèle physique simple considère la dispersion totale d'une masse de polluant émise ponctuellement dans le volume d'une pièce en supposant l'absence de ventilation de cette pièce. La concentration du polluant est supposée uniforme dans toute la pièce et s'exprime par la relation suivante :

$$\text{Concentration moyenne de polluant (mg / m}^3\text{)} = \frac{\text{Masse émise (mg)}}{\text{Volume de la pièce (m}^3\text{)}} \quad (1.5)$$

Ce modèle extrêmement protecteur permet surtout d'estimer les concentrations observables dans des locaux très mal ventilés. Ces estimations sont néanmoins à interpréter avec prudence en raison la présence possible de zones de concentrations supérieures à proximité de la source (gradients de concentrations).



### 1.5.2.2 Modèle Well Mixed Box

Le modèle Well Mixed Box (ou Well Mixed Room) propose une représentation simplifiée de la dispersion des polluants. Le volume de la pièce considérée est assimilé à une boîte théorique parfaitement ventilée. Lorsqu'une source émet un polluant dans l'air de la pièce, ces conditions idéales de ventilation sont à l'origine de concentrations  $C$  supposées identiques à un instant donné en tout point de la pièce (AIHA 2009). Trois principales variables sont nécessaires au modèle : le débit d'émission du polluant ( $G$ ), le taux de ventilation ( $Q$ ) et le volume de la pièce ( $V$ ), tel qu'illustré dans la Figure 4.

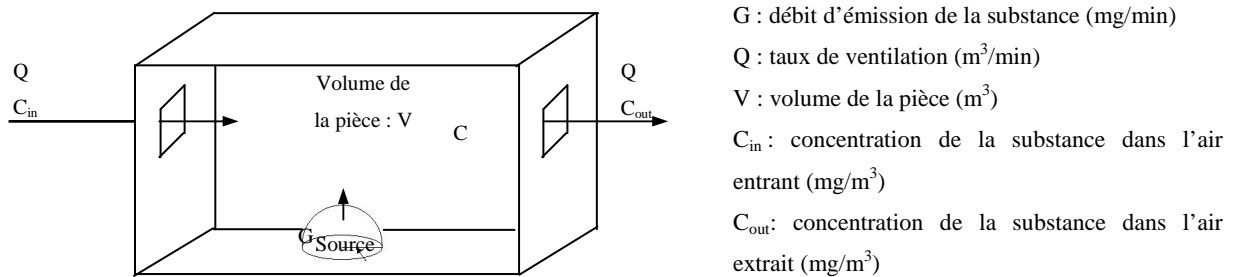


Figure 4 : modèle conceptuel WMB

En supposant la conservation de la masse et en négligeant les phénomènes d'adsorption du polluant sur les surfaces de la pièce, l'équation décrivant la concentration du polluant à chaque instant dans la pièce est :

$$V \frac{dC}{dt} = Q \cdot C_{in} + G - Q \cdot C_{room} \quad (1.6)$$

En faisant certaines hypothèses supplémentaires (absence de polluant dans l'air à  $t=0$ , absence de polluant dans l'air entrant) et en imaginant un débit continu d'émission du polluant pendant une période suffisamment longue, les concentrations peuvent tendre vers un état stationnaire  $C_{Steady State}$  :

$$C_{SS} = \frac{G}{Q} \quad (1.7)$$

Ce modèle simple est souvent utilisé en 1<sup>ère</sup> intention afin d'estimer les concentrations de polluants dans l'air des lieux de travail (Keil *et al.* 2001, Keil and Murphy 2006) ou dans le cadre de simulations préalables à l'utilisation de nouvelles substances chimiques (Fehrenbacher and Hummel 1996).

Du fait de la fréquente hétérogénéité de mélange de l'air dans les lieux de travail, un facteur de mélange « m » (sans unité, compris entre 0 et 1) a été proposé afin de représenter le taux réel de ventilation ( $Q_{\text{eff}}$ ) (Jayjock 1988).

Ce taux de ventilation efficace est appliqué au modèle WMB comme suit :  $Q_{\text{eff}} = m \cdot Q$ .

Le modèle WMB ne fournit aucune information sur la dispersion spatiale des polluants puisque, par principe, les concentrations sont supposées identiques en tout point de la pièce. Ce modèle peut s'avérer utile pour estimer des concentrations moyennes à distance d'une source de pollution bien qu'il sous-estime généralement les concentrations à proximité de la source (AIHA 2009).

### 1.5.2.3 Modèle Two-Zone

A la différence du modèle WMB, le modèle Two-Zone (également dénommé Near-Field / Far-Field) tient compte de la variabilité spatiale des concentrations en divisant conceptuellement la pièce en deux compartiments (Hemeon 1963). Le premier (zone proche ou Near-Field) contient la source d'émission, sa taille est définie de telle façon à inclure la zone respiratoire d'un travailleur qui serait situé à proximité de la source. L'autre compartiment (zone lointaine ou Far-Field) correspond au volume restant de la pièce. La Figure 5 présente le schéma conceptuel du modèle Two-Zone.

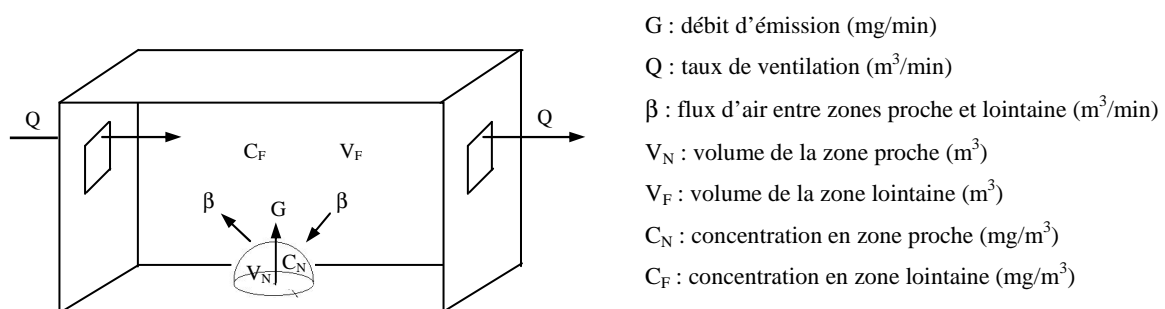


Figure 5 : modèle conceptuel Two-zone

Une des hypothèses de ce modèle est que l'air dans chacune des deux zones est parfaitement mélangé mais que le flux d'air entre les deux zones (caractérisé par un coefficient d'échange  $\beta$ ) est limité. Les équations de conservation de la masse basées sur ce modèle permettent de calculer les concentrations dans chaque zone :

$$V_N \frac{dC_N}{dt} = G + \beta \cdot C_F - \beta \cdot C_N \quad (1.8)$$

$$V_F \frac{dC_F}{dt} = Q \cdot C_{in} + \beta \cdot C_N - (\beta + Q) \cdot C_F \quad (1.9)$$

La forme de la zone proche, généralement centrée sur les voies respiratoires du travailleur, n'est pas définie a priori dans le modèle. Certaines études ont montré que la zone proche, si elle a bien une signification physique (gradient important de concentration à proximité de la source), peut être influencée par la directivité de la source et que des formes géométriques simples (sphère, cube) ne sont pas toujours adaptées à la réalité (Bruzzi 2007).

Le coefficient  $\beta$  d'échange d'air entre les deux zones est souvent défini en fonction de la vitesse locale moyenne de l'air à proximité de la zone proche ( $s$ ) et de la surface de la zone « disponible » aux échanges d'air (Free Surface Area, FSA) (Nicas 1996). Ce coefficient est alors estimé à partir de la relation :

$$\beta = \frac{1}{2} \cdot FSA \cdot s \quad (1.10)$$

L'estimation du coefficient  $\beta$  est dans cette expression intimement liée à la forme et aux dimensions théoriques attribuées à la zone proche, supposant une connaissance correcte de la géométrie de cette zone proche. L'incertitude fréquente sur la valeur exacte de  $\beta$  est source d'imprécision et d'incertitude du modèle Two-zone. L'utilisation d'une distribution probable des valeurs de  $\beta$  permettrait une meilleure prise en compte de cette incertitude mais elle nécessite une démarche probabiliste qui n'est généralement pas conduite dans ces modèles déterministes.

Un autre inconvénient du modèle Two-zone est le fort gradient initial de concentration entre  $C_N$  et  $C_F$  (se réduisant au fur et à mesure que l'on tend vers l'état stationnaire) qui ne reflète généralement pas la réalité.

Malgré ces limites, l'utilité et la pertinence du modèle Two-zone ont été démontrées dans de nombreuses études, avec des prédictions de concentrations assez fiables pour différents polluants et pour des activités variées (Spencer and Plisko 2007, Nicas and Neuhaus 2008, Boelter *et al.* 2009).

Les effets de la dimension des locaux et de l'efficacité de ventilation générale sur la relation entre concentrations en zone proche et zone lointaine ont également été étudiés (Cherrie 1999b, Cherrie *et al.*, 2011). Bien qu'intégrant la variabilité spatiale des concentrations, le modèle two-zone n'apporte pas d'informations précises sur les gradients de concentrations

susceptibles d'être observés en fonction de la distance à la source, nécessitant pour cela l'usage d'autres modèles. Pour pallier cette limite, des modèles à 3 compartiments ont fait l'objet de tests dans certaines études récentes (Sahmel *et al.* 2009, Nicas *et al.* 2009).

#### 1.5.2.4 Modèle de diffusion turbulente hémisphérique

Le modèle de diffusion turbulente hémisphérique (Turbulent Eddy Diffusion Model) prend en compte la présence d'un gradient continu décroissant de concentration depuis la source. Ses hypothèses principales sont :

- La primauté de la diffusion turbulente (diffusion d'Eddy) comme mécanisme de dispersion principal des polluants,
- l'homogénéité du coefficient de diffusion turbulente du polluant étudié dans le temps et l'espace,

Les coefficients de diffusion turbulente (de l'ordre de 0,1 à 10 m<sup>2</sup>/min) dépassent souvent de 2 à 4 ordres de grandeur les coefficients de diffusion moléculaire (de l'ordre de 0,001 m<sup>2</sup>/min). La diffusion moléculaire (déplacements des molécules en phase gazeuse dus à leur énergie cinétique, diffusion de Fick) est de ce fait négligée dans ce modèle, ainsi que parce que l'on ne travaille pas à des échelles de temps très courtes.

Ce modèle nécessite de définir la position du travailleur par rapport à la source d'émission, cette position peut être exprimée en coordonnées cartésiennes (x,y,z), la source étant souvent considérée comme localisée à l'origine (0,0,0). Si on considère un polluant se dispersant dans une pièce selon une symétrie sphérique et n'étant extrait que par la ventilation générale, l'équation de conservation de la masse appliquée au modèle de diffusion turbulente s'exprime selon la formule (coordonnées sphériques) :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left[ \frac{\partial^2 C}{\partial r^2} - \frac{2}{r} \frac{\partial C}{\partial r} \right] - QC + G(r, t) \quad (1.11)$$

Où  $r = (x,y,z)$  : position du point faisant l'objet d'une estimation des concentrations,  
 $D$  : coefficient de diffusion turbulente (m<sup>2</sup>/min),  
 $C$  : concentration du polluant (mg/m<sup>3</sup>),  
 $Q$  : taux de ventilation (m<sup>3</sup>/min),  
 $G(r,t)$  : fonction d'émission.

Ce modèle a été utilisé pour diverses applications expérimentales ou industrielles (Drivas *et al.* 1996, Nicas 2001, Rasouli and Williams 1995).

Une des difficultés d'utilisation de ce modèle réside dans l'estimation du coefficient de diffusion turbulente. En effet, peu de recommandations sont disponibles dans la littérature, les rares études expérimentales menées ayant déterminé des valeurs allant de 0,1 à 10 m<sup>2</sup>/min (AIHA 2009).

#### 1.5.2.5 Comparaison des différents modèles de dispersion

Les modèles de dispersion présentés (Well-Mixed Box, Two-Zone, Hemispherical turbulent diffusion) présentent des degrés différents de complexité ainsi qu'un nombre variable de paramètres d'entrée. Le choix du modèle à utiliser dépend de la situation devant être modélisée (type d'émission, distance du travailleur vis-à-vis de la source, dimension des locaux), du niveau de précision souhaité et de l'objectif de l'étude (évaluation des risques, dimensionnement d'équipements ou de locaux...). Les modèles initiaux (Zero-Ventilation, WMB) sont plus simples à utiliser et nécessitent moins de paramètres mais leurs prédictions sont peu précises et peuvent être inadaptées dans certaines situations (estimation des concentrations en zone proche par exemple). Les modèles plus avancés (Two-Zone, Hemispherical turbulent diffusion) permettent de meilleures prédictions mais nécessitent davantage de données d'entrée, dont certaines sont associées à une incertitude importante (coefficients  $\beta$  et  $D$ ). Certains auteurs recommandent une approche par paliers successifs, utilisant des modèles de complexité croissante jusqu'à l'obtention d'une prédiction satisfaisante associée à une incertitude acceptable (Jayjock and Hawkins 1993, Keil 2000). Lorsque ces modèles sont utilisés dans un but d'évaluation des risques sanitaires, l'intégration des paramètres d'entrée sous la forme de distributions semble souhaitable afin de mieux représenter l'incertitude de certaines variables et de pouvoir tenir compte de cette incertitude dans l'estimation des risques.

### 1.5.3 Autres modèles physiques

D'autres modèles plus complexes sont disponibles pour estimer les concentrations atmosphériques de polluants dans l'air des lieux de travail, parmi lesquels l'approche CFD

(*Computational Fluid Dynamics*). Cette approche nécessite la résolution d'une série d'équations non linéaires de conservation de la masse, de l'énergie et des moments cinétiques (Navier-Stokes). Pour cela, l'espace occupant tout le volume de la pièce est divisé conceptuellement en volumes discrets par un réseau de maillage. La modélisation CFD permet, sous réserve de disposer d'informations sur les conditions aux limites (débits d'émission, flux d'air, conditions thermiques...), de prédire les profils de flux d'air et les concentrations de polluant en tout point du maillage de la pièce étudiée.

Ce modèle peut s'avérer utile dans certaines études ou dans des circonstances nécessitant des informations précises sur la distribution spatiale des profils de concentration et de flux d'air (conception d'un nouveau système de ventilation par exemple) ou lorsque les modèles précédemment décrits dans ce chapitre sont trop imprécis ou incertains. En outre, il permet d'étudier l'influence de nombreuses variables, tant physiques (type, position et efficacité du système de ventilation, densité du gaz, différences de température) qu'individuelles (position et orientation du travailleur vis-à-vis de la source) sur la dispersion des polluants (Feigley *et al.* 2002, Khan *et al.* 2006, Lee *et al.* 2006, Lee *et al.* 2007a, Lee *et al.* 2007b).

Bien qu'utilisé par certains auteurs (Bennett *et al.* 2000, Bennett *et al.* 2003, Guerra *et al.* 2007, Feigley *et al.* 2011), ces modèles sont néanmoins complexes et lourds à utiliser en pratique courante pour estimer l'exposition professionnelle aux polluants chimiques et les risques sanitaires associés, certains modèles plus simples permettant souvent de répondre plus rapidement et de façon tout aussi satisfaisante à cet objectif.

## **1.6 Modèles bayésiens**

L'estimation d'une exposition professionnelle aux polluants chimiques peut s'appuyer sur différentes approches en fonction de la nature des informations disponibles à l'évaluateur des risques : jugement d'expert, données métrologiques individuelles, déterminants d'exposition spécifiques, modèles physiques d'émission et de dispersion. Dans la réalité, les informations disponibles ne permettent pas toujours d'accorder à chaque approche prise séparément un degré de confiance absolu dans la qualité des données (incertitude), ou bien ces informations sont parcellaires (manque d'exhaustivité voire de représentativité). Dans ces situations, il peut être intéressant de combiner plusieurs méthodes afin d'utiliser au mieux les informations disponibles et de limiter l'incertitude des estimations d'exposition (Wild *et al.* 2002). Tel est

un des objectifs des approches statistiques bayésiennes qui peuvent être appliquées dans ce contexte. Ces approches reposent sur le principe énoncé par le révérend David Bayes en 1763 :

$$\textit{Posteriori} = \textit{priori} * \textit{vraisemblance}$$

Dans cette approche, la croyance dans la valeur d'un paramètre (appelée distribution « posteriori ») est proportionnelle au produit de la croyance initiale dans ce modèle (appelée distribution « priori ») et de la vraisemblance des données observées vis-à-vis de ce modèle (appelée « vraisemblance ») (Drolet *et al.* 2010).

Trois ensembles sont donc distingués (Bertrand and Vincent 2010) :

- le jugement d'expert ou connaissance du profil d'exposition par l'hygiéniste (priori),
- l'information contenue dans les mesures métrologiques (vraisemblance),
- le degré de confiance de l'évaluation finale (posteriori).

Les priori peuvent reposer sur des jugements d'experts ou sur des évaluations qualitatives, les données de vraisemblance étant généralement des mesures de concentrations ou des résultats issus de modèles physiques. Les résultats du posteriori intègrent toutes les sources d'information, leurs incertitudes ainsi que le degré de confiance que l'évaluateur de risque accorde à chaque information ; ces résultats sont exprimés sous la forme d'une probabilité a posteriori d'un niveau d'exposition.

L'estimation de l'exposition par inférence bayésienne a fait l'objet d'un intérêt croissant en hygiène industrielle ces dernières années et fait partie des stratégies proposées par l'AIHA ou le NIOSH pour évaluer l'exposition aux polluants chimiques (Vadali *et al.* 2009, Ramachandran 2008). Elle est également utilisée dans des situations expérimentales ou concrètes d'hygiène industrielle (Hewett *et al.* 2006, Zhang *et al.* 2009, Sottas *et al.* 2009).

Un certain nombre d'outils utilisant cette démarche ont été développés ces dernières années, parmi lesquels :

- l'outil SEEE (*Système Expert d'Evaluation de l'Exposition*) développé par l'Institut Universitaire Romand de Santé au Travail (IST),
- le logiciel IH Data Analyst développé par l'AIHA (Hewett),
- l'outil ART (*Advanced Reach Tool*) décrit précédemment dans ce chapitre (Fransman *et al.* 2009),
- l'outil BEAT (*Bayesian Exposure Assessment Toolkit*) pour l'évaluation de l'exposition des consommateurs aux substances chimiques (biocides) développé par la commission européenne (Commission Européenne).

La démarche bayésienne appliquée à l'évaluation de l'exposition professionnelle aux polluants chimiques semble prometteuse afin d'améliorer les démarches d'évaluation des risques des hygiénistes industriels sans nécessiter de stratégies lourdes ou coûteuses de mesure des expositions. La possibilité d'intégrer des éléments d'informations de sources variées est intéressante car elle rend possible son utilisation en complément de données métrologiques existantes, afin d'en réduire le nombre ou d'en affiner la représentativité.

Cette démarche apparaît également intéressante dans le contexte de l'application du règlement REACH qui impose d'estimer des niveaux d'exposition pour de très nombreuses substances et scénarios d'exposition à partir d'informations très diverses mais individuellement peu précises.





**Chapitre - 2 -**  
**Méthodes Qualitatives et**  
**Modèles Empiriques :**  
**développement et**  
**comparaison**



## RESUME

Dans ce chapitre, une méthode qualitative CHU<sub>1</sub> de hiérarchisation des risques chimiques basée sur le calcul de scores d'exposition est développée (article n°1) et testée dans différents établissements de santé (article n°2). Cette méthode est ensuite utilisée dans 3 laboratoires de biologie pour 15 tâches et 3 substances différentes.

Cette méthode CHU<sub>1</sub> est confrontée à d'autres méthodes qualitatives ainsi qu'à des modèles empiriques (en comparaison d'une centaine de métrologies individuelles réalisées lors des mêmes tâches) afin d'évaluer les performances respectives de ces démarches et de faire des recommandations sur leurs places respectives dans la démarche d'évaluation des risques sanitaires.

Parmi les 4 méthodes qualitatives testées (CHU<sub>1</sub>, INRS, UIC, Stoffenmanager (STOF)), seule la méthode STOF semble suffisamment discriminante et bien corrélée aux expositions individuelles. La méthode CHU<sub>1</sub> est améliorée en incluant des variables supplémentaires et des cotations différentes. Les performances de cette nouvelle version (CHU<sub>2</sub>) apparaissent satisfaisantes et proches de la méthode STOF.

Parmi les modèles empiriques testés, seul le modèle ART semble en mesure de prédire suffisamment précisément les expositions individuelles, et il est également le seul à fournir une estimation de l'incertitude des prédictions. Les autres modèles testés (EMKG-Expo-Tool, ECETOC TRA, Stoffenmanager) apparaissent trop majorants ou de performance très variables selon les polluants et les activités considérés, ne permettant pas de recommander leur utilisation systématique, hormis pour prédire des concentrations maximales.

Les résultats de ce chapitre illustrent la place des méthodes qualitatives et des modèles empiriques quantitatifs : alors que les premières sont des méthodes simples permettant uniquement de hiérarchiser les risques, les secondes présentent l'intérêt de pouvoir évaluer les risques. Par contre elles nécessitent souvent de disposer de bases conséquentes de données d'exposition pour leur calibration, ce qui limite leur utilisation.

Parmi les différentes approches permettant de caractériser l'exposition professionnelle aux polluants chimiques, les méthodes qualitatives sont souvent utilisées en première intention car elles permettent de restreindre le nombre de substances et de situations de travail pour lesquelles une évaluation quantitative est nécessaire, excepté dans les cas où cette dernière est réglementairement obligatoire. En France, ces méthodes sont utilisées par de nombreuses entreprises comme premier élément d'interprétation du niveau de risque vis-à-vis des Agents Chimiques Dangereux (ACD), la réglementation prévoyant une évaluation quantitative uniquement dans les situations pour lesquelles ces méthodes simplifiées concluent à un risque « non faible ». La circulaire DRT n°12 du 24 mai 2006 précise néanmoins que « *les méthodes simplifiées ... sont fondées sur des cotations du danger et des facteurs d'exposition, les résultats sont estimés en « indice de danger » et « indice de risque », souvent d'interprétation délicate et démontrant les limites méthodologiques de la démarche. La prise en compte d'un nombre important de critères permet d'affiner les résultats* » (Ministère de l'emploi 2006).

Une question importante est de définir le nombre, la nature et la pondération des différentes variables qui doivent être intégrées à ces méthodes simplifiées pour en faire des outils pertinents d'évaluation initiale des risques sans trop alourdir la démarche. Il apparaît donc nécessaire de définir des variables qui soient pertinentes pour le(s) secteur(s) d'activité étudié(s) dans la mesure où les procédés et les conditions de manipulation des substances peuvent être extrêmement différents d'un secteur à l'autre.

Deux grands types d'approches sont utilisées en première intention pour caractériser l'exposition professionnelle aux polluants chimiques par voie respiratoire (Bertrand 2010) :

⇒ Les **méthodes qualitatives**, désignées par le terme anglo-saxon de « control banding », qui sont basées sur le calcul d'indices (danger, exposition, risque) visant principalement à trier des situations de travail les unes par rapport aux autres et à estimer le niveau de contrôle / protection nécessaire à la maîtrise du risque (Triolet and Héry 2009),

⇒ Les **modèles empiriques** qui utilisent différentes variables (liées notamment aux substances et à leurs conditions de manipulation) lesquelles sont pondérées entre elles afin d'estimer un niveau de concentration de polluant dans l'air.

Alors que les méthodes qualitatives ne permettent que le calcul d'indices d'exposition, sans dimension et sans relation directe avec une concentration mais servant principalement d'échelles de cotation, les modèles empiriques visent à estimer la distribution des

concentrations de polluants susceptibles d'être mesurées pour différents scénarios d'exposition. En ce sens, les modèles empiriques sont plus informatifs et précis que les méthodes qualitatives, mais la contrepartie est le nombre plus important de variables à inclure pour pouvoir prétendre à une estimation fiable des niveaux d'exposition.

Différentes méthodes qualitatives générales, basées sur le concept du control banding, ont été développées et certaines d'entre elles sont largement appliquées en France (Vincent *et al.* 2005) ou au niveau international (BAuA 2005, ILO). D'autres méthodes plus spécifiques ont été développées par des groupes industriels chimiques (UIC 2008, Groupe Rhodia 2000) ou des entreprises pharmaceutiques (Naumann *et al.* 1996) pour améliorer l'évaluation des risques chimiques dans les entreprises de ces secteurs d'activité.

En revanche, aucune méthode spécifique n'a à notre connaissance été développée pour le secteur d'activité des laboratoires (biologie, chimie, recherche et développement) dont les conditions d'utilisation des produits chimiques sont spécifiques. Ce secteur est en effet caractérisé par de fréquentes multi expositions à de petites quantités de nombreux produits chimiques, rendant nécessaire l'utilisation de méthodes qualitatives prenant en compte ces profils d'exposition particuliers des agents de laboratoire.

Les objectifs du présent chapitre sont les suivants :

- développer une méthode qualitative de hiérarchisation des risques chimiques adaptée au secteur des laboratoires et l'appliquer dans différents laboratoires de biologie afin d'en tester la facilité d'utilisation et de débiter sa validation,
- comparer le module « exposition » de cette méthode à d'autres méthodes qualitatives ainsi qu'à des modèles empiriques et confronter les résultats de ces différentes approches à des données d'exposition atmosphérique individuelles recueillies dans différents laboratoires de biologie,
- caractériser les principales catégories de déterminants de l'exposition professionnelle aux polluants chimiques et dégager les forces et les faiblesses des différentes approches testées afin de préciser leurs places respectives dans la démarche d'évaluation des risques sanitaires,
- améliorer si nécessaire la méthode qualitative CHU<sub>1</sub> développée en modifiant la nature et/ou la pondération des déterminants utilisés.

## ***2.1 Développement et utilisation d'une méthode qualitative***

Nous avons développé une méthode qualitative (dénommée CHU<sub>1</sub> dans la suite de ce chapitre) de hiérarchisation des risques chimiques et l'avons testée dans différents laboratoires du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble (biochimie, hématologie, cytologie, enzymologie, anatomo-pathologie) (*Article n°1*).

Cette méthode est basée sur la détermination de trois types d'indices :

- indices de danger basés sur les phrases de risque des produits chimiques, permettant de distinguer la nature (effets locaux, systémiques, CMR) et l'intensité (3 niveaux) des effets sanitaires potentiels ainsi que les voies d'absorption préférentielles dans l'organisme,
- indices d'exposition permettant de caractériser l'intensité de l'exposition professionnelle à partir de la fréquence de manipulation, des quantités manipulées et du niveau de protection respiratoire / cutanée (3 niveaux),
- indices de risque calculés par type d'effet sanitaire (local, systémique, CMR) et voie d'absorption (respiratoire, cutanée) auxquels sont associés trois niveaux de priorité d'action en fonction du score de risque.

La méthode développée présente l'avantage de ne nécessiter que des informations facilement accessibles sur les produits utilisés ou sur les conditions d'utilisation, de reposer sur un nombre limité de déterminants et de générer jusqu'à 9 indices de risque différents reflétant chacun l'intensité potentielle du risque pour un type d'effet et une voie d'absorption donnés. En ce sens, cette méthode répond à l'objectif de mise à disposition d'une démarche initiale simple, rapide et permettant de réaliser un premier tri face à de nombreux produits chimiques et à diverses situations de travail. Un autre intérêt réside dans l'adéquation entre les variables retenues et les particularités des profils d'exposition en laboratoires. Certaines variables ont en effet été volontairement exclues (durée de manipulation) car jugées non discriminantes, tandis que d'autres (fréquence, quantités) ont été intégrées car reflétant mieux la variabilité des expositions des agents de laboratoire.

Les principales limites de l'approche décrite dans l'article n°1 sont l'absence de validation des scores d'exposition par confrontation avec des données métrologiques individuelles, le petit nombre de laboratoires testés au sein d'un seul établissement de santé et le faible nombre d'utilisateurs de la méthode, rendant les comparaisons difficiles et ne

permettant pas sa validation. Par ailleurs, l'influence de la typologie des tâches (mélanges de produits, transvasements, évaporations, pesées, ...) sur l'intensité d'émission des polluants dans l'air des lieux de travail n'est pas intégrée à la méthode dans cette version, limitant certainement la précision de la méthode.

Afin de pallier ces limites et de s'assurer de la pertinence de la méthode dans diverses circonstances d'utilisation des substances chimiques, nous avons testé cette méthode dans les laboratoires d'hématologie de 5 établissements de santé sur une période de trois ans. Cette démarche a été réalisée dans le cadre du réseau national des hospitalo-universitaires de médecine du travail du personnel hospitalier, réseau regroupant 14 Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) et visant à tester et à mettre à disposition des établissements de santé des outils d'évaluation des risques professionnels.

L'Article n°2 présente le retour d'expériences de ce réseau et la synthèse des suggestions d'amélioration formulées à l'égard de la méthode lors des trois années de test.

La diversité des utilisateurs de la méthode (médecins du travail, infirmières, ingénieurs sécurité, hygiéniste industriel, secrétaires, étudiants) a permis de vérifier sa facilité d'utilisation et sa compréhension. Les utilisateurs ont confirmé l'intérêt de cette démarche comme première estimation des situations de travail potentiellement à risque et ont estimé que la méthode semblait adaptée aux autres secteurs des établissements de santé (pharmacies, services techniques, blocs opératoires, unités de soins). Les tests réalisés dans des laboratoires de 5 CHU ont permis de s'assurer que la variabilité des scénarios d'exposition ne constituaient pas un facteur limitant l'applicabilité de la méthode.

S'agissant des variables permettant de caractériser l'exposition (indices d'exposition et de protection), les principales remarques ont porté sur l'absence de prise en compte de certains critères : potentiel d'émission des substances en fonction des caractéristiques des tâches, volatilité des substances manipulées (pulvérulence des poudres ou tension de vapeur des liquides), degré de confinement des procédés. Le critère « volatilité des substances », bien qu'étant un déterminant essentiel de l'émission, avait volontairement été exclu de la méthode du fait de la difficulté prévisible de trouver les informations pertinentes et de coter correctement ce critère. Il a par ailleurs été souligné que la fréquence de manipulation (annuelle à quotidienne), si elle contribue effectivement à définir les priorités d'évaluation du risque, n'a a priori pas d'influence sur les niveaux d'exposition mesurables un jour donné. Enfin, le calcul des indices de risque uniquement tâche par tâche et non pas pour une journée d'exposition a été souligné comme constituant une limite de la méthode, dont les indices



d'exposition ne peuvent effectivement pas être considérés comme représentatifs de l'exposition sur la durée d'un poste de travail nécessitant la réalisation de plusieurs tâches successives. La pondération des indices d'exposition en fonction des durées cumulées d'utilisation d'une substance permettrait d'améliorer la caractérisation des expositions journalières aux polluants chimiques et donc l'estimation des risques chroniques potentiels.

Ces tests de la méthode qualitative par divers utilisateurs et pour différents scénarios d'exposition constituent le premier niveau de validation. L'étape suivante de sa validation consiste à comparer les indices d'exposition issus de cette méthode avec ceux d'autres approches existantes (méthodes qualitatives, modèles empiriques) ainsi qu'avec des données de métrologie individuelle, ce que nous avons réalisé et qui est présenté dans le paragraphe suivant. La confrontation de plusieurs méthodes devrait également permettre d'identifier les paramètres les plus pertinents à intégrer dans la méthode pour hiérarchiser correctement les situations prioritaires d'exposition aux substances chimiques dangereuses.

## ***2.2 Comparaison des méthodes qualitatives et des modèles empiriques à des données métrologiques***

Pour différentes tâches effectuées dans des laboratoires du CHU de Grenoble et privés, 8 démarches différentes sont appliquées afin de caractériser l'exposition atmosphérique des travailleurs au formaldéhyde, toluène ou méthanol à l'occasion de la réalisation de ces tâches.

### **2.2.1 Méthode**

#### *2.2.1.1 Méthodes qualitatives et modèles empiriques étudiés*

Les huit méthodes / modèles suivants ont été comparés:

★ 4 méthodes qualitatives : méthode « CHU<sub>1</sub> » (Article n°1), méthode INRS (Vincent *et al.* 2005), méthode UIC (UIC, 2008), méthode STOF (Marquart *et al.* 2008),

★ 4 modèles empiriques : modèle Stoffenmanager (STOF) v 4.0 (Tielemans *et al.* 2008), modèle EMKG-Expo-Tool ou COSHH-BAUA (BAuA 2005), modèle ECETOC TRA – Worker Exposure Tool v 2.0 (ECETOC 2009), Advanced Reach Tool ART v 1.0 (Fransman *et al.* 2009).

Selon le modèle empirique considéré, les estimations de concentration des polluants sont exprimées sous la forme d'une médiane et/ou de percentiles (5<sup>ème</sup>, 10<sup>ème</sup>, 25<sup>ème</sup>, 75<sup>ème</sup>, 90<sup>ème</sup>, 95<sup>ème</sup>), éventuellement assortis d'intervalles de confiance (modèle ART).

Pour chacune des tâches étudiées, les variables nécessaires au calcul des indices d'exposition (méthodes qualitatives) ou à l'estimation des niveaux d'exposition (modèles empiriques) ont été recueillies lors d'études de postes effectuées à l'occasion des métrologies individuelles ou lors de visites complémentaires. La liste des variables utilisées dans les méthodes / modèles testés est présentée dans le Tableau 6.

Variables intégrées aux modèles	Méthodes qualitatives				Modèles empiriques			
	CHU <sub>1</sub>	INRS	UIC	STOF	STOF	EMKG-Expo	ECETOC	ART
Propriétés physico chimiques (volatilité / pulvéulence)		×	×	×	×	×	×	×
Propriétés physico chimiques (concentration)					×		×	×
Catégories de tâches / procédés		×		×	×		×	×
Température du procédé								×
Quantités manipulées	×					×		×
Débits d'émission								×
Fréquence de la tâche	×		×	×	×			
Durée de la tâche			×	×	×	×	×	
Milieu (air intérieur / extérieur)							×	
Ventilations (générales, locales)	×	×	×	×	×	×	×	×
Confinement du procédé		×	×	×	×	×		×
EPI respiratoires					×		×	
Inspection et maintenance des machines/équipements				×	×			×
Position du travailleur vis-à-vis de la source de polluant				×	×			×
Existence d'autres sources de polluants à distance du travailleur				×	×			×
Volume de la pièce				×	×			×
Taux de renouvellement d'air								×

Tableau 6 : Nature des variables intégrées aux méthodes qualitatives et modèles empiriques testés.

Les formules de calcul des scores d'exposition pour les différentes méthodes qualitatives testées sont présentées ci-dessous.

Méthodes	Score d'exposition
CHU <sub>1</sub>	fréquence de manipulation × quantités × protection collective
INRS	volatilité × procédé × protection collective
UIC*	$10^{-(\text{indice de confinement IC})}$
STOF	$[(E \times H \times \eta_{lc\_nf} \times \eta_{gv\_nf}) + (E \times H \times \eta_{lc\_ff} \times \eta_{gv\_ff}) + (E \times a)] \times \eta_{imm} \times t_h \times f_h$

Tableau 7 : formules de calcul des scores d'exposition des 4 méthodes qualitatives testées

\*Remarque : s'agissant de la méthode UIC, le score d'exposition utilisé ici diffère de l'indice de protection mentionné dans l'ouvrage DT80, lequel est une somme de 4 indices relatifs respectivement au confinement (IC), à la durée d'exposition (ID), à sa fréquence (IF) et aux caractéristiques physico-chimiques des substances manipulées (IPC) (UIC, 2008). Nous avons en effet considéré que le score pouvant le mieux refléter une concentration atmosphérique était l'indice de confinement (IC). Ce dernier a donc été exprimé sous la forme d'une échelle logarithmique  $10^{-(\text{indice de confinement IC})}$ .

Les variables de la méthode STOF sont détaillées ci-dessous :

E = score d'émission intrinsèque

H = score de manipulation (tâche)

$\eta_{lc\_nf}$  et  $\eta_{lc\_ff}$  = multiplicateur pour l'effet des mesures de contrôle local (confinement et extractions à la source)

$\eta_{gv\_nf}$  et  $\eta_{gv\_ff}$  = multiplicateurs pour l'effet « taux de ventilation / volume de la pièce » sur l'exposition due aux sources en zone proche ( $\eta_{gv\_nf}$ ) ou en zone lointaine ( $\eta_{gv\_ff}$ )

a = multiplicateur pour l'influence relative du bruit de fond (régularité des inspections et maintenances des équipements et machines)

$\eta_{imm}$  = multiplicateur pour la réduction d'exposition due à la présence de mesures de contrôle au niveau du travailleur

$t_h$  = durée de manipulation

$f_h$  = fréquence de manipulation

Remarques : les variables « durée » et « fréquence » de manipulation n'ont pas été intégrées dans le calcul des scores d'exposition de la méthode STOF car les métrologies individuelles se référaient à des tâches et pas à un poste de travail entier.

Les variables nécessitant des mesures physiques pour pouvoir être cotées (taux de renouvellement d'air par exemple) ont été estimées à partir de données publiées ou connues par expérience pour des situations similaires.

Les méthodologies de prédiction des concentrations issues des modèles empiriques étant décrites dans le chapitre précédent, elles ne sont pas rappelées ici.

### 2.2.1.2 Polluants et tâches étudiés

Ces différents modèles / méthodes ont été appliqués à 3 polluants chimiques (formaldéhyde, toluène, méthanol). Les principales caractéristiques physico-chimiques et VLEP des substances étudiées sont précisées dans le tableau 8 :

Paramètres	Formol	Toluène	Méthanol
Poids moléculaire (g/mol)	30.03	92.14	32.04
Tension de vapeur (KPa)	5.9 à 20°C	3.8 à 25°C	12.3 à 20°C
Point d'ébullition (°C)	95	110.6	64.5
Densité de vapeur	1.04 - 1.06	3.14	1.11
Concentration de la substance	4%	100%	100%
VLEP8h (mg.m <sup>-3</sup> )	0.623	192	260
<i>Recommandations (2008) VLEP 8h CES VLEP (ANSES)</i>	0.25	75	--
VLCT (mg.m <sup>-3</sup> )	1.246	384	1300 (supprimée depuis 2008)
<i>Recommandations (2008) VLCT CES VLEP (ANSES)</i>	0.5	384	--

Tableau 8 : Caractéristiques physico-chimiques et VLEP des substances étudiées.

Ces trois substances présentent des caractéristiques physiques (densité de vapeur, volatilité) et chimiques (concentration) assez distinctes les unes des autres et des VLEP également très différentes, permettant de tester les approches dans des conditions variées.

Trois laboratoires (deux d'anatomo-pathologie et un de cytologie) ont fait l'objet de métrologies atmosphériques individuelles pour 19 situations d'exposition différentes (14 tâches) vis-à-vis de l'un des 3 polluants, afin de pouvoir disposer de tâches et de niveaux

d'exposition suffisamment variés pour que les tests des méthodes / modèles aient un sens. Au total ont été réalisées 91 métrologies, dont 54 pour le formaldéhyde, 27 pour le toluène et 10 pour le méthanol. Les tâches étudiées étaient les suivantes :

Tâches	Laboratoires	Polluant(s)	Métrologies (n)
Etude macroscopique de tissus anatomiques fixés	1 et 3	Formaldéhyde	n=8
Mise en cassette de biopsies	1 et 3	Formaldéhyde	n=11
Tri / rangement des cassettes	1	Formaldéhyde	n=5
Séparation fixateur / pièces anatomiques	1 et 3	Formaldéhyde	n=7
Flaconnage de fixateurs	1 et 3	Formaldéhyde	n=9
Préparation et transvasement de gros volumes de fixateurs ( $\geq 10L$ )	1	Formaldéhyde	n=4
Fixation cellulaire	2	Formaldéhyde	n=3
Renouvellement des bacs d'un automate de déshydratation - imprégnation	1	Formaldéhyde Toluène	n=7 n=8
Vidange / chargement des bacs d'un automate à coloration	1	Toluène	n=5
Colorations manuelles	1	Toluène	n=6
Nettoyage de moules à inclusion	1	Toluène	n=5
Montage de lames	2	Toluène	n=3
Préparation de colorants	2	Méthanol	n=4
Préparation d'un mélange de fixation cellulaire	2	Méthanol	n=6

Tableau 9 : Liste des métrologies individuelles réalisées dans les 3 laboratoires de pathologie.

Chaque tâche sélectionnée, réalisée dans un ou deux laboratoires aux caractéristiques similaires, a été considérée comme un Groupe d'Exposition Homogène (GEH) suite à une étude des postes de travail.

### 2.2.1.3 Métrologies atmosphériques individuelles

Les métrologies individuelles ont été réalisées en équipant les sujets de pompes de prélèvement calibrées au débit recommandé par les normes AFNOR X43 « Air des lieux de travail ». Les supports de prélèvement étaient disposés au niveau des voies respiratoires des agents afin d'être représentatifs de l'exposition individuelle. Les durées de prélèvement correspondaient à la durée des tâches étudiées, hormis pour certaines tâches très courtes (< 15 min) pour lesquelles des prélèvements de 15 minutes ont été réalisés afin de permettre une

comparaison aux VLCT. Les conditions de prélèvement et d'analyse pour les 3 polluants sont décrites dans le tableau 10.

Paramètres	Formaldéhyde	Toluène	Méthanol
Méthode AFNOR	NFX 43-264	NFX 43-251	NFX 43-251
Pompes de prélèvement	Pompes SKC® - modèle 224 PCMTX4		
Débitmètres	Débitmètres à lame de savon Gilian® - modèle Gilibrator II		
Débit de prélèvement (mL/min)	600 - 800	50 - 100	50 - 100
Vérification des débits	3 mesures de débit en début et en fin de prélèvement ; validation du prélèvement si variation du débit < 5%		
Supports de prélèvement	Tube de silicagel imprégné de DNPH	Tubes de charbon actif ORBO 50/100	Tubes de charbon actif ORBO 50/100
Désorption	Acétonitrile (5 mL)	CS <sub>2</sub> (1 mL)	CS <sub>2</sub> (1 mL)
Méthode analytique	HPLC – détection UV (WATERS® Alliance)	CG – détection par ionisation de flamme (FID) (PERKIN ELMER® Auto System XL)	
Seuil de quantification (µg)	0,25	0,02	0,1

Tableau 10 : Conditions de prélèvement et d'analyse des polluants chimiques.

#### 2.2.1.4 Présentation des données et analyses statistiques

L'étude de la normalité des distributions des scores d'exposition (méthodes qualitatives) et des concentrations estimées (modèles empiriques) ou mesurées (métrologies individuelles) a été réalisée par le test de Kolmogorov-Smirnov. Lorsque les effectifs au sein d'un groupe d'exposition (métrologies individuelles) étaient trop faibles pour tester leur distribution ( $n < 5$ ), il a été supposé que la distribution des concentrations au sein du groupe était log-normale, comme cela est généralement rencontré en hygiène industrielle (Rappaport *et al.* 1993, Kromhout *et al.* 1993). De ce fait, les distributions de concentrations ont été représentées par la moyenne géométrique ( $M_G$ ) et l'écart-type géométrique ( $S_G$ ). Les dispersions des scores d'exposition et des expositions individuelles ont été représentées par des diagrammes de dispersion présentés en échelles logarithmiques. Ces diagrammes ne sont représentés dans ce chapitre que pour le formaldéhyde en raison de données métrologiques plus nombreuses.

Les méthodes qualitatives ont été comparées entre elles par des tests de corrélation afin de vérifier que les scores d'exposition issus des différentes approches étaient corrélés entre eux et qu'ils étaient également corrélés avec les expositions individuelles. Les modèles empiriques ont fait l'objet, outre les tests de corrélation, de tests de comparaison de moyennes pour séries appariées avec les données métrologiques. En raison des petits effectifs de certains

groupes et de distributions non systématiquement log-normales des scores d'exposition, des tests non paramétriques (coefficient Rho de Spearman,  $r_s$ ) ont été utilisés pour les études de corrélation. Selon les cas, les tests statistiques utilisés ont concerné la population globale (toutes tâches et polluants confondus) ou uniquement un polluant particulier. Dans le cas particulier des modèles estimant une concentration maximale (95° percentile pour le modèle ECETOC TRA), les comparaisons de moyennes ont été réalisées en utilisant les concentrations maximales mesurées pour chaque tâche étudiée.

## 2.2.2 Résultats

### 2.2.2.1 Concentrations atmosphériques individuelles

La distribution des concentrations atmosphériques individuelles de Formaldéhyde (FA), Toluène (TOL) et Méthanol (MOL) mesurées dans chacun des 14 GEH lors des métrologies réalisées sur plusieurs journées de travail, est présentée dans le Tableau 11.

Tâches	Polluant (n)	Moyenne Géométrique (mg/m <sup>3</sup> )	Ecart type Géométrique	[min-max] (mg/m <sup>3</sup> )
Etude macroscopique de tissus anatomiques fixés	FA (8)	0.15	3.0	[0.04 - 0.86]
Mise en cassette de biopsies	FA (11)	0.08	4.3	[0.02 - 1.59]
Tri / rangement des cassettes	FA (5)	0.33	1.6	[0.14 - 0.49]
Séparation fixateur / pièces anatomiques	FA (7)	0.37	1.8	[0.15 - 0.84]
Flaconnage de fixateurs	FA (9)	0.61	1.7	[0.22 - 1.32]
Préparation et transvasement de gros volumes de fixateurs ( $\geq 10L$ )	FA (4)	2.03	2.5	[0.84 - 5.94]
Fixation cellulaire	FA (3)	0.09	2.0	[0.05 - 0.19]
Transvasement bacs d'un automate de déshydratation - imprégnation	FA (7) TOL (8)	1.15 (FA) 117.8 (TOL)	1.2 2.8	[0.75 - 1.40] (FA) [30.6 - 341.3] (TOL)
Vidange / chargement des bacs d'un automate à coloration	TOL (5)	60.0	1.6	[33.1 - 106.9]
Colorations manuelles	TOL (6)	15.0	1.1	[13.1 - 17.7]
Nettoyage de moules à inclusion	TOL (5)	25.3	1.2	[21.3 - 29.4]
Montage de lames	TOL (3)	3.0	3.9	[0.7 - 10.3]
Préparation de colorants	MOL (4)	45.3	1.6	[34.0 - 90.4]
Préparation d'un mélange de fixation cellulaire	MOL (6)	115.3	1.4	[67.6 - 158.2]

Tableau 11 : concentrations atmosphériques individuelles de polluants mesurées lors des métrologies.

Les concentrations atmosphériques mesurées sont très variables, avec des niveaux variant respectivement d'un facteur 1 à 300 pour le formaldéhyde, 1 à 500 pour le toluène et 1 à 5 pour le méthanol. Cette variabilité des niveaux d'exposition, associée à la diversité des tâches étudiées, permet de répondre à l'objectif fixé de tester des méthodes qualitatives et des modèles empiriques sur des scénarios d'exposition suffisamment variés. Plusieurs tâches sont associées à des concentrations atmosphériques moyennes de FA dépassant les VLEP (préparation de gros volumes de fixateurs, renouvellement des bacs de l'automate de déshydratation).

Les groupes « études macroscopiques », « mise en cassette des biopsies » et « montage des lames » ne peuvent théoriquement pas être considérés comme homogènes du fait d'écart-types géométriques supérieurs à trois ( $S_G \geq 3$ ), c'est-à-dire présentant une dispersion telle des valeurs que les conditions d'exposition ne sauraient être considérées comme similaires. Une étude plus approfondie des conditions d'exposition a permis d'expliquer ces distributions importantes. Dans le premier cas (études macroscopiques), l'hétérogénéité du groupe est due à un prélèvement réalisé pendant l'étude macroscopique de cerveaux, tissu gorgé de fixateur et connu pour émettre dans l'air des quantités importantes de fixateurs. L'hétérogénéité du 2<sup>ème</sup> groupe (mise en cassette des biopsies) est probablement due à des différences importantes d'efficacité des tables aspirantes utilisées dans les deux laboratoires, ce que des tests de débits d'air devraient vérifier. L'hétérogénéité du dernier groupe est plus difficilement explicable mais pourrait être dû à des différences de pratiques professionnelles entre agents.

Les outliers ont été conservés dans les tests de comparaison car ils reflètent la variabilité réelle des conditions d'exposition, mais les cotations des variables permettant le calcul des scores d'exposition ou la prédiction des concentrations ont été (si possible) adaptées pour tenir compte de ces particularités.

Les autres groupes ont été considérés comme des GEH et n'ont conduit à aucune modification de cotation des variables dans les méthodes / modèles utilisés.

#### 2.2.2.2 *Méthodes qualitatives*

Les distributions des scores d'exposition issus des méthodes qualitatives se rapprochent de distributions log normales.



Les tests de corrélation et diagrammes de dispersion se rapportant aux méthodes qualitatives sont représentés dans la Figure 6 et le Tableau 12.

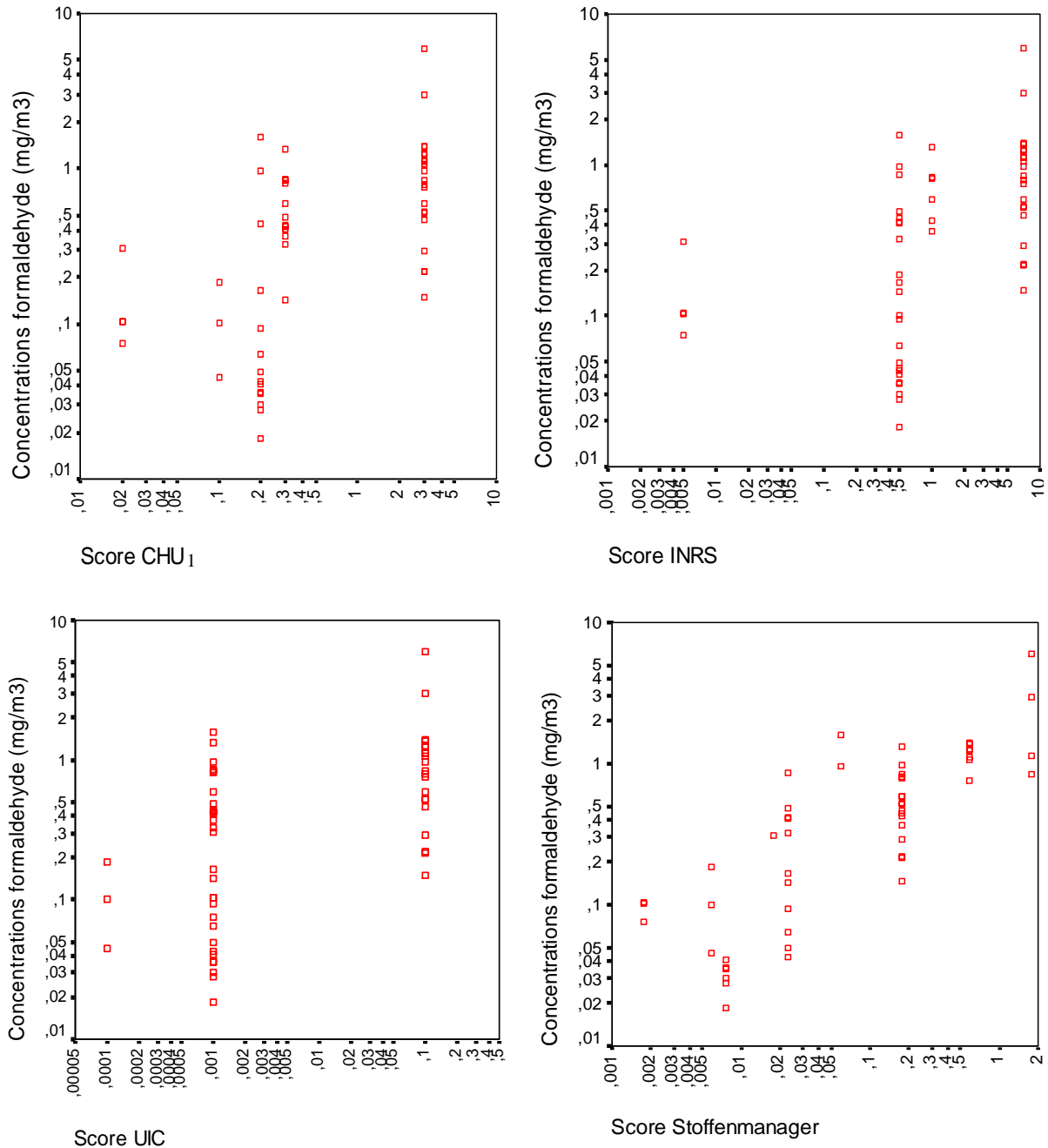


Figure 6 : Diagrammes de dispersion des scores d'exposition au FA en fonction des concentrations atmosphériques individuelles mesurées lors de la réalisation des tâches.

Les scores d'exposition varient respectivement selon les méthodes de 0.02 à 3 (CHU), de 0.005 à 7 (INRS), de  $10^{-4}$  à  $10^{-1}$  (UIC) et de 1,8 (STOF), variant donc d'un facteur  $1,5 \cdot 10^2$  (CHU<sub>1</sub>),  $1,4 \cdot 10^3$  (INRS),  $10^3$  (UIC) et  $9 \cdot 10^2$  (STOF). Ces ratios sont à rapprocher des écarts de concentration de FA mesurés pour les tâches étudiées ( $3 \cdot 10^2$ ). La méthode CHU<sub>1</sub> est

celle dont l'étendue des scores d'exposition se rapproche le plus de l'échelle de concentrations en formaldéhyde mesurées pour les tâches étudiées.

Pour toutes les méthodes qualitatives testées, on note une forte dispersion des concentrations mesurées (facteur 1 à 20) pour un même score d'exposition. De façon similaire, à des concentrations similaires mesurées lors de tâches différentes peuvent correspondre des scores d'exposition variant d'un facteur 1 à 1000.

Méthodes	Paramètres	Corrélations entre scores d'exposition et concentrations individuelles (coefficient Rho de Spearman, $r_s$ )	
		Formaldéhyde	Toluène
CHU <sub>1</sub>	Coefficient de corrélation	<b><math>r_s = 0,66</math></b>	<b><math>r_s = 0,83</math></b>
	p (signification bilatérale)	< 0,01	< 0,01
	N	54	27
INRS	Coefficient de corrélation	<b><math>r_s = 0,63</math></b>	<b><math>r_s = 0,83</math></b>
	p (signification bilatérale)	< 0,01	< 0,01
	N	54	27
UIC	Coefficient de corrélation	<b><math>r_s = 0,56</math></b>	<b><math>r_s = 0,75</math></b>
	p (signification bilatérale)	< 0,01	< 0,01
	N	54	27
STOF	Coefficient de corrélation	<b><math>r_s = 0,81</math></b>	<b><math>r_s = 0,83</math></b>
	p (signification bilatérale)	< 0,01	< 0,01
	N	54	27

Tableau 12 : Corrélations entre scores d'exposition issus des méthodes qualitatives et concentrations individuelles mesurées.

Pour le formaldéhyde, les corrélations sont modérées (0,6) à fortes (0,8) pour les quatre méthodes testées, la meilleure corrélation résultant de la méthode STOF. Des corrélations plus importantes sont retrouvées pour le toluène (>0,7) pour les quatre méthodes testées, les plus faibles corrélations concernant à nouveau la méthode UIC. Outre la taille plus réduite des échantillons, les meilleures corrélations obtenues avec le toluène peuvent être dues aux différences de concentration des substances dans les produits manipulés. En effet, le toluène est utilisé pur alors que le formaldéhyde est déjà en solution aqueuse à 4%, ce qui peut influencer l'émission de vapeurs.

Pour les tâches et les polluants étudiés, la méthode « STOF » semble globalement être associée aux scores d'exposition les mieux corrélés aux concentrations mesurées. Les performances des méthodes « CHU<sub>1</sub> » et « INRS » semblent voisines, la méthode « UIC »

apparaissant comme la moins performante sur ce critère. Cette moins bonne performance s'explique sans doute par le choix fait dans le calcul du score d'exposition (utilisation d'une seule variable reflétant le niveau de confinement).

### 2.2.2.3 Modèles empiriques

Les distributions des concentrations estimées par les différents modèles empiriques se rapprochent également de distributions log normales. Les prédictions utilisées pour chaque modèle sont les suivantes :

- modèle EMKG-Expo-Tool (COSHH-BAUA) : valeurs minimale et maximale (seules estimations disponibles pour ce modèle),
- modèle ECETOC TRA (Worker Exposure Tool) : 95° percentile,
- modèle STOF v4.0 : médiane, 90° et 95° percentiles,
- modèle ART : médiane, 90° et 95° percentiles.

#### \* Modèle EMKG-Expo-Tool (COSHH-BAUA)

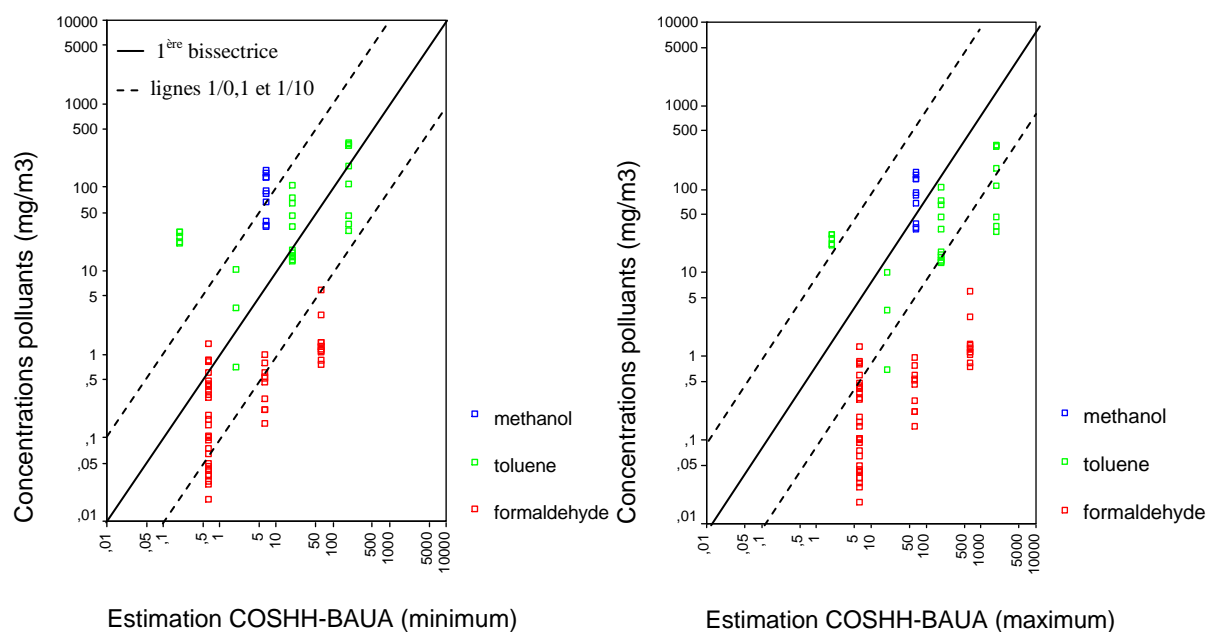


Figure 7 : Diagrammes de dispersion des concentrations (minimale et maximale) de polluants prédites par le modèle EMKG-Expo-Tool (COSHH-BAUA).

Les estimations du modèle EMKG-Expo-Tool, représentées uniquement par une valeur minimale et une valeur maximale, sont modérément corrélées avec les concentrations mesurées ( $r_s=0,61$ ,  $p<0,01$ ). Les valeurs maximales estimées par le modèle sont souvent

supérieures aux concentrations individuelles de plus d'un ordre de grandeur, confirmant leur caractère très majorant (notamment dans le cas du formaldéhyde).

Au total, les prédictions du modèle EMKG-Expo-Tool sont assez peu précises et susceptibles de biais tant positifs (surestimation des concentrations) que négatifs (sous-estimation), ce deuxième biais étant problématique dans un contexte de caractérisation des expositions à des substances toxiques. La fiabilité des estimations de ce modèle n'est donc pas très importante et l'absence d'estimation de valeurs centrales (concentrations moyennes ou médianes) est clairement un facteur limitant du modèle.

\* *Modèle ECETOC TRA*

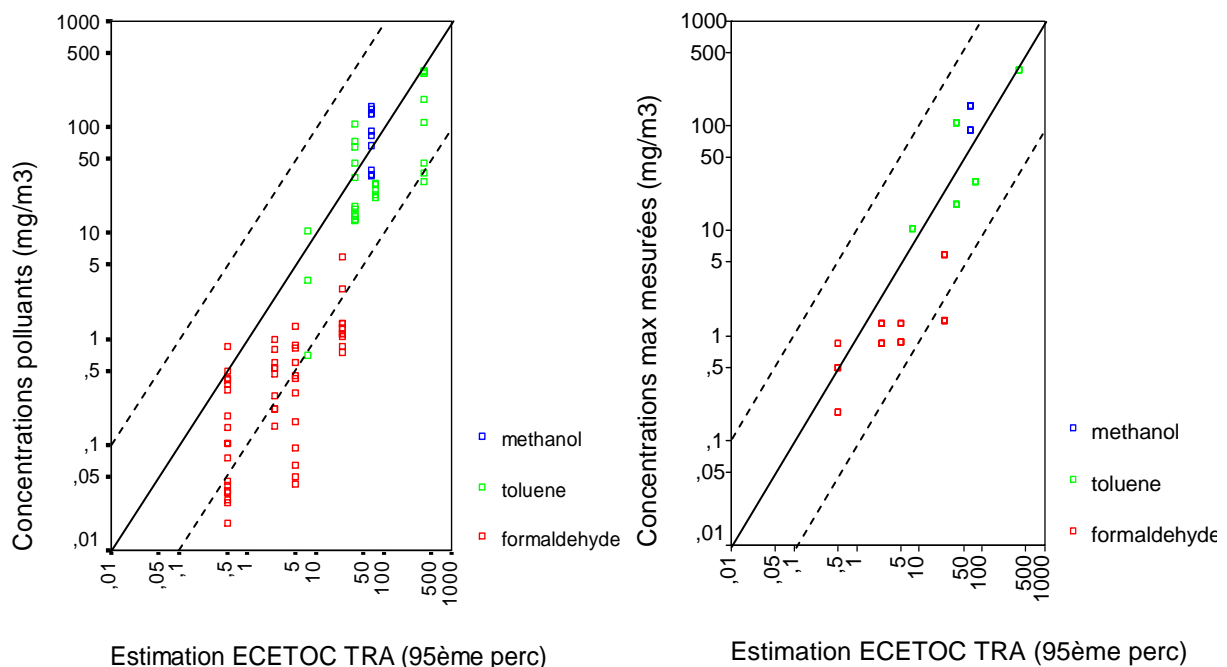


Figure 8 : Diagrammes de dispersion des concentrations (95<sup>o</sup> percentile) de polluants estimées par le modèle ECETOC TRA en comparaison des concentrations mesurées (toutes, figure 8a à gauche et 95<sup>ème</sup> percentile uniquement, figure 8b à droite).

Les estimations du modèle ECETOC TRA sont fortement corrélées ( $r_s=0,90$ ,  $p<0,01$ ) avec les concentrations mesurées, que l'on considère toutes les concentrations individuelles ou uniquement les valeurs maximales au sein de chaque groupe d'exposition.

Les prédictions du modèle (95<sup>o</sup> percentile) sont assez proches des valeurs maximales mesurées pour les 15 tâches étudiées, avec des écarts généralement inférieurs à un ordre de grandeur. Les prédictions semblent meilleures dans le cas du formaldéhyde que dans le cas du toluène et du méthanol, pour lesquels le modèle ne semble pas suffisamment majorant

(concentrations individuelles dépassant la valeur estimée dans plus de 5% des cas), bien que le nombre de données comparées soit assez hétérogène selon le polluant considéré.

\* *Modèle STOF*

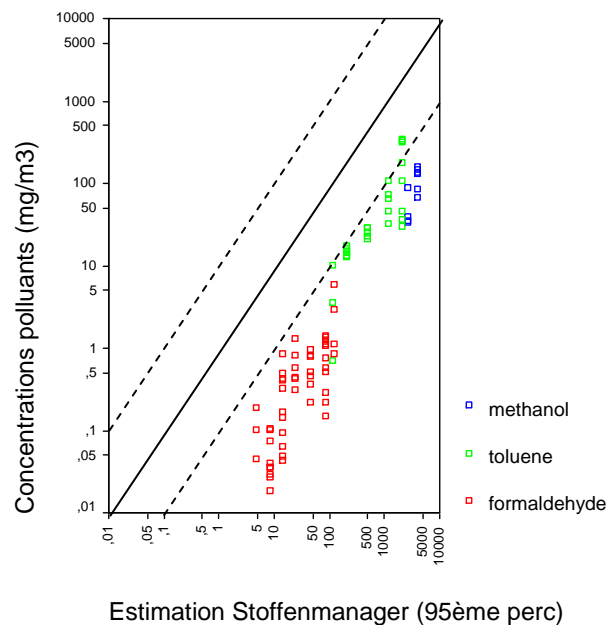
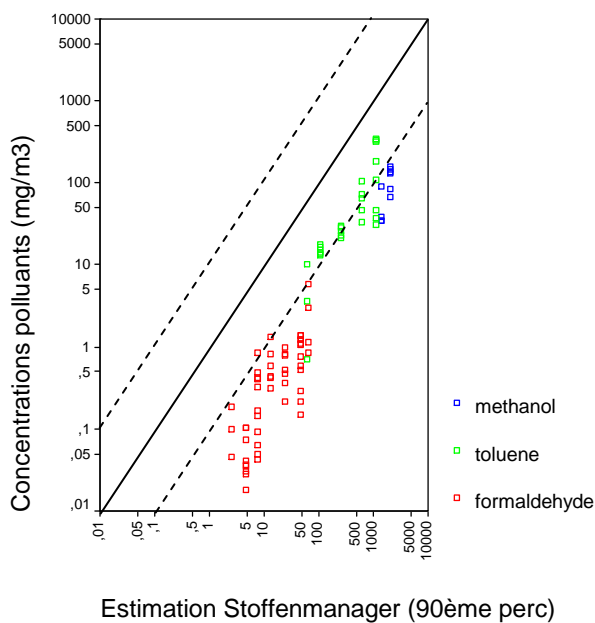
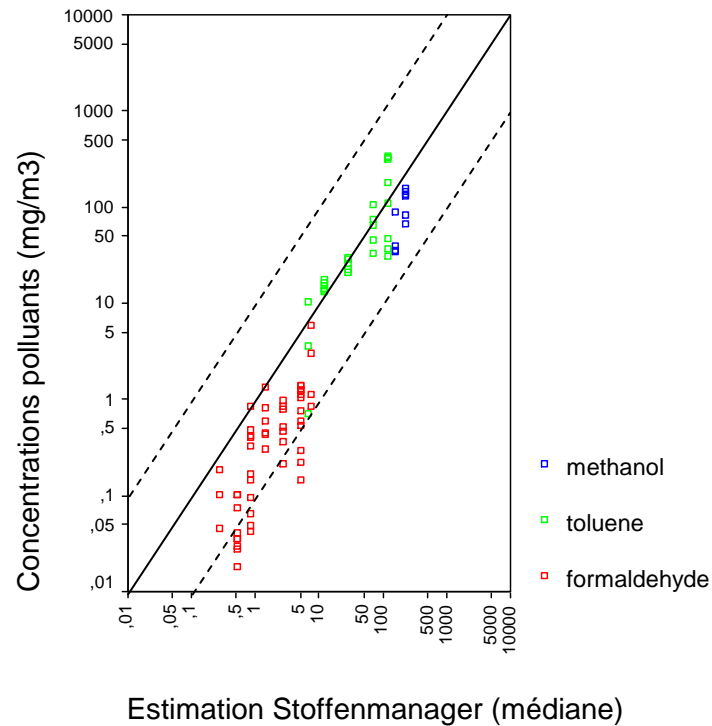


Figure 9 : Diagrammes de dispersion des concentrations (médiane, 90<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentiles) de polluants prédites par le modèle STOF.

Les corrélations entre concentrations médianes estimées par le modèle et concentrations mesurées sont fortes ( $r_s=0,94$ ,  $p<0,01$ ). La plupart des concentrations médianes estimées ne diffèrent pas plus d'un ordre de grandeur des valeurs mesurées lors des métrologies.

En revanche, les 90<sup>ème</sup> / 95<sup>ème</sup> percentiles de la distribution des concentrations estimées par le modèle semblent très majorants dans la mesure où aucune exposition ne dépasse ces estimations.

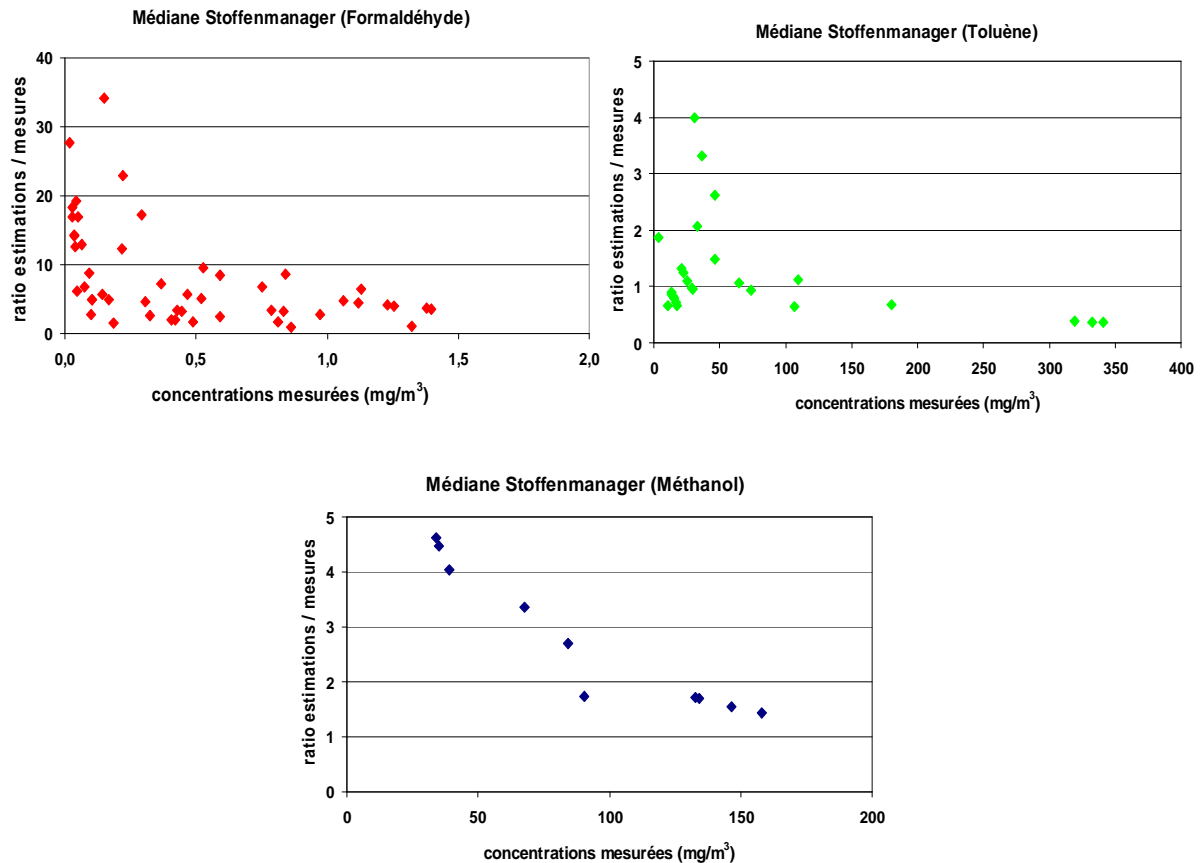


Figure 10 : prédictions du modèle STOF en fonction des niveaux d'exposition mesurés.

Globalement, les concentrations médianes prédites par le modèle STOF sont assez protectrices, avec des estimations surestimant les concentrations réelles d'un facteur 1,5 à 35. Les surestimations semblent d'autant plus élevées que les expositions sont faibles. Les estimations semblent plus précises pour le toluène et le méthanol (surestimations d'un facteur 5 maximum) que pour le formaldéhyde (surestimations d'un facteur 35 maximum), mais ce dernier est utilisé dilué alors que les deux autres substances sont pures, pouvant expliquer ces surestimations. Les prédictions pour le toluène ne semblent pas toujours suffisamment conservatrices, certaines estimations pouvant ponctuellement être inférieures de moitié aux concentrations mesurées (notamment pour les fortes expositions). Des comparaisons avec un

nombre supérieur de métrologies individuelles seraient nécessaires afin de confirmer le caractère trop majorant des 90<sup>ème</sup> / 95<sup>ème</sup> percentiles estimés par le modèle. Ce modèle va néanmoins dans le sens de la prévention, permettant au préventeur de définir d'éventuelles actions correctrices à partir d'expositions estimées dans les conditions les plus défavorables.

\* *Modèle ART*

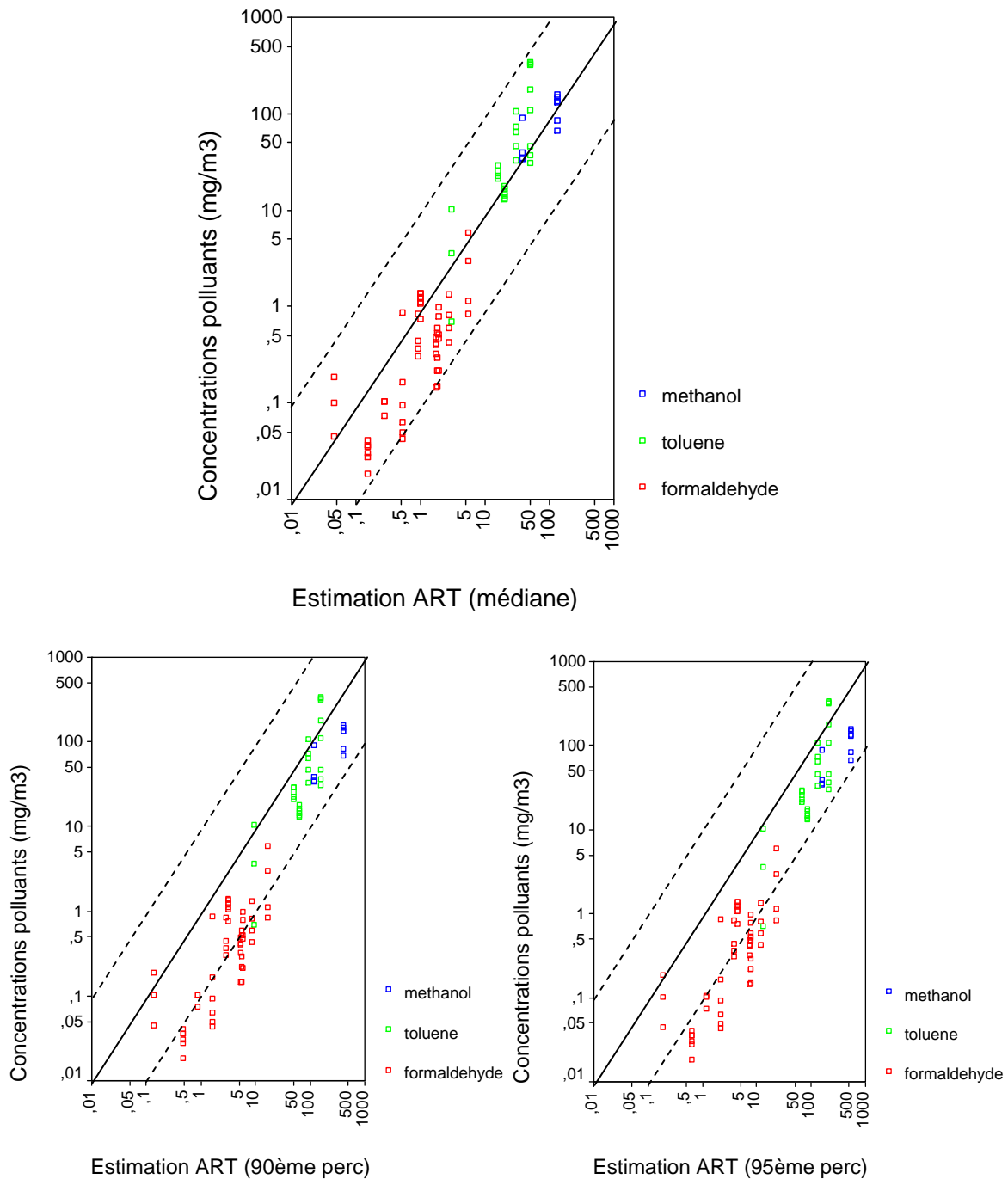


Figure 11 : Diagrammes de dispersion des concentrations (médiante, 90<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentiles) de polluants prédites par le modèle ART.

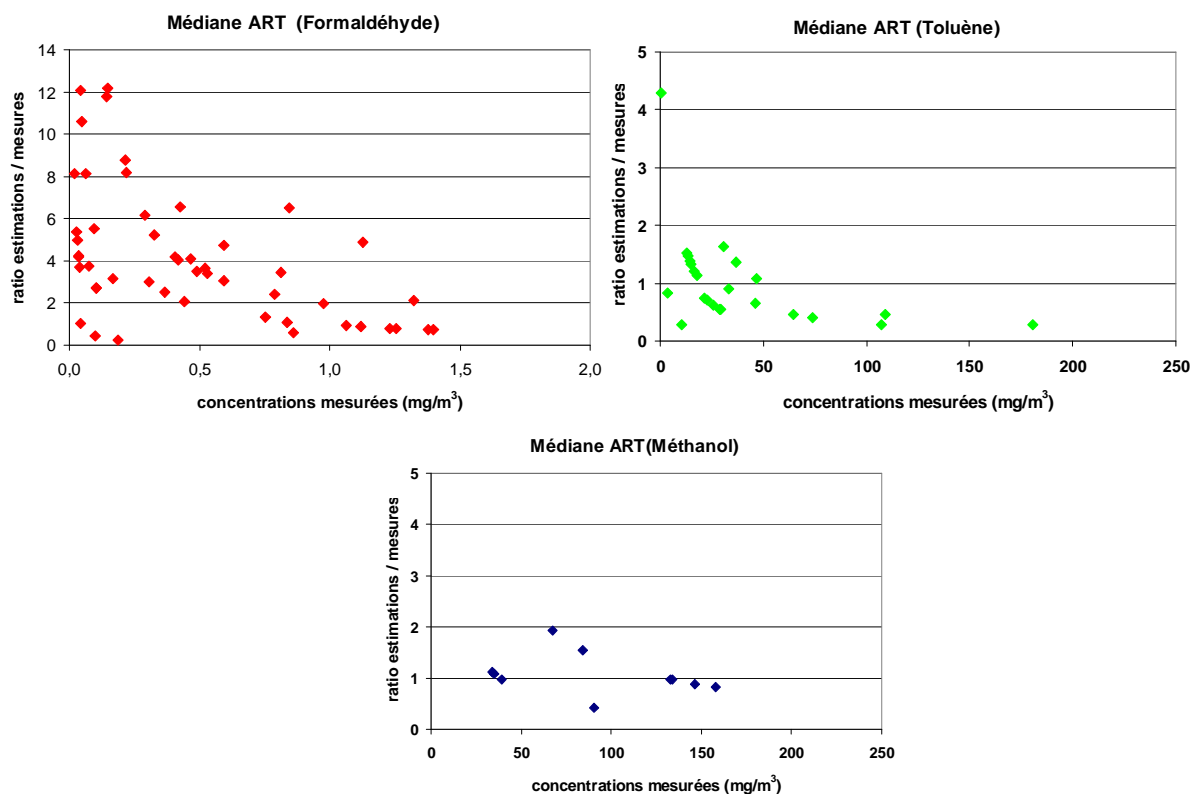


Figure 12 : prédictions du modèle ART en fonction des niveaux d'exposition mesurés.

Les concentrations médianes estimées par le modèle sont fortement corrélées ( $r_s=0,92$ ,  $p<0,01$ ) aux concentrations mesurées. Les corrélations sont similaires quel que soit le polluant considéré, à la différence de certains modèles précédents. La quasi-totalité des concentrations estimées par le modèle ART ne diffère pas plus d'un ordre de grandeur par rapport aux mesures individuelles, et les prédictions du modèle sont même comprises entre la moitié et le double des valeurs réelles dans le cas du toluène et du méthanol. Sa précision apparaît nettement meilleure que celles des modèles EMKG-Expo-Tool, ECETOC TRA et STOF.

Ce modèle semble donc, pour les polluants et les situations étudiés, celui qui présente le meilleur potentiel prédictif et le biais le plus faible. Il est par ailleurs le seul à proposer (non représenté ci-dessus) un intervalle de confiance associé aux estimations de concentrations, c'est-à-dire une première approche de l'incertitude.

Les 90<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentiles estimés par le modèle ART sont proches de ceux issus des métrologies, bien que le modèle semble légèrement majorant pour le formaldéhyde (une concentration supérieure au 90<sup>ème</sup> percentile au lieu de cinq attendues statistiquement).



Globalement, le modèle ART semble supérieur aux 3 autres modèles testés, ce qui résulte probablement du plus grand nombre de déterminants de l'exposition utilisés et d'une plus grande finesse / meilleure validation des modalités associées à ces déterminants.

Les comparaisons de moyennes entre valeurs estimées par les modèles et concentrations mesurées (tous polluants confondus, n=91) sont présentées dans le Tableau 13.

<b>Comparaisons</b>	<b>Rang moyen</b>	<b>Somme des rangs</b>	<b>z</b>	<b>Signification asymptotique (bilatérale)</b>
Concentrations mesurées	83,4	7593		
<b>EMKG-Expo-Tool (min)</b>	97,7	8697	-1,160	0,246
Concentrations mesurées	64,5	5868		
<b>EMKG-Expo-Tool (max)</b>	117,1	10422	-6,119	<b>&lt;0,001</b>
Concentrations maximales mesurées				
<b>EMKG-Expo-Tool (max)</b>			-5,250	<b>&lt;0,001</b>
Concentrations mesurées	76,1	6927		
<b>ECETOC TRA (95<sup>ème</sup> percentile)</b>	105,2	9363	-5,006	<b>&lt;0,001</b>
Concentrations maximales mesurées				
<b>ECETOC TRA (95<sup>ème</sup> percentile)</b>			-2,364	0,018
Concentrations mesurées	78,9	7181		
<b>STOF (médiane)</b>	102,4	9109	-4,736	<b>&lt;0,001</b>
Concentrations mesurées	59,8	5442		
<b>STOF (95<sup>ème</sup> percentile)</b>	121,9	10848	-8,193	<b>&lt; 0,001</b>
Concentrations maximales mesurées				
<b>STOF (95<sup>ème</sup> percentile)</b>			-4,568	<b>&lt; 0,001</b>
Concentrations mesurées	83,8	7624		
<b>ART (médiane)</b>	97,4	8666	-0,869	0,385
Concentrations mesurées	72,3	6577		
<b>ART (95° percentile)</b>	109,1	9713	-7,244	<b>&lt;0,001</b>
Concentrations maximales mesurées				
<b>ART (95° percentile)</b>			-5,299	<b>&lt;0,001</b>

Tableau 13 : Comparaisons de moyennes entre concentrations de polluants mesurées lors des métrologies individuelles et concentrations estimées par les modèles empiriques.

Seules les valeurs minimales estimées par le modèle EMKG-Expo-Tool et les concentrations médianes estimées par le modèle ART ne diffèrent pas significativement des concentrations

individuelles mesurées. Ces résultats indiquent un potentiel prédictif supérieur pour le modèle ART pour les polluants et situations testés, ainsi que le caractère très majorant du modèle EMKG-Expo-Tool.

Le modèle STOF apparaît également très majorant, avec des concentrations médianes estimées très supérieures aux concentrations mesurées ( $p < 0,001$ ). Il est plus difficile de conclure pour le modèle ECETOC TRA dans la mesure où seul le 95<sup>e</sup> percentile des concentrations est disponible ; nos résultats tendent à indiquer que les prédictions du modèle ne semblent pas très éloignées des concentrations individuelles maximales mesurées.

A partir des résultats de cette étude, le modèle ART semble être le seul susceptible de fournir des estimations précises et assez fiables des concentrations moyennes atmosphériques de solvants (dans les situations testées). Le modèle ECETOC TRA semble en mesure de prédire des concentrations maximales avec un bon degré de précision.

En revanche, nos résultats laissent supposer à un caractère trop majorant des modèles Stoffenmanager et EMKG-Expo-Tool.

### **2.2.3 Discussion**

Pour les méthodes qualitatives, les meilleures corrélations entre scores d'exposition et expositions sont retrouvées pour la méthode STOF, avec des valeurs très proches de celles publiées dans une étude de validation de ce modèle montrant des coefficients de corrélation voisins ( $r_s = 0,83$ ) pour les liquides (Tielemans *et al.* 2008). Les auteurs de cette étude ont montré que 76% de la variabilité totale de l'exposition était expliquée par les scores d'exposition mais ont souligné une variabilité importante des concentrations mesurées pour un score d'exposition donné, ce que nous constatons également dans la présente étude. Cette variabilité peut avoir différentes origines : incertitude des informations décrivant les paramètres d'entrée du modèle, variabilité naturelle des expositions professionnelles, incertitude du modèle. Notons que la sélection des modalités des déterminants utilisés pour le calcul des scores d'exposition a été réalisée par une seule personne dans la présente étude, limitant l'interprétation des comparaisons entre méthodes. En effet, bien que reposant sur des critères objectifs, la cotation de certaines variables est parfois susceptible de discordances entre utilisateurs, ce qui rend nécessaire la formation des utilisateurs à ces méthodes / modèles

et la confrontation des scores calculés par différentes personnes afin de limiter les erreurs de cotation (McDonnell *et al.* 2011c).

Les corrélations résultant des méthodes CHU et INRS sont moins bonnes, suggérant la nécessité d'intégrer davantage de variables ou de les pondérer différemment afin d'améliorer la pertinence des scores d'exposition. Il ne résulte de la méthode UIC que des corrélations modérées entre scores d'exposition et concentrations mesurées du fait de la simplicité de calcul du score d'exposition utilisé (une seule variable).

Par ailleurs, la corrélation avec les métrologies ne permet pas à elle seule de définir les seuils d'acceptabilité du risque mais seulement de pouvoir trier des scénarios d'exposition les uns par rapport aux autres, ce qui constitue néanmoins la principale qualité de ces méthodes que nous avons confirmée dans cette étude.

Nos résultats confirment les limites des méthodes qualitatives comme démarches de caractérisation de l'exposition aux polluants chimiques mais précise leur intérêt comme étape initiale dans la démarche d'évaluation des risques. Si l'objectif de l'évaluateur est d'aller jusqu'à l'évaluation des risques, d'autres méthodes complémentaires sont à utiliser (modèles empiriques, métrologies). La recommandation d'utiliser une méthode plutôt qu'une autre dépendra des objectifs fixés à la démarche : faible précision mais plus grande facilité d'utilisation ou précision supérieure mais lourdeur de la démarche.

Certaines variables utilisées par plusieurs de ces méthodes qualitatives apparaissent indispensables à inclure afin que les échelles de scores d'exposition reflètent au mieux la possible distribution des expositions. Les variables « **volatilité** », « **quantités manipulées** », « **procédé** » et « **protection collective** » semblent constituer des déterminants de l'exposition importants et faciles à intégrer dans le calcul des scores d'exposition. Ces variables se rapportent en effet aux phénomènes d'émission (variables « volatilité », « procédé » et « quantités ») et de diffusion des polluants (variable « protection collective »). Une variable supplémentaire relative aux typologies d'activités (**catégorie de procédés**) serait intéressante à utiliser car elle permettrait d'intégrer l'influence potentielle de nombreuses activités sur l'émission des polluants, telle que détaillé dans les recommandations pour l'étude des scénarios d'exposition dans la réglementation REACH (ECHA 2010a).

D'autres variables ayant une influence sur la diffusion des polluants (volume de la pièce, taux de renouvellement d'air) ou plus spécifiques telles que « distance travailleurs / sources de polluants » seraient certainement importantes à considérer mais alourdisent l'utilisation de ces méthodes. La concentration de la substance au sein d'un mélange est rarement prise en

compte alors qu'elle influence directement la concentration mesurable, pouvant majorer artificiellement les scores d'exposition.

Au-delà de la force des corrélations avec les concentrations atmosphériques, la pertinence des méthodes qualitatives réside dans leur capacité à classer des situations d'exposition dans un contexte donné (entreprise ou secteur d'activité, type de procédés, nature des polluants). A cet égard, il est peu probable qu'une méthode qualitative unique soit à la fois précise et adaptée à tous types de polluants et procédés. L'adaptation des variables utilisées et leur pondération doit nécessairement prendre en compte les particularités du secteur d'activité étudié (nature des tâches, nature des équipements de protection collective, particularités des substances chimiques manipulées) afin que ces méthodes soient utiles en tant qu'outils de hiérarchisation des risques chimiques. A cet égard, les variables utilisées dans la méthode CHU<sub>1</sub>, sans prétendre à l'exhaustivité, ont été choisies en fonction des particularités des manipulations de substances chimiques en laboratoires de biologie médicale / de pathologie et semblent relativement adaptées.

Les modèles empiriques testés apportent quant à eux une dimension quantitative qui font de ces outils des démarches non plus de caractérisation mais bien d'évaluation des risques sanitaires. Néanmoins ces modèles s'avèrent également très inégaux dans leur potentiel prédictif des niveaux d'exposition.

Les fourchettes de concentration prédites par la méthode **EMKG-Expo-Tool** (COSHH-BAUA) pour les situations étudiées surestiment assez nettement les expositions mesurées pour le formaldéhyde, les prédictions semblant plus réalistes pour le toluène et le méthanol. Ce caractère majorant a été souligné à plusieurs reprises (Tischer *et al.* 2003, Jones and Nicas 2006a) bien que certaines études récentes concluent à une efficacité correcte du modèle dans certaines circonstances (Lee *et al.* 2009, Lee *et al.* 2011). Nos observations sont en accord avec les positions du « *COSHH Essentials Working Group of the Health and Safety Commission's Advisory Committee on Toxic Substances* » indiquant que ce modèle est plus robuste pour certaines activités que pour d'autres et qu'il est par nature protecteur (Money 2006).

Le modèle **ECETOC TRA** testé correspond à une version améliorée du modèle prédictif EASE, intégrant des informations supplémentaires sur la nature des procédés, les conditions de manipulation des substances, les mesures de contrôle au poste de travail ou encore la concentration de la substance au sein d'un mélange (ECETOC 2005 et 2009). Le modèle initial EASE a en effet été critiqué en raison de fréquentes surestimations des

concentrations prédites (Cherrie *et al.* 2003, Bredendiek-Kämper 2001, Creely *et al.* 2005, Cherrie and Hughson 2005, Johnston *et al.* 2005). Dans la présente étude, les concentrations prédites par l'outil ECETOC TRA (95° percentile) apparaissent suffisamment protectrices dans le cas du formaldéhyde mais pas dans le cas du toluène et du méthanol. La principale limite de ce modèle réside dans l'impossibilité d'estimer des concentrations moyennes, ne permettant pas de réellement conclure sur le potentiel prédictif de ce modèle. En revanche, ce modèle semble intéressant à utiliser pour obtenir une estimation des concentrations maximales pour des situations défavorables.

S'agissant du modèle **STOF** (version 4.0), notre travail suggère que ce modèle est globalement majorant, notamment dans le cas de substances à tension de vapeur élevée ou d'expositions importantes. Ces résultats vont dans le sens de publications récentes indiquant que l'algorithme quantitatif a fait l'objet d'une validation et d'un affinement, permettant d'aboutir à des prédictions suffisamment conservatives (Schinkel *et al.* 2010). Malgré ce caractère majorant, le modèle STOF permet d'estimer une concentration médiane pour un scénario d'exposition défini, ce qui constitue un avantage par rapport au modèle ECETOC TRA. Cet outil fait partie des modèles de niveau 1 (Tier 1) recommandé par l'agence européenne des substances chimiques (ECHA) comme outil de prédiction des expositions dans le cadre de la réglementation REACH.

Les tests réalisés dans ce chapitre semblent indiquer la supériorité du modèle **ART** sur les autres modèles empiriques, du fait des fortes corrélations entre niveaux estimés et mesurés et du meilleur potentiel prédictif de ce modèle. ART semble plus polyvalent, permettant des prédictions acceptables pour davantage de polluants et de scénarios d'exposition que les autres modèles testés. Une des forces d'ART est la précision des déterminants relatifs aux types d'activité et la meilleure validation des modalités des variables (Fransman *et al.* 2009). Néanmoins, la méthode par laquelle les différents paramètres d'entrée de l'outil (modèle mécanistique, partie empirique, information contextuelle issue d'une base de données d'exposition) sont pondérés les uns par rapport aux autres n'est pas expliquée. En particulier, la démarche statistique bayésienne appliquée pour intégrer et pondérer les différentes sources d'information n'est pas précisée, permettant difficilement de comprendre le calcul des prédictions d'exposition et les intervalles de confiance qui sont associés à ces estimations. L'intérêt du modèle ART réside néanmoins dans cette approche bayésienne permettant d'utiliser toutes les informations disponibles pour un scénario d'exposition. La possibilité d'inclure ses propres données de métrologie (non testée dans le cadre de notre travail) est également intéressante dans le but de limiter l'incertitude des estimations.

Plus généralement, les différences constatées entre les modèles testés peuvent notamment s'expliquer par les différences d'objectifs qui leur ont été fixés. Les modèles EMKG-Expo-Tool / ECETOC TRA et STOF, considérés comme des modèles de 1<sup>er</sup> niveau (Tier 1), visent avant tout à estimer l'exposition dans le cas raisonnable le plus défavorable pour des conditions d'utilisation spécifiées (ECHA 2008b). Leurs prédictions sont volontairement majorantes dans un but de prévention des risques sanitaires. L'outil ART, considéré comme un outil de 2<sup>ème</sup> niveau (Tier 2), a été développé pour affiner les prédictions dans les situations où la maîtrise du risque ne peut être démontrée au cours du processus de 1<sup>er</sup> niveau ; il vise donc à donner des estimations plus précises des expositions réelles (Schinkel *et al.* 2011) et à mettre à disposition une distribution des concentrations assortie de son incertitude.

Notre travail permet de suggérer :

- en 1<sup>ère</sup> intention l'utilisation:
  - du modèle STOF si l'objectif est une estimation conservatrice et une caractérisation des expositions ne nécessitant pas une grande précision,
  - du modèle ECETOC TRA si l'objectif est d'estimer les concentrations maximales possibles pour un scénario d'exposition défini,
- en 2<sup>ème</sup> intention l'utilisation du modèle ART quand l'objectif est une estimation plus précise des concentrations moyennes attendues.

Une des limites de ces modèles vient du fait que les prédictions de concentration sont valables pour une situation d'exposition donnée (procédé, volatilité de la substance, type d'extraction à la source,...). L'évaluation des risques sanitaires résultant de l'exposition sur la totalité d'un poste de travail, composé de multiples tâches successives aux caractéristiques différentes, implique autant de prédictions par ces modèles que de tâches. La pondération de chaque estimation en fonction de la durée des tâches permet éventuellement une estimation ultérieure de l'exposition journalière, mais cette démarche est lourde. L'outil ART permet d'intégrer jusqu'à 4 tâches successives dans les prédictions mais les profils de multi expositions sont néanmoins difficilement modélisables par ces outils.

Par ailleurs, les modèles les moins avancés (EMKG-Expo-Tool et ECETOC TRA) ne considèrent pas certaines variables pourtant essentielles à l'estimation de l'exposition individuelle, comme la position du travailleur par rapport à la source du polluant (et ses

déplacements éventuels), les débits et profils d'émission des polluants par le procédé ou encore les volumes des locaux dans lesquels les tâches sont réalisées. Les prédictions de concentrations qui en découlent peuvent donc difficilement être très précises en l'absence de prise en compte de ces variables essentielles, à l'origine également d'une incertitude importante.

Les modèles empiriques testés permettent une évaluation des risques sanitaires par comparaison des concentrations prédites aux seuils de toxicité des polluants visés, mais leur manque de précision peut limiter l'interprétation du niveau de risque en raison de cette incertitude importante. D'autres modèles, calibrés non pas sur des bases de données d'exposition (longues et coûteuses à obtenir), mais sur les phénomènes physiques d'émission et de transport des polluants, permettent de caractériser les expositions et d'intégrer des déterminants individuels (position et déplacements des individus) et physiques (mécanismes d'émission et de diffusion des polluants) ; ces modèles seront abordés dans la suite de notre travail.

### ***2.3 Amélioration de la méthode qualitative CHU<sub>1</sub>***

Afin de vérifier la pertinence de certains déterminants utilisés dans les modèles empiriques et d'améliorer la corrélation entre scores d'exposition et expositions, la méthode CHU<sub>1</sub> décrite dans l'article n°1 a été modifiée grâce au retour d'expérience issu de son application dans différents laboratoires grenoblois et dans différents hôpitaux français.

La nouvelle version CHU<sub>2</sub> intègre des cotations différentes pour les déterminants existants ainsi que deux nouveaux déterminants :

- un score de « volatilité » des substances chimiques (tension de vapeur pour les liquides),
- un score de « procédé » (catégorisation des utilisations de produits chimiques par familles).

Les modifications apportées à la version initiale CHU<sub>1</sub> sont détaillées dans le Tableau 14.

méthode CHU <sub>2</sub>		
Variabes	Modalités	Score
Volatilité (Tension de vapeur)	< 0,5 kPa	1
	0,5 – 10 kPa	10
	> 10 kPa	50
Quantités manipulées	< 100 ml / gr	1
	100 – 1000 ml / gr	10
	> 1000 ml / gr	100
Procédé	Evaporation à partir d'un contenant ouvert	1
	Agitation sans transvasement	2
	Transvasement	4
	Pulvérisation	8
Equipements de protection collective	Boite à gants	10 <sup>-3</sup>
	Sorbonne de laboratoire	10 <sup>-2</sup>
	Hotte chimique	5.10 <sup>-2</sup>
	Extraction locale	10 <sup>-1</sup>
	Ventilation générale mécanique ou naturelle	5.10 <sup>-1</sup>
	Pas de ventilation générale	10 <sup>0</sup>

Tableau 14 : Liste et pondération des variables de la méthode qualitative CHU<sub>2</sub> modifiée.

Le score d'exposition modifié devient :

Score d'exposition = Score Volatilité × Score Quantités × Score Procédé × Score Protection collective

Les scores d'exposition calculés à partir de la méthode CHU<sub>2</sub> s'étalent sur une fourchette théorique allant de 10<sup>-3</sup> à 4.10<sup>4</sup> (7 ordres de grandeur) alors que ceux de la méthode initiale CHU<sub>1</sub> s'étaient uniquement de 10<sup>-2</sup> à 9 (environ 3 ordres de grandeur).

Les diagrammes de dispersion et tests de corrélations réalisés sur le même jeu de données de métrologies individuelles sont présentés dans la figure 1 » et le tableau 15.



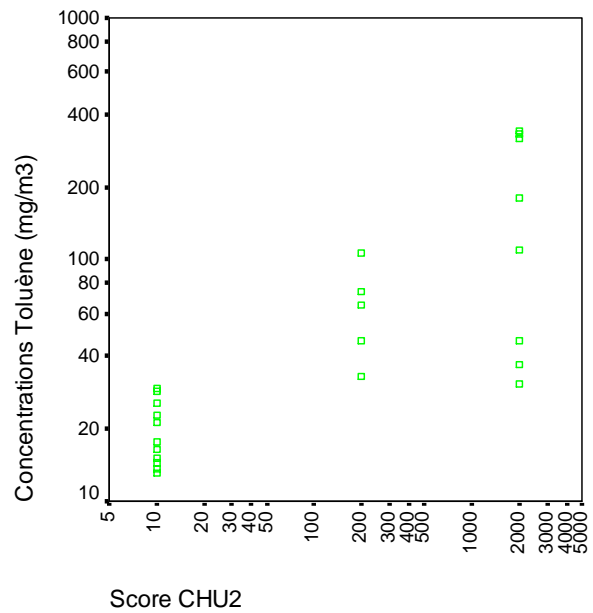
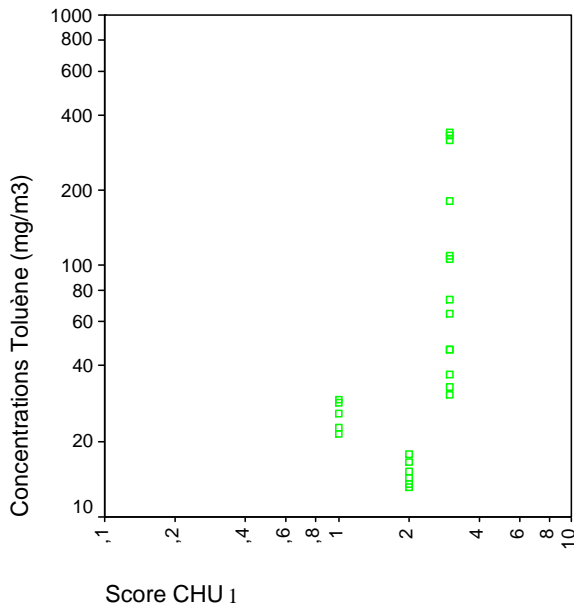
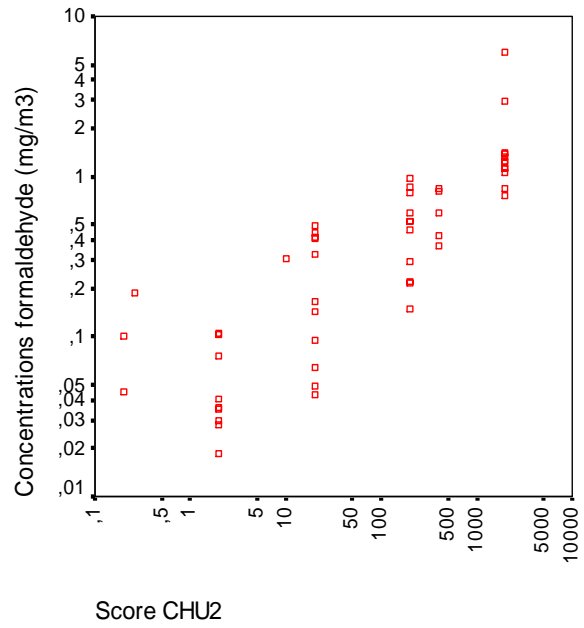
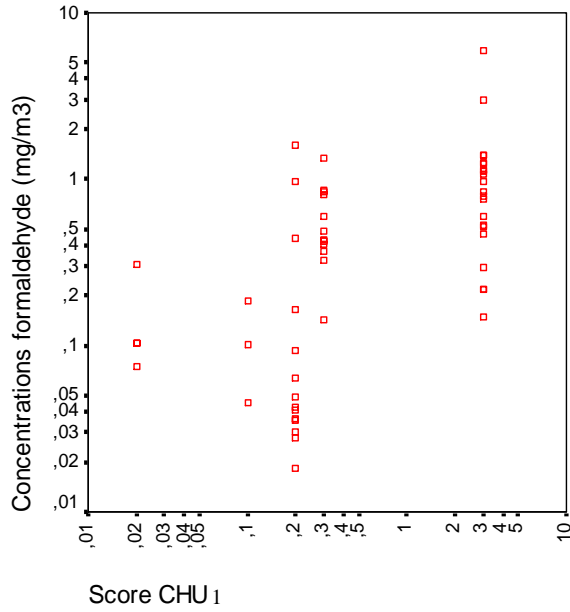


Figure 13 : Diagrammes de dispersion des scores d'exposition obtenus par les méthodes CHU<sub>1</sub> et CHU<sub>2</sub>.

Ces diagrammes montrent une plus faible dispersion des concentrations mesurées pour un même score d'exposition (un ordre de grandeur contre deux dans la méthode initiale), permettant de supposer que le modèle modifié est plus discriminant.

Cette tendance semble valable pour le FA comme pour le TOL, bien que le nombre de scénarios d'exposition soit trop faible pour pouvoir vraiment dans le cas du TOL.

Méthode	Test de corrélation	Paramètres	Corrélations Formaldéhyde	Corrélations Toluène
CHU1	Rho de Spearman	Coefficient de corrélation	<b>0,66</b>	<b>0,83</b>
		p (signification bilatérale)	< 0,01	< 0,01
		n	54	27
CHU2	Rho de Spearman	Coefficient de corrélation	<b>0,87</b>	<b>0,90</b>
		p (signification bilatérale)	< 0,01	< 0,01
		n	54	27

Tableau 15 : Corrélations entre scores d'exposition issus des méthodes qualitatives CHU<sub>1</sub> / CHU<sub>2</sub> et concentrations individuelles mesurées.

Les corrélations obtenues en utilisant ce nouveau score d'exposition sont plus fortes qu'initialement, et sont voisines de celles obtenues avec la méthode STOF. Les variables utilisées et leur pondération semblent plus adaptées aux polluants et situations étudiés mais d'autres comparaisons avec des données d'exposition plus variées seraient nécessaires pour valider ce nouveau score d'exposition. Certains critères comme l'efficacité des équipements de protection collective (EPC) ont une cotation approximative et générale, du fait d'efficacités variables pour un même système en fonction de son entretien et de son utilisation. Des librairies d'efficacité des EPC sont en cours de développement dans certaines études afin de pouvoir affiner ces cotations (Fransman *et al.* 2008).

A la lueur des meilleures corrélations observées, la méthode CHU<sub>2</sub> semble davantage en mesure de discriminer les situations d'exposition et de trier les scénarios d'exposition les uns par rapport aux autres de façon cohérente par rapport aux données de métrologie individuelle. Cette méthode plus performante, bien que devant être validée sur d'autres polluants et pour d'autres activités, semble de nature à fournir des informations plus précises sur les évaluations à approfondir ou sur les situations nécessitant des actions correctrices immédiates. Elle n'en reste pas moins un outil de hiérarchisation des risques et ne saurait prétendre évaluer les risques dans la mesure où les scores d'exposition ne sont pas prédictifs d'un niveau d'exposition individuelle.

Certaines études récentes montrent l'intérêt d'affiner les cotations des paramètres utilisés dans les modèles d'exposition afin de les rendre plus adaptés aux spécificités de certains secteurs d'activité. Mc Donnell *et al.* ont par exemple amélioré un modèle source-récepteur pour l'adapter au secteur de l'industrie pharmaceutique. Pour ce faire, différents

paramètres du modèle initial relatifs à la quantité d'énergie transmise aux substances lors de la tâche, à l'influence du comportement du travailleur pendant la tâche ainsi qu'à l'efficacité des systèmes d'extraction de polluants ont été adaptés aux caractéristiques de ces variables observées en industrie pharmaceutique, conduisant à une amélioration du potentiel prédictif des expositions de ce modèle (McDonnell *et al.* 2011a). Notre travail de développement et de validation progressive d'une méthode qualitative va dans le même sens que ces travaux. Il vise notamment à définir les déterminants de l'exposition les plus pertinents pour un secteur d'activité particulier (laboratoires dans notre cas) en fonction des conditions de manipulation des substances chimiques dans ce secteur, puis à pondérer progressivement les paramètres du modèle sur des jeux croissants de données métrologiques afin de les valider comme outils d'aide à l'évaluation de l'exposition et de hiérarchisation des risques.

## **2.4 Conclusions**

La méthode qualitative CHU<sub>1</sub> développée montre un intérêt dans la hiérarchisation des risques liés à la manipulation des solvants en laboratoire de biologie, malgré une corrélation modérée avec les données métrologiques pour les substances étudiées. La prise en compte de nouveaux déterminants (volatilité des substances et score de procédé) et la pondération différente des scores de protection collective ont permis d'améliorer de façon importante ses performances comme outils de hiérarchisation des expositions. Les variables nécessaires au calcul du score d'exposition de la méthode CHU<sub>2</sub>, bien que plus nombreuses, restent facilement accessibles à partir des fiches de données de sécurité des produits chimiques ou de l'observation des postes de travail. De ce fait, cette méthode qualitative reste à notre avis très facile à utiliser et rapide. Son utilisation pour d'autres scénarios d'exposition et pour d'autres solvants est cependant indispensable pour permettre sa validation.

Les modèles empiriques testés montrent des capacités de prédiction des expositions très variables et une tendance fréquente à la surestimation des concentrations. Même si une surestimation est souvent recherchée (va dans le sens de la prévention), cette caractéristique limite leur intérêt comme outils précis de prédiction des expositions professionnelles. Seul le modèle ART semble en mesure de ne pas trop surestimer les expositions et ses performances sont globalement meilleures que les autres modèles empiriques pour les scénarios et polluants

testés. Ce dernier modèle (ART) nécessite en revanche le recueil et la saisie d'un nombre important de variables, ce qui rend difficile son utilisation systématique en première intention. Il nécessite également à notre avis des compétences minimales en hygiène industrielle ainsi qu'une formation à son utilisation pour permettre des prédictions fiables.



# Article n° 1

*« Développement d'une nouvelle méthode d'évaluation des risques chimiques :  
application dans les laboratoires hospitaliers »*

*Arch Mal Prof Env, 2005;66:326-334.*

## Développement d'une nouvelle méthode d'évaluation des risques chimiques : application dans les laboratoires hospitaliers

R. Persoons<sup>1,2</sup>  
L. Dumas<sup>1,2</sup>  
M. Stoklov<sup>1,2</sup>  
A. Maître<sup>1,2</sup>

1. Équipe de médecine et santé au travail, CHU de Grenoble, RCH, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9

2. Équipe de médecine et santé au travail, EPSP, Laboratoire TIMC (UMR 5525), Faculté de médecine, Domaine de la Merle, 38700 La Tronche.

Tirés à part : A. Maître, adresse ci-dessus.  
E-mail : Anne.Maître@ujf-grenoble.fr

**Mots-clés :**  
Toxicité, évaluation du risque, agent chimique, laboratoire hospitalier.

**Key-words:**  
Toxicity, risk assessment, chemical substance, hospital laboratory.

### Summary

#### Development of a new chemical risk assessment method : application in hospital laboratories

Arch Mal Prof Env 2005; 66: 326-334

##### Aim of the study

Regulations on chemical risks and the need of health prevention led Grenoble hospital to set up a chemical risk assessment process in laboratories.

##### Method

Material Safety Data Sheets (MSDS) are used in order to identify and characterize the dangers of chemical products : an algorithm is then created to prioritize these dangers. An exposure assessment by in situ observations in the laboratories is carried out only for the most dangerous products. Finally risk indexes allow us to determine unacceptable exposure conditions.

##### Results

Nine types of dangers are defined for each chemical : local effects (respiratory, cutaneous, and ocular), systemic effects following respiratory, cutaneous or oral absorption, Carcinogenic-Mutagenic and Reproduction effects (CMR). Every type of danger is then associated to three possible danger levels : little dangerous (level 1), dangerous (level 2), very dangerous (level 3) : CMR products are always classified as level 2 or 3.

An exposure index is calculated for dangerous and very dangerous products (taking into account frequency of use and quantities used) as well as a protection index (for respiratory-oral and ocular absorption routes) ; 11 risk indices are finally calculated, based on dangers, exposure conditions and protective equipments used.

### Résumé

##### Objectif

Le contexte réglementaire concernant les risques chimiques et la nécessité de prévention de leurs effets sur la santé ont conduit le CHU de Grenoble à mettre en place une démarche d'évaluation des risques toxiques professionnels, en s'intéressant dans un premier temps aux laboratoires de biologie.

##### Méthode

Après avoir identifié et caractérisé les dangers à partir des phrases de risques contenues dans les fiches de données de sécurité des produits commerciaux, un algorithme de hiérarchisation des dangers est créé. Seuls les produits les plus dangereux bénéficient d'une évaluation de l'exposition par des observations de terrain. A partir du calcul des indices de risques sont identifiées les situations inacceptables.

##### Résultats

Pour chaque produit manipulé sont définis 9 types de danger : effets locaux respiratoires, cutanés et oculaires, effets systémiques par absorption respiratoire, cutanée ou orale, effets cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques. A chaque classe sont affectés 3 niveaux de danger : peu dangereux, dangereux, très dangereux, les agents CMR étant toujours classés 2 ou 3. Pour les produits dangereux et très dangereux sont calculés un indice d'exposition (fréquence d'utilisation et quantité de produit manipulé) et des indices de protection (respiratoire, cutanée et oculaire), chaque variable ayant 3 niveaux croissants ; 11 indices de risques sont calculés à partir du danger, de l'exposition et de la protection.

##### Conclusion

L'intérêt du calcul d'indices de risques réside dans sa possible automatisation. Bien que cette méthode



### Conclusion

The interest of risk indices lies in their possible automation. Although this methodology requires an important work to collect toxicological data, precise conclusions can be set in terms of corrective actions needed.

nécessite un travail important de recueil des données, elle apporte des éléments précis quant aux programmes d'action.

**B**ien que l'évaluation des risques sanitaires professionnels fasse partie des obligations de l'employeur depuis 1991, deux textes sont venus renforcer la réglementation en 2001 : le premier, le décret n°2001-97, élargit aux substances mutagènes et reprotoxiques les obligations de l'employeur déjà applicables pour les substances cancérigènes. Le deuxième, le décret n°2001-1016, impose aux chefs d'entreprise la rédaction d'un document unique faisant la synthèse de l'évaluation des risques professionnels menée dans leur établissement. Cette démarche *a priori* faisant appel à de multiples compétences est un réel progrès dans le domaine de la prévention des risques, car elle est conduite avant la survenue d'incident ou d'accident. A partir de l'inventaire des situations à risques, les acteurs de prévention peuvent élaborer ensemble un programme d'actions pour les années à venir visant à prévenir ces risques.

Mais nombreuses sont encore aujourd'hui les entreprises qui éprouvent des difficultés méthodologiques dans la conduite de cette évaluation et dans la rédaction du document unique. Les moyens mis en œuvre pour répondre à la réglementation varient d'un établissement hospitalier à l'autre : mise en place de groupes de travail spécifiques pour chaque risque identifié, réalisation de l'évaluation des risques par une entreprise extérieure, prise en charge de l'évaluation par le service hygiène ou par le service de médecine et santé au travail...

Si des efforts ont été faits ces dernières années dans les établissements hospitaliers pour évaluer et diminuer les risques liés aux rayonnements ionisants, aux agents biologiques et aux troubles musculo-squelettiques, peu de travaux sont conduits quant à l'évaluation des risques toxiques, qui restent trop souvent méconnus et largement sous-estimés. Les services, où le risque de survenue d'accidents ou de pathologies chroniques liés à l'exposition à des produits chimiques existe sont nombreux : laboratoires de biologie médicale mais aussi blocs opératoires, stérilisation, services généraux et même services de soins. Du fait du grand nombre de produits chimiques manipulés dans les laboratoires et de la diversité des effets encourus par le personnel, l'évaluation des risques dans ce secteur est complexe.

Certaines méthodes d'évaluation des risques, comme celle du groupe Rhodia, la méthode INRS ou la méthode de l'Union des industries chimiques (UIC), sont largement utilisées dans divers secteurs industriels (1). Celles-ci sont générales et supposées applicables dans tout secteur d'activité, mais de ce fait elles ne prennent pas en compte les spécificités de la biologie hospitalière (procédés particuliers de traitement de l'échantillon et d'analyse biologique, multi-expositions à de petites quantités). Très souvent développées par des services d'hygiène et de sécurité, elles n'intègrent pas assez les connaissances des effets toxiques et les conséquences qui découlent de l'exposition pour le suivi médical des opérateurs. De plus, cette évaluation est nécessaire pour la rédaction en fin d'activité de l'attestation d'exposition à des substances notamment cancérigènes permettant ainsi au salarié de bénéficier d'une surveillance médicale post-professionnelle adaptée aux risques encourus.

Afin de prévenir au mieux les risques professionnels du personnel des établissements de soins, le but de ce travail est de développer une nouvelle méthode d'évaluation des risques chimiques (ERC) qui soit adaptée aux spécificités des laboratoires de biologie. Elle doit permettre le recensement des produits chimiques dangereux, l'identification des situations à risques et la hiérarchisation des priorités d'action de prévention à mettre en place. Après validation de cette méthode par son application dans les laboratoires de plusieurs centres hospitaliers universitaires, elle pourra être largement diffusée à l'ensemble des établissements hospitaliers, mais aussi aux laboratoires privés d'analyses biomédicales.

## Matériels et méthodes

Après étude bibliographique des principales méthodes d'ERC utilisées dans différents secteurs industriels, une méthode semi-quantitative basée sur le calcul d'indices de risque est développée. Elle comporte trois étapes :



## Identification, caractérisation et hiérarchisation des dangers

A partir des fiches de données de sécurité (FDS) de chaque produit commercial, obtenues à partir des sites internet des fournisseurs ou demandées par courrier, sont extraites les phrases de risques (phrases en R) qui permettent la caractérisation des dangers physico-chimiques, environnementaux et toxicologiques.

Concernant les dangers toxicologiques, chaque produit est classé à partir des phrases en R selon un algorithme de danger à 2 entrées : le type et le niveau de danger. Chaque classe doit permettre de caractériser le type d'effet sur la santé en individualisant les effets locaux, les effets systémiques non CMR (cancérogène, mutagène, reprotoxique) et les effets CMR. L'identification des voies de pénétration des produits dans l'organisme est précisée lorsque cela est possible. Pour chaque type de danger, sont définis des niveaux croissants de toxicité.

Pour les dangers physico-chimiques et environnementaux, sont classés comme dangereux tous les produits qui comportent au moins une phrase en R stipulant ce type de danger, mais aucune hiérarchisation en niveaux croissants n'est réalisée dans ce cas.

## Évaluation de l'exposition du personnel

Pour les activités professionnelles impliquant la manipulation d'un ou plusieurs produits dangereux, sont conduites des observations de terrain. Les critères d'évaluation de l'exposition sélectionnés doivent prendre en compte deux types de variables : l'intensité de

l'exposition et l'efficacité des moyens de protection en fonction des différentes voies d'absorption des produits.

## Calcul des indices de risques

Pour chaque type de danger est calculé un indice de risque prenant en compte tant le niveau de danger du produit que l'intensité de l'exposition et l'efficacité des moyens de protection en rapport avec la voie d'absorption du produit. A partir de ces indices de risques, doivent pouvoir être définis trois niveaux de risque : niveau de risque acceptable, niveau intermédiaire d'acceptation du risque sous réserve de précautions appropriées, niveau de risque inacceptable. Pour ce dernier niveau, des propositions précises d'amélioration de la prévention sont à faire en priorité afin de diminuer les risques sanitaires des sujets exposés.

## Résultats

Le développement de la méthode semi-quantitative de calcul d'indices de risque passe par trois étapes successives :

### Identification, caractérisation et hiérarchisation des dangers

L'algorithme des dangers toxicologiques présenté dans le *tableau 1* est défini à partir des phrases en R des FDS. Il permet de classer les produits en fonction de leurs

**Tableau 1 : Algorithme des dangers toxicologiques définis à partir des phrases en R.**

Types de danger	Classe	Niveau 1	Niveau 2	Niveau 3
<b>Effet local</b>				
Respiratoire	Lresp		R34 R37	R35
Cutané	Lcut	R38 R66	R34	R35
Oculaire	Loc	R36	R34	R35 R41
<b>Effet systémique non CMR</b>				
Par absorption respiratoire	Sresp	R20 R67	R23 R29 R31	R26 R32 R33 R39 R42 R48
Par absorption cutanée	Scut	R21	R24 R43	R27 R33 R39 R48
Par absorption orale	Soral	R22 R65	R25	R28 R33 R39 R48
<b>Effet CMR</b>				
Cancérogène	C		R40	R45 R49
Mutagène	M		R68	R46
Reprotoxique	R		R62 R63 R64	R60 R61



effets sur la santé, de leurs voies de pénétration dans l'organisme, mais aussi en fonction de la gravité de ces effets. Cet algorithme comporte ainsi 2 entrées :

- 9 types de danger : effet local respiratoire (Lresp), cutané (Lcut) ou oculaire (Loc), effet systémique non CMR par voie d'absorption respiratoire (Sresp), cutanée (Scut) ou orale (Soral) et effet cancérigène (C), mutagène (M) et reprotoxique (R).

- 3 niveaux de danger : peu dangereux (niveau 1), dangereux (niveau 2), très dangereux (niveau 3). Les produits CMR certains ou probables (catégories 1 et 2 de l'Union européenne (UE)) sont tous classés en niveau 3, les CMR possibles (catégorie 3 de l'UE) étant classés en niveau 2. Les produits ne comportant aucune phrase en R sont classés implicitement en niveau 0 c'est-à-dire sans danger.

Pour les phrases en R concernant les effets locaux ou systémiques sans précision de la voie d'absorption, celles-ci sont incluses dans les 3 types de danger. Pour les CMR, les effets sont considérés comme pouvant être entraînés tant par une absorption respiratoire que cutanée.

Pour chaque type de danger est calculé un indice de danger (ID) qui servira au calcul des indices de risque. Cet indice de danger est égal au niveau de danger porté à la puissance de 10 selon la formule suivante :  $ID = 10^{(\text{niveau du danger})}$ . A chaque produit sont donc associés 9 indices de danger : IDLresp, IDLcut, IDLoc, IDSresp, IDScut, IDSoral, IDC, IDM, IDR.

Le niveau global de danger d'un produit retenu pour la suite de l'ERC correspond au niveau maximal des 9 types de danger toxicologique. Par exemple le persulfate d'ammonium à 10 % qui comporte les phrases R8, R22, R36/37/38, R42/43 est classé Lresp2, Lcut1, Loc1, Sresp3, Scut2, Soral1, C0, M0, R0. Son niveau global de danger est 3.

Pour les dangers physico-chimiques (feu, explosion, incompatibilité) ou environnementaux, les produits sont classés dangereux dès lors qu'ils comportent au moins une phrase en R et non dangereux s'ils n'en possèdent pas. Aucune évaluation d'exposition ni calcul d'indices de risques ne sont réalisés pour ces produits par notre équipe. La liste de ces produits avec leurs phrases en R sont directement transmises au Service sécurité incendie.

### Évaluation de l'exposition du personnel

Seules les activités où le personnel est en contact avec au moins un produit dangereux (niveau global de danger supérieur ou égal à 2) font l'objet d'une observation de terrain et d'une estimation précise d'exposition. Pour chaque dosage sont étudiées les étapes de prépa-

ration des réactifs et des étalons, de traitement puis d'analyse des échantillons et d'élimination des déchets. Pour chaque étape, l'évaluation de l'exposition aux produits dangereux retenus est faite en fonction de l'intensité de l'exposition (caractérisée par deux variables : fréquence de l'activité et quantité de produit utilisé) et de l'efficacité des moyens de protection. A chaque variable sont associés 3 niveaux croissants variant de 1 à 3 (*tableau II*).

Un indice d'exposition (IE) est calculé à partir des niveaux de fréquence et de quantité avec  $IE = 0,1 \times \text{niveau de fréquence} \times \text{niveau de la quantité}$ . Si le calcul donne la valeur 0,9, l'IE est considéré comme égal à 1. De ce fait, l'indice d'exposition varie entre 0,1 (exposition très faible) et 1 (exposition maximale).

Un indice de protection (IP) est calculé pour chaque moyen de protection en portant les niveaux de l'efficacité des moyens de protection à la puissance de 10 selon la formule suivante :  $IP = 10^{-(\text{niveau de protection}-1)}$ . Trois indices de protection sont ainsi calculés : IPresp, IPcut, IPoc.

### Estimation des risques encourus

Pour chaque étape d'un dosage sont calculés des indices de risques (IR) tenant compte des indices de dangers (IDLresp, IDLcut, IDLoc, IDSresp, IDScut, IDSoral, IDC, IDM, IDR), de l'indice d'exposition (IE) et des indices de protection correspondant aux voies d'absorption (IPresp, IPcut, IPoc). La formule générale est :  $IR = ID \times IE \times IP$  et les détails des formules en fonction des effets étudiés et des voies potentielles d'exposition sont décrits dans le *tableau III*. Pour les effets systémiques non CMR survenant après absorption orale, aucun IR n'est calculé car cette voie d'absorption n'est pas retrouvée classiquement en milieu professionnel. Pour les produits CMR, 2 indices de risque sont calculés par type d'effet en fonction de la voie d'absorption qui est respiratoire et/ou cutanée. Au total, 11 indices de risque sont calculés dont les valeurs varient entre 0,01 (risque minimal) et 1 000 (risque maximal).

Les risques sont classés selon 3 niveaux de priorité :

- niveau de risque acceptable si  $IR < 4$  ;
- niveau de risque intermédiaire (acceptable sous réserve de précautions appropriées) si  $4 \leq IR < 40$  ;
- niveau de risque inacceptable nécessitant des actions correctives si  $IR \geq 40$ .

Ainsi, pour chaque étape du dosage (préparation des réactifs et des étalons, traitement de l'échantillon, analyse, traitement des déchets), sont identifiées les situations présentant un risque inacceptable ainsi que les solutions nécessaires à l'amélioration de la prévention : par exemple, travail sous sorbonne pendant la prépara-



**Tableau II** : Variables caractérisant l'intensité de l'exposition et l'efficacité des moyens de protection.

Intensité d'exposition		
Type de variable	Niveau	Signification
Fréquence	1	Moins d'une fois par semaine
	2	Une ou plusieurs fois par semaine
	3	Une ou plusieurs fois par jour
Quantité	1	Moins de 10 mL ou 10 g
	2	Entre 10 et 100 mL ou entre 10 et 100 g
	3	Plus de 100 mL ou 100 g
Efficacité des moyens de protection		
Type de variable	Niveau	Signification
Protection respiratoire	1	Climatisation ou ventilation générale
	2	Sorbonne non conforme aux normes
	2	Sorbonne conforme mal utilisée
	2	Aspiration à la source
	3	Sorbonne conforme bien utilisée
Protection cutanée	1	Pas de gants
	2	Crème barrière ou gants mal adaptés
	3	Gants adaptés
Protection oculaire	1	Pas de protection
	2	Vitre de sorbonne baissée
	3	Lunettes de sécurité

tion des solutions étalons (manipulation de bromure d'éthidium) ou port de gants pendant le traitement des échantillons (ajustement du pH avec de la soude).

## Discussion

De nombreuses informations peuvent servir à la caractérisation des dangers des produits chimiques. Les diffé-

rents types et niveaux de danger sont définis dans notre méthode à partir des phrases en R comme c'est le cas également dans les méthodes proposées par le groupe Rhodia, l'INRS et l'UIC (1, 2). Ces informations sont effectivement les plus facilement disponibles en médecine du travail. En effet, les fiches de données de sécurité sont une obligation réglementaire et sont mises à disposition du chef d'établissement. Bien que leur contenu, qui est sous la responsabilité du fabricant, impor-

**Tableau III** : Formule de calcul des indices de risques de survenue d'un type d'effet.

Type d'effet	Indice de Risque	Formule de calcul
Effet local respiratoire	IRLresp	IDLresp x IE x IPresp
Effet local cutané	IRLcut	IDLcut x IE x IPcut
Effet local oculaire	IRLoc	IDLoc x IE x IPoc
Effet systémique par absorption respiratoire	IRSresp	IDSresp x IE x IPresp
Effet systémique par absorption cutanée	IRScut	IDScut x IE x IPcut
Effet cancérigène par absorption respiratoire	IRCresp	IDC x IE x IPresp
Effet cancérigène par absorption cutanée	IRCut	IDC x IE x IPcut
Effet mutagène par absorption respiratoire	IRMresp	IDM x IE x IPresp
Effet mutagène par absorption cutanée	IRMcut	IDM x IE x IPcut
Effet reprotoxique par absorption respiratoire	IRRresp	IDR x IE x IPresp
Effet reprotoxique par absorption cutanée	IRRCut	IDR x IE x IPcut



tateur ou vendeur du produit, puisse parfois être critiquable, elles sont de mieux en mieux rédigées du fait d'une réglementation de plus en plus précise (*arrêté du 9 novembre 04* fixant les modalités d'élaboration et de transmission des FDS, *directive 2001/58/CE*) (3). Le nouveau dispositif pour la gestion des substances chimiques REACH, actuellement débattu au niveau du Conseil Européen, va également dans le sens d'une amélioration du contenu des FDS (4).

Les démarches Rhodia et INRS utilisent également les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) pour une estimation plus fine des niveaux de toxicité (1). Mais ces valeurs, qui ne permettent en rien de caractériser les dangers, ne sont intéressantes que pour les produits qui entraînent des effets broncho-pulmonaires ou qui sont absorbés par voie respiratoire. Dans les activités professionnelles, et notamment dans les laboratoires de biologie médicale, les effets cutanés par contact direct avec des produits (détergents, acides, bases) et les effets systémiques après absorption cutanée (solvants) sont tout aussi importants que les effets respiratoires (5). De plus les VLEP sont réévaluées périodiquement à la baisse et ne sont pas toutes les mêmes d'un pays à un autre. Pour toutes ces raisons, elles ne sont pas prises en compte dans notre méthode. Alors que la méthode de l'UIC classe tant les dangers toxicologiques que physico-chimiques (incendie, explosion, réactivité chimique) et environnementaux, notre méthode n'est actuellement finalisée que pour les effets toxiques, du fait des compétences de l'équipe. Chaque type de danger regroupe par niveau de danger une ou plusieurs des 34 phrases en R caractérisant les dangers toxicologiques permettant de définir avec précision tous les dangers potentiels d'un produit. A ces 34 phrases sont ajoutées les phrases R31 et R32 comme dans les autres méthodes, bien qu'elles correspondent à un danger physico-chimique, car les gaz émis peuvent entraîner des effets systémiques. Ces 2 phrases sont incluses dans le type de danger : effets systémiques après absorption respiratoire.

L'originalité de notre algorithme des dangers est de permettre facilement la différenciation des effets toxiques (locaux, systémiques et CMR) tout en précisant, quand les phrases en R le permettent, la voie d'absorption du produit. Cette précision est d'autant plus intéressante que nous tenons compte dans le calcul de l'indice de risque de l'efficacité du moyen de protection utilisé en rapport avec la zone de contact ou d'absorption (sorbonnes / poumon, gants / peau, lunettes / œil). La seule autre méthode qui prend en compte les voies de pénétration du produit dans l'organisme dans la caractérisation des dangers est la méthode de B. Martel, mais le

grand nombre de critères utilisés pour caractériser l'exposition rend cette méthode d'application difficile (2). Dans toutes les autres méthodes, la hiérarchisation des dangers se fait de façon globale, sans identifier les différents types de danger, ni les voies d'absorption.

Au niveau des effets locaux, seules sont incluses dans notre méthode les phrases en R qui font référence à des effets locaux : dessèchements, gerçures, irritation allant jusqu'à la brûlure. Les phrases R42 et R43, faisant référence à une sensibilisation et donc à une réaction générale de l'organisme responsable d'asthme ou de dermatose, sont incluses dans les effets systémiques. Si l'on compare avec les autres méthodes les niveaux de danger que nous avons attribués aux effets locaux, ces niveaux sont relativement similaires, avec deux différences pour le classement des phrases R37 et R41. Nous avons considéré que l'irritation des voies respiratoires était plus grave que l'irritation cutanée et oculaire et que ce danger nécessitait une évaluation de l'exposition, ce qui explique son classement en niveau 2 de danger. Cette position, qui est celle retenue par la plupart des méthodes, n'est pas celle de l'INRS, qui classe au même niveau les phrases R36, R37 et R38 (niveau 2 sur 5 niveaux) (1). La classification de la R41 en niveau maximal de danger comme la R35 s'explique par la gravité de l'effet. Ce choix est le même que celui de l'INRS et de B. Martel, alors que l'UIC classe la R41 en niveau 3 et la R35 en niveau 4 (sur 5 niveaux) (1, 2). Pour les effets systémiques, la même différence est retrouvée avec l'INRS qui considère comme B. Martel que la gravité des effets sensibilisants (R42 et R43) est la même quel que soit l'organe atteint, à la différence des méthodes Rhodia et UIC. Pour la phrase R33 qui désigne des effets cumulatifs survenant lors d'exposition prolongée, nous lui avons attribué un niveau de danger maximal au sein de la classe des effets systémiques. La même position est adoptée par l'INRS et l'UIC mais pas par Rhodia et B. Martel (1, 2, 6).

Concernant les CMR, toutes les méthodes ne distinguent pas les produits ayant une réglementation particulière (catégories 1 et 2 de l'UE). Alors que la première version de la méthode INRS regroupait dans la classe de danger maximal toutes les phrases de risque d'effet CMR (catégories 1, 2 et 3 de l'UE), sa nouvelle version pallie ce manque (1, 6). Il est en effet indispensable d'identifier précisément les sujets exposés à des agents CMR afin qu'ils puissent bénéficier, comme le demande la réglementation, d'une surveillance annuelle des expositions et d'un suivi périodique post-exposition (7).

S'agissant de l'évaluation de l'exposition, il nous paraît indispensable de conduire des observations de terrain. Bien que celles-ci imposent une lourde charge de tra-



vail, elles présentent de nombreux avantages : rencontre des opérateurs permettant une information quant aux dangers et aux moyens de s'en protéger, visite des locaux permettant d'identifier les défauts d'organisation des pratiques professionnelles et les problèmes techniques de signalisation et de protection, visualisation des activités et appréciation de la fiabilité de la méthode. En effet la mise en place d'une méthode d'évaluation des risques débordent largement l'aspect méthodologique discuté ici et permet la mise en place d'une démarche pluridisciplinaire riche en enseignement quant à l'amélioration de la prévention.

À côté des dangers liés aux substances manipulées, le risque de survenue d'effets dépend tant de l'intensité de l'exposition que de l'efficacité des moyens de protection. Pour estimer l'intensité de l'exposition, nous avons classé en 3 classes la fréquence de l'activité et la quantité de produit manipulé, qui sont des éléments précis et simples à recueillir. Ces 2 variables sont également souvent utilisées dans les autres méthodes, avec un nombre de niveaux variables (méthode d'évaluation du COSHH – HSE, méthode UIC, 1, 8, 2). La durée de la tâche leur est parfois préférée, comme le préconise la démarche Rhodia, mais ce facteur n'est pas discriminant dans les laboratoires. Les trois classes de quantité de produit manipulé ont été définies à partir du type de matériel utilisé par les techniciens : pipettes pour les petites quantités (< 10 mL), erlens/béchers/éprouvettes pour les quantités moyennes (10-100 mL), bouteilles ou bidons pour les quantités importantes (> 100 mL).

Bien que les propriétés physico-chimiques des produits (volatilité, point d'ébullition) puissent influencer l'intensité de l'exposition et soient de ce fait utilisées par le groupe Rhodia et l'INRS, plusieurs raisons nous ont conduits à négliger ces facteurs : difficultés méthodologiques pour les inclure dans le calcul des indices d'exposition, faibles quantités de produits utilisées et absence quasi systématique de procédés particuliers tels que le chauffage ou la synthèse chimique (6).

La méthode OHB de Rhodia est la seule à intégrer précisément la concentration dans l'estimation de l'exposition. Dans notre méthode, la concentration est intégrée dans le danger du produit et non dans l'exposition. En effet, si un produit commercial X est dilué à 80 %, il est considéré comme un nouveau produit appelé X 20 % auquel nous attribuons de nouvelles phrases en R en respectant les règles de l'étiquetage : par exemple, à l'acide chlorhydrique 20% sont attribuées les phrases R36/37/38.

Du fait de la prise en compte dans notre méthode des voies d'absorption parmi les classes de danger, l'étude

de l'efficacité des moyens de protection (respiratoire, cutanée et oculaire) en fonction de ces voies d'absorption nous paraît indispensable. Trop souvent seule la protection respiratoire est prise en considération (cas de la méthode UIC), ce qui est tout à fait insuffisant, notamment dans les laboratoires d'analyse, où le contact direct des mains avec les produits est une situation potentiellement très fréquente. Ce risque par voie respiratoire est généralement appréhendé à partir des critères de protection collective et de volatilité, éventuellement complétés par la durée d'exposition et le type de procédé (Rhodia, UIC, INRS, outil OPER@ pour la première évaluation du risque chimique édité par la CRAM Bourgogne et Franche-Comté (6)). Les méthodes Rhodia et INRS ont néanmoins récemment inclus le calcul d'indices de risque par voie cutanée, mais les variables d'exposition sont différentes : dilution, dispersion des produits, surface de contact cutané et intensité de pénétration (6). Par contre, ces méthodes ne prennent pas en compte les moyens de protection individuelle utilisés (gants) dans le calcul des indices de risque, constituant une différence importante avec notre démarche. Les équipements de protection individuelle ne sont qu'adaptés en fonction des indices de risque calculés mais ne font pas partie des critères d'estimation de l'exposition. Enfin, un indice de protection oculaire a également été créé dans notre méthode, comme dans celle de B. Martel, du fait du risque non négligeable de projection de produits chimiques dans les yeux (2).

Les critères d'exposition et de protection que nous utilisons vont dans le sens de la méthodologie d'évaluation des risques préconisée par le décret du 23 décembre 2003, de par la prise en compte de la nature, du degré et des conditions d'exposition du personnel aux produits chimiques.

Pour le calcul des indices de risques, nous sommes en accord avec B. Martel où le risque évolue selon une fonction puissance et non selon une fonction géométrique (2). Afin de respecter cette règle, la formule des indices de danger suit dans notre méthode une fonction exponentielle, comme celle des indices de protection. La cotation exponentielle permet de représenter plus fidèlement le niveau de protection réel de l'opérateur et est également utilisée par d'autres auteurs (2, 6). En outre, la prépondérance des indices de danger (de 1 à 1 000) sur les indices de protection (de 0,01 à 1) permet de respecter la règle de prédominance du danger par rapport à l'exposition dans l'expression du niveau de risque (2). Par contre l'indice d'exposition est coté selon une progression géométrique comme dans la plupart des méthodes qui intègrent ces variables (méthode Rhodia, 2, 6). Ces formules ont été validées par les



expertises de terrain que avons conduites dans différentes situations à risques.

Les conclusions de l'évaluation des risques respectent les recommandations de la *Directive européenne 93/67/CEE* en distinguant trois situations possibles : risque acceptable si la substance ne pose pas de problème dans les conditions d'utilisation observées, risque intermédiaire ou à évaluer si la substance pose un problème ou si des renseignements complémentaires sont nécessaires, et risque inacceptable si la substance pose un problème et que des améliorations de prévention doivent être immédiatement faites.

L'importance de l'évaluation réside plus dans la hiérarchisation des risques que dans la définition de seuils d'acceptabilité des risques, lesquels sont toujours critiquables et soumis à appréciation.

La distinction des risques par types d'effets et voies d'absorption permet de repérer avec précision la nature et l'intensité de ceux-ci, et surtout d'orienter rapidement le préventeur vers les solutions d'amélioration qui s'imposent pour diminuer les risques sanitaires. L'identification des situations les plus dangereuses et la proposition d'actions correctives sont les premières étapes de la démarche, le suivi des actions d'amélioration et les ré-évaluations périodiques constituant un objectif à moyen terme.

Le choix d'utiliser une méthode d'évaluation semi-quantitative est une nécessité pour hiérarchiser les risques le plus précisément possible. Elle constitue l'étape préliminaire à la mise en place d'une évaluation quantitative des expositions par des mesurages atmosphériques ou/et une surveillance biologique. En effet, bien qu'étant plus précise, l'évaluation quantitative des expositions ne peut pas être utilisée en première intention, car elle répond à une méthodologie impliquant un coût humain et financier non négligeable. Le grand nombre de produits chimiques manipulés dans les laboratoires de biologie impose la mise en place dans un premier temps de cette approche semi-quantitative qui pourra être complétée par des mesurages annuels pour les produits CMR ou pour préciser l'acceptabilité du risque.

De plus, l'intérêt du calcul d'indices de risque réside dans sa possible automatisation une fois les critères précisément définis. Un logiciel de saisie des niveaux des différentes variables et de calcul automatique des indices est en cours d'élaboration afin d'assurer la pérennité de cette action, qui nécessite un travail important de recueil des données.

Enfin, la précision des éléments recueillis nous permet d'initier de nombreux programmes de prévention : amélioration de l'efficacité de la ventilation des sorbonnes avec suivi périodique de la ventilation,

réflexion quant aux appels d'offre des gants de laboratoire ou d'élimination des déchets. D'autres auteurs soulignent également la nécessité d'une évaluation détaillée des risques afin de s'adapter aux nombreux facteurs de variation dans l'organisation du travail en laboratoire : variabilité des manipulations (durée, types de protocole, lieux, conditions, charges et méthodes de travail) et importance du facteur individuel (expérience du manipulateur et perception des risques) (9).

A la différence des démarches Rhodia, INRS et UIC appliquées depuis plusieurs années dans divers secteurs d'activité, cette méthodologie manque encore de recul. Seule son application dans plusieurs laboratoires du CHU de Grenoble mais aussi dans d'autres hôpitaux, permettra de s'assurer de sa cohérence et de sa compréhensibilité par tous (1).

## Conclusion

L'évaluation des risques chimiques en laboratoire de biologie est complexe du fait du très grand nombre et de la diversité des produits manipulés. Pourtant la nécessité de conduire une évaluation des risques sanitaires s'impose, du fait notamment de la présence de produits CMR. L'absence de méthode prenant en compte précisément tant les effets toxiques que les voies d'absorption des produits nous a conduits à développer une nouvelle méthodologie adaptée en priorité aux laboratoires biomédicaux. Cette méthode semi-quantitative de calcul d'indices de risques présente l'avantage de hiérarchiser les situations à risque, et surtout d'apporter des éléments précis de réponse quant aux améliorations à mettre en place afin de diminuer les risques sanitaires. De plus, l'intérêt du calcul d'indices de risques réside dans leur possible automatisation une fois les critères précisément définis. Après validation dans les laboratoires de plusieurs centres hospitaliers, cette méthode sera mise à disposition de l'ensemble des médecins du travail ayant en charge le suivi des laboratoires d'analyses médicales, puis elle sera adaptée à d'autres secteurs professionnels.

## Références

1. Vincent R, Bonthoux F, Lamoise C. INRS. Évaluation du risque chimique. Hiérarchisation des « risques potentiels ». *Cahiers de notes documentaires 2000* : 178 : 29-34.
2. Martel B. Guide du risque chimique identification, évaluation, maîtrise. 3<sup>ème</sup> édition, Paris, Dunod, 2002, 387 p.
3. AFNOR. NF ISO 11014-1. Fiches de données de sécurité pour les produits chimiques. Paris, AFNOR, 1994, 16 p.

4. Vindimian E. Le nouveau dispositif européen de gestion des substances chimiques. *Environnement, Risques et Santé* 2004 : 3 : 205-208. [Editorial].
5. Weaver VM, McDiamid MA, Guidera JA, Humphrey FE, Schaefer JA. Occupational chemical exposures in an academic medical center. *J Occup Med* 1993 : 35 : 701-706.
6. Vincent R, Bonthoux F, Mallet G, Iparraguirre JF, Rio S, CNPP. Méthodologie d'évaluation simplifiée du risque chimique : un outil d'aide à la décision. *Cahiers de notes documentaires* 2004 : 195 : 7-30.
7. Jacquet F, Gripon P. Surveillance post-exposition et post-professionnelle aux agents et aux procédés cancérogènes. Paris, Docis, 2004, 76 p.
8. Mäkinen M, Hämäläinen M, Forsman K, Liesivuori J. Chemical exposure and risk assessment at workplaces. Modeling approach. *Appl Occup Environ Hyg* 2002 : 17 : 744-749.
9. Lefebvre V, Gimenez G, Brochard P. Risque chimique dans les laboratoires de biologie moléculaire. *Documents pour le médecin du travail* 2001 : 85 : 3-31.

## Article n° 2

*« Outils d'aide à l'évaluation des risques chimiques en établissement de santé :  
retour d'expériences d'un réseau inter-CHU »  
Arch Mal Prof Env 2009;70:3-12.*



Reçu le :  
15 septembre 2008  
Accepté le :  
20 octobre 2008

## Outils d'aide à l'évaluation des risques chimiques en établissement de santé : retour d'expériences d'un réseau inter-CHU

Tools for chemical risk assessment in hospitals: Experience of a French network in university hospitals

R. Persoons<sup>1\*,2</sup>, A. Maitre<sup>1,2</sup>, B. Sawicki<sup>3</sup>, D. Dumont<sup>4</sup>, M.-A. Denis<sup>5</sup>,  
A. Karinthe-Doyon<sup>6</sup>, S. Touche<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Département de médecine et santé au travail, pôle de santé publique, CHU de Grenoble, RCH, BP 217, 38043 Grenoble cedex 9, France

<sup>2</sup> Équipe environnement et prédiction de la santé des populations, laboratoire TIMC, UMR CNRS 5525, université Joseph-Fourier, domaine de la Merci, 38706 La Tronche cedex, France

<sup>3</sup> Service de santé au travail du personnel hospitalier, centre de pathologies professionnelles et environnementales, CHU de Brest, 5, avenue Foch, 29609 Brest cedex, France


<sup>4</sup> Équipe de médecine et santé au travail, hôpital du Cluzeau, CHU de Limoges, 87042 Limoges cedex, France

<sup>5</sup> Service de médecine et santé au travail, groupement hospitalier Est, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron cedex, France

<sup>6</sup> Équipe de médecine et santé au travail, hôpital Edouard-Herriot, bâtiment 13, place d'Arsonval, 69003 Lyon, France

<sup>7</sup> Équipe de médecine et santé au travail des personnels, hôpital Maison-Blanche, CHU de Reims, 51092 Reims cedex, France

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

### Summary

**Purpose of the study.** Chemical risk assessment in healthcare facilities is complex and faces various legislations. The aim of this study is to validate chemical risk assessment guides and methods appropriate to hospitals.

**Method.** Within a national occupational health medicine network, a chemical risk assessment method is set up thanks to its use in five hospital hematology laboratories. A dedicated software is also tested to share assessment data between hospitals.

**Results.** The assessment method, based on chemical risk scales depending on health effects and absorption pathways, is validated in laboratory field. The study performed in hematology laboratories helps the characterization of chemical toxicity and activities at risk, which appear limited due to the low amounts of chemicals handled and the frequent automation of analyses. Toxicity data sheets are created for every dangerous chemical identified in this study, including legislative, technical as well as sanitary information helpful for chemical users. The software users can fill in chemicals' toxicity, occupational exposures and risk assessments. A chemical risk-training course is also created in order to improve the general knowledge of hospital employees.

### Résumé

**Objectif.** L'évaluation des risques chimiques professionnels en établissement de santé est complexe et doit répondre à de nombreuses obligations réglementaires. L'objectif de ce travail est de valider des guides et méthodes d'aide à l'évaluation des risques chimiques qui soient adaptés aux spécificités des établissements de santé.

**Méthode.** Au sein du réseau national hospitalo-universitaire de médecine du travail, la méthode d'évaluation des risques chimiques développée est validée par son application simultanée dans les laboratoires d'hématologie de cinq CHU. Un logiciel d'aide à l'évaluation des risques est également testé et utilisé comme outil d'échanges de données entre établissements.

**Résultats.** La méthode d'évaluation, basée sur la hiérarchisation des risques chimiques par types d'effet et voies d'entrée dans l'organisme, est validée dans le secteur des laboratoires. L'étude menée en laboratoires d'hématologie permet la caractérisation des produits dangereux et des situations de travail à risque, lesquelles sont relativement limitées eu égard aux faibles quantités manipulées et à l'automatisation de nombreuses analyses. Les principaux produits dangereux identifiés font l'objet de l'édition de fiches de toxicité incluant les principales informations cliniques, techniques

\* Auteur correspondant.  
e-mail : RPersoons@chu-grenoble.fr



**Conclusion.** The created tools are meant to help hospitals in conducting their chemical risk assessments. Working together on chemical risks within hospital professional networks appears essential in order to share abilities and information.

© 2008 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Keywords:** Hospitals, Risk assessment, Methods, Hazardous substances, Laboratories

## Introduction

Du fait de la diversité des activités exercées (médicales, médicotechniques, techniques, administratives) et de la spécificité de certaines nuisances professionnelles (agents biologiques pathogènes, radiations ionisantes, contraintes psychologiques), l'évaluation et la gestion des risques professionnels constituent un enjeu d'importance dans les établissements de santé publics comme privés. Malgré l'existence de nombreux guides d'aide à l'évaluation des risques, force est de constater la relative absence d'outils spécifiquement adaptés aux particularités de ces établissements. En fonction des priorités définies par les établissements et des compétences disponibles, les démarches locales d'évaluation des risques vont de la simple identification des nuisances professionnelles et dangers pour la santé jusqu'à des évaluations approfondies des risques par unité de travail accompagnées de mesures correctives visant à diminuer ces risques. La caractérisation des risques encourus par le personnel est importante pour le médecin du travail, qui s'appuie sur ces résultats pour adapter le suivi médical des agents, prescrire des examens complémentaires et le cas échéant aménager le poste de travail (équipements de protection collective et individuelle).

L'importance de ces enjeux a conduit le fonds de prévention de la Caisse nationale de retraite des agents des collectivités locales (CNRACL), sous l'impulsion du collège hospitalo-universitaire de médecine du travail, à créer en 2005 un « réseau inter-CHU d'échanges et de coopérations sur les risques professionnels en établissements de santé ». Les objectifs du réseau sont de développer et valider des outils d'évaluation des risques professionnels spécifiquement adaptés aux établissements de santé puis de favoriser le

et réglementaires importantes pour les utilisateurs. Le logiciel validé permet la saisie de la toxicité des substances, la traçabilité des expositions professionnelles et l'édition automatisée de rapports d'évaluation. Un module de formation aux risques chimiques est créé afin de pallier le manque de connaissances sur ce risque constaté au cours de l'étude.

**Conclusion.** Les différents outils créés doivent permettre de faciliter les démarches locales d'évaluation des risques chimiques en établissements de santé. Les échanges sur ce thème dans le cadre de réseaux interétablissements apparaissent primordiaux afin de mutualiser les compétences et les informations en la matière.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Hôpitaux, Évaluation du risque, Méthodes, Substances dangereuses, Laboratoires

transfert des compétences des CHU vers les établissements de petite taille. S'agissant des risques chimiques, de nombreux éléments justifient la présence de ce thème parmi les différentes thématiques retenues par la CNRACL :

- la gestion des risques professionnels chimiques est une démarche nécessairement pluridisciplinaire de par la diversité des dangers (physicochimique, toxicologique, environnemental) et des expositions professionnelles hospitalières (laboratoires, services techniques, pharmacie, blocs opératoires, unités de soins) ;
- la caractérisation des risques chimiques au sein des hôpitaux reste assez partielle, souvent limitée aux cytostatiques (pharmacie, unités de soins), aux gaz anesthésiques (blocs opératoires) et au formaldéhyde (anatomopathologie) ;
- la démarche d'évaluation des risques est rendue difficile par la présence dans un hôpital de plusieurs centaines de produits différents et l'impossibilité de procéder systématiquement à des évaluations quantitatives de l'exposition professionnelle ;
- les obligations réglementaires relatives aux risques chimiques sont fortes, concernant aussi bien les aspects d'évaluation, de substitution des agents chimiques dangereux que de traçabilité des expositions professionnelles (décret n° 2001-97, décret n° 2003-1254, circulaire DRT n° 12 du 24 mai 2006) ;
- les sources d'information usuelles permettant la caractérisation de la toxicité des substances chimiques ne sont pas toujours connues des établissements [1-3].

Tous ces éléments confirment la nécessité d'aider les établissements de santé dans leur démarche d'évaluation des risques, d'information et de formation des agents et de réponse aux nombreuses obligations réglementaires dans ce domaine.



Au sein du réseau inter-CHU, les objectifs du thème « risques chimiques » sont de réaliser un guide d'aide à la mise en place et la conduite de l'évaluation des risques chimiques (ERC) en hôpital, de valider une méthode d'évaluation adaptée aux établissements de santé, de mettre à disposition des agents hospitaliers des fiches de toxicité et un module de formation aux risques chimiques et enfin de définir une application informatique d'aide à l'ERC.

## Matériels et méthodes

### Démarche et méthode d'évaluation

Le groupe de travail pluridisciplinaire, piloté par le CHU de Grenoble, intègre des médecins et infirmières du travail, pharmaciens, toxicologues et hygiénistes industriels de cinq CHU (Brest, Grenoble, Limoges, Lyon, Reims). Une synthèse des actions d'évaluation et de gestion des risques professionnels chimiques antérieurement conduites dans ces cinq établissements est réalisée. À partir de l'étude bibliographique des principales méthodes d'ERC élaborées par des professionnels de la prévention, la méthode semi-quantitative déjà utilisée dans le CHU de Grenoble est choisie pour validation par son utilisation simultanée dans les cinq CHU [4]. Les laboratoires de biologie sont sélectionnés comme premier sujet d'étude, dans la mesure où le plus grand nombre de produits chimiques manipulés en établissement de santé l'est dans ce secteur, ce qui permet de couvrir un grand nombre de substances dangereuses et de situations d'exposition professionnelle différentes. Afin que des comparaisons soient possibles entre les différents établissements, il est décidé d'axer l'étude sur une unité de travail qui soit la plus similaire possible d'un CHU à l'autre, voire d'un CHU à une structure de plus petite taille ; c'est dans cette optique que les laboratoires d'hématologie sont choisis. Les évaluations de risque semi-quantitatives sont conduites par des groupes de travail locaux constitués dans chacun des cinq CHU afin de disposer de toutes les compétences nécessaires à l'évaluation et à la gestion des risques chimiques. L'identification des produits chimiques est réalisée et la caractérisation de leur toxicité extraite des fiches de données de sécurité (FDS), complétées par d'autres sources institutionnelles ou réglementaires. L'estimation des expositions professionnelles et la hiérarchisation des risques chimiques sont réalisées par des études de poste, au cours desquelles sont renseignés les différents critères permettant d'estimer qualitativement les expositions respiratoire et cutanée et les niveaux de risques associés. À l'issue des évaluations, les démarches locales et les résultats en laboratoires

d'hématologie sont comparés d'un établissement à l'autre pour valider les critères utilisés dans la méthode et proposer un guide d'aide à la démarche d'évaluation en établissement de santé.

### Fiches de toxicité

Les produits chimiques identifiés comme les plus dangereux et les plus couramment utilisés en hématologie font l'objet de la création de fiches synthétiques de toxicité. La méthode de recherche bibliographique et la nature des informations devant figurer dans ces fiches sont validées par le groupe de travail sous la forme d'un guide méthodologique. Les données bibliographiques utilisées sont issues de sources tant réglementaires et institutionnelles que de bases de données ou d'ouvrages de référence en toxicologie [1,5,6]. S'agissant des effets cliniques susceptibles d'intervenir après une exposition aiguë ou chronique, ne sont retenus que les effets bien documentés dans le cadre d'une exposition professionnelle, et notamment ceux survenant après une exposition respiratoire ou cutanée, voies d'absorption majoritaires par rapport à la voie orale. Les précautions d'utilisation des substances et les moyens de protection recommandés sont validés pour un usage en laboratoire, sur la base des conditions d'utilisation observées dans les cinq CHU et supposées similaires dans d'autres établissements de santé. Chaque fiche réalisée par un CHU fait l'objet d'une validation par un médecin du travail ou un toxicologue d'un des quatre autres CHU.

### Module de formation

Les besoins de formation aux risques chimiques en établissement de santé sont définis en fonction des différentes catégories de personnel exposé aux substances chimiques (soignants, médicotechniques, techniques) et de la nature des expositions professionnelles (accidentelles, ponctuelles, continues). Une synthèse des actions locales de formation dans chacun des cinq CHU permet la définition des objectifs du module et des attentes supposées ou connues du personnel hospitalier sur les risques chimiques. Afin de couvrir les aspects techniques, organisationnels et sanitaires et de mettre à disposition un module complet et adaptable aux différentes populations, il est décidé de réaliser deux supports pédagogiques distincts. Le premier aborde les aspects pratiques de la manipulation des produits chimiques (information, protection, prévention) tandis que le second détaille les effets cliniques ainsi que les dimensions organisationnelles de la démarche (rôle des différents acteurs et structures au sein d'un établissement).



### Maquette informatique d'un logiciel d'aide à l'évaluation des risques chimiques

Un cahier des charges des principales fonctionnalités devant figurer dans une application informatique dédiée est réalisé à partir du retour d'expériences des cinq CHU et de l'utilisation d'une application développée au CHU de Grenoble. Les fonctionnalités jugées indispensables par le groupe de travail sont les suivantes : caractérisation de la composition/toxicité/lieu d'utilisation d'un produit, différents modes de recherche d'un produit commercial ou d'une préparation réalisée dans le service, nature et traçabilité des évaluations de risques, caractérisation des conditions d'exposition professionnelle par unité de travail, automatisation de certains documents de synthèse (toxicité de produits, lieux et périodes d'utilisation, hiérarchisation des situations de travail à risque). Il est également demandé que l'application soit compatible avec les principaux réseaux informatiques utilisés en établissements de santé et ne demande pas une maintenance complexe ou trop fréquente. L'outil doit pouvoir fonctionner sur des postes aux prérequis informatiques de base afin de s'assurer de sa possible installation sur le plus grand nombre de postes. Plusieurs niveaux de sécurité et profils d'utilisateurs doivent pouvoir être paramétrés afin de faciliter son utilisation tout en garantissant la sécurité et la fiabilité des données.

Les manuels d'installation et d'utilisation sont réalisés afin de permettre la manipulation du logiciel sans importante formation préalable et avec seulement quelques notions de base en informatique. La version initiale du logiciel, implantée au CHU de Grenoble et modifiée en fonction du cahier des charges fixé par le groupe, est installée dans les cinq CHU pour validation grâce aux évaluations conduites dans les laboratoires d'hématologie. Les remarques formulées par les

utilisateurs conduisent à des modifications et mises à jour de l'outil en fin de projet. La comparaison des données entre les cinq CHU est effectuée par la mise en commun de la base globale « produits chimiques » et son exportation sur les applications installées dans les cinq CHU.

## Résultats

### Démarche d'évaluation des risques chimiques en établissement de santé

Le premier livrable réalisé par le groupe de travail présente la démarche d'évaluation des risques dans son ensemble, depuis la constitution initiale d'un groupe de travail pluridisciplinaire jusqu'à la réalisation des actions de prévention et de maîtrise des risques à l'issue de l'évaluation. Il est rappelé la nécessité d'implication dans la démarche de la direction de l'établissement afin de favoriser sa pérennisation et la mise en place d'actions correctives pouvant nécessiter des modifications organisationnelles ou des moyens financiers. Le groupe de travail constitué doit permettre de réunir les différents interlocuteurs susceptibles de prendre en charge un des aspects des risques chimiques : approvisionnement en produits chimiques (appels d'offres), vérification du respect des règles de stockage (incompatibilités), caractérisation de la toxicité des produits chimiques, études des postes de travail, mise à disposition des équipements de protection collective (systèmes d'extraction) ou individuelle (gants, masques, lunettes de sécurité), respect des bonnes pratiques de manipulation, gestion des déchets (impact environnemental), suivi médical des agents. Les étapes, acteurs et moyens associés à la démarche, sont résumés dans le [tableau I](#). Parmi les actions de prévention à planifier

**Tableau I**  
**Étapes de la démarche d'évaluation des risques chimiques en établissement de santé.**

Étapes	Acteurs
Choix d'une méthode d'évaluation	Groupe de travail
Choix d'un secteur d'évaluation	Direction, médecins du travail
Synthèse des actions relatives aux risques chimiques déjà conduites en interne	Personnel du secteur
Information préalable du personnel sur les enjeux et objectifs de l'évaluation	Groupe de travail, encadrement
Inventaire des produits chimiques	Personnel, groupe de travail
Inventaire des postes de travail et activités	Cadres, personnel
Caractérisation de la toxicité des produits manipulés	Groupe de travail
Caractérisation des conditions d'exposition aux produits dangereux	Groupe de travail, personnel du secteur
Hiérarchisation des risques sanitaires	Groupe de travail
Présentation au personnel des résultats de l'évaluation	Groupe de travail, encadrement
Planification des actions de prévention/maîtrise des risques	Groupe de travail/direction
Évaluation de l'efficacité des actions mises en place	Groupe de travail/direction
Réévaluation périodique des risques	Groupe de travail/personnel



à l'issue de l'évaluation, figurent la substitution des substances cancérigènes, mutagènes et reprotoxiques (CMR), la mise à disposition d'équipements de protection collective et individuelle adaptés aux dangers des produits, l'information des agents sur la toxicité des substances et les précautions d'emploi associées, la formation du personnel aux risques spécifiques au poste de travail ou encore la sécurisation du circuit de gestion des déchets. Mais cette démarche doit également servir à l'adaptation du suivi médical des agents ainsi qu'à la planification des mesures quantitatives de l'exposition (métrologies atmosphériques, biologiques) lorsque cela est obligatoire ou justifié par l'évaluation initiale des risques chimiques.

### Méthode d'évaluation et résultats en laboratoire d'hématologie

La méthode d'évaluation semi-quantitative validée par le groupe est celle précédemment utilisée par le CHU de Grenoble et déjà décrite par ailleurs [4]. Son principe réside dans la caractérisation de la toxicité des substances sous la forme d'indices de danger (neuf indices selon le type et l'intensité de l'effet sanitaire ainsi que la voie de pénétration dans l'organisme), le calcul d'indices d'exposition et la hiérarchisation des risques également sous la forme d'indices se rapportant aux mêmes effets et voies de pénétration que celles caractérisant la toxicité des produits. Un guide présentant la méthode retenue et son illustration par un exemple d'évaluation conduite en laboratoire est réalisé par le groupe et mis à disposition des établissements de santé. Les laboratoires d'hématologie étudiés englobent tout ou une partie des activités suivantes : génétique oncohématologique, hématopoïèse, hématologie cytologique, hémostasie, hémolyse, biologie moléculaire, techniques immunologiques, cryobiologie, thérapie cellulaire. Les résul-

tats de l'étude de la toxicité des produits utilisés dans cinq laboratoires d'hématologie sont présentés dans le [tableau II](#). Le nombre de produits identifiés par laboratoire est très variable, allant de 70 à 554 produits commerciaux, et la proportion de produits dangereux varie de 16 à 53 % du nombre total de produits. Parmi les produits dangereux les plus souvent retrouvés, figurent de nombreux colorants couramment utilisés (Giemsa, May Grünwald, pararosaniline, benzidine, fast garnet), des fixateurs (méthanol, formaldéhyde), des substances rentrant dans la composition de gels d'électrophorèse (bromure d'éthidium, acrylamide, persulfate d'ammonium), des solvants (chloroforme, formamide, phénol) ainsi que des acides et bases (acides sulfurique et chlorhydrique, hydroxydes de sodium et potassium). Les principales substances à effets CMR avérés ou suspectés sont le formaldéhyde, la benzidine, l'acrylamide, le fast garnet et la pararosaniline (effets cancérigènes), le bromure d'éthidium (effets mutagènes), le formamide/diméthylformamide et le toluène (effets reprotoxiques). Les expositions associées à des indices de risque CMR élevés concernent principalement les secteurs de biologie moléculaire et d'hématologie cytologique avec les substances suivantes : acrylamide, benzidine, formaldéhyde, toluène et acide borique. Les expositions associées à des indices de risque élevés d'effet systémique non-CMR concernent essentiellement les secteurs de biologie moléculaire, d'hémolyse, d'hématologie cytologique avec les substances suivantes : méthanol, acrylamide, persulfate d'ammonium, chloroforme, formaldéhyde. Enfin, l'acide acétique, la soude et l'acide chlorhydrique sont les plus fréquemment retrouvés dans les situations de travail associées à des indices de risque élevés d'effets locaux (irritations, brûlures). Le nombre de situations de travail associées à des niveaux de risques élevés reste marginal en comparaison de la quantité d'analyses effectuées dans les laboratoires étudiés, du

**Tableau II**  
**Synthèse des produits identifiés en hématologie et de leur toxicité.**

	Brest	Grenoble	Limoges	Lyon	Reims
Nombre total de produits identifiés	94	469	204	554	70 <sup>a</sup>
Nombre (%) de produits identiques avec Grenoble <sup>b</sup>	40 (42)	–	85 (42)	133 (24)	8 (11)
Nombre (%) de produits de niveau 0/1 de danger <sup>c</sup>	68 (71)	235 (49)	160 (78)	384 (59)	17 (24)
Nombre (%) de produits de niveau 2 de danger <sup>d</sup>	8 (9)	120 (26)	16 (8)	60 (11)	18 (26)
Nombre (%) de produits de niveau 3 de danger <sup>e</sup>	8 (9)	69 (15)	16 (8)	72 (13)	23 (33)
Nombre (%) de produits à toxicité CMR <sup>f</sup>	10 (11)	45 (10)	12 (6)	38 (7)	12 (17)

<sup>a</sup> N'ont été répertoriés que les produits chimiques couramment utilisés au laboratoire d'hématologie du CHU de Reims.

<sup>b</sup> Les produits commerciaux dont la composition (substances et concentrations) est identique à ceux identifiés au CHU de Grenoble mais dont le fournisseur est différent ne sont pas comptabilisés dans le calcul.

<sup>c</sup> Produits sans phrase de risque (niveau 0) ou comportant au moins une des phrases de risque R20, R21, R22, R36, R38, R65, R66, R67 (niveau 1).

<sup>d</sup> Produits comportant au moins une des phrases de risque R23, R24, R25, R29, R31, R34, R37, R40, R43, R62, R63, R64, R68.

<sup>e</sup> Produits comportant au moins une des phrases de risque R26, R27, R28, R32, R33, R35, R39, R41, R42, R45, R46, R48, R49, R60, R61.

<sup>f</sup> Produits présentant au moins une des phrases de risque R40, R45, R46, R49, R60, R61, R62, R63, R64, R68 (catégories 1/2/3 de la classification CMR de l'UE).

fait des faibles quantités de produits manipulés et des techniques assez automatisées. Néanmoins, l'étude révèle des lacunes dans la connaissance de la toxicité des produits manipulés, une sous-estimation fréquente du passage cutané de nombreux solvants, une conformité non systématique des équipements de protection collective, ainsi qu'une absence de formation récente du personnel aux risques chimiques dans certains cas.

### Fiches de toxicité

Un exemple de fiche de toxicité validée par le groupe est présenté dans le [tableau III](#). Le document final présente les

objectifs, la méthode de rédaction de ces fiches et rassemble 70 fiches de toxicité validées, correspondant aux principaux produits toxiques répertoriés dans les cinq laboratoires d'hématologie. Dans chaque fiche figurent l'identification de la (des) substance(s) du produit l'étiquetage réglementaire (phrases de risque et niveau de danger global selon la méthode d'évaluation validée), les réglementations spécifiquement applicables (substances CMR de catégorie 1 ou 2 d'après la réglementation européenne), les principales voies de pénétration dans l'organisme et les effets susceptibles d'intervenir après une exposition aiguë (dont les séquelles éventuelles) ou chronique. Sont également précisées les précautions d'emploi adaptées à une utilisation en

**Tableau III**  
**Exemple de fiche de toxicité.**

<b>Glutaraldéhyde</b>		
Composition	Glutaraldéhyde (25 %) Méthanol (0,25 %) Eau (74-75 %)	CAS : 111-30-8 CAS : 67-56-1 CAS : 7732-18-5
Aldéhydes aliphatiques saturés		
Niveau global de danger : 3		
Danger du produit		
Toxicologique	Locale par voies respiratoire, cutanée, oculaire Systémique par voie respiratoire  Systémique par voie cutanée Systémique par voie orale	R34 Provoque des brûlures R23 Toxique par inhalation R42 Peut entraîner une sensibilisation par inhalation R43 Peut entraîner une sensibilisation par contact avec la peau R22 Nocif en cas d'ingestion
Maladies professionnelles (n° tableau)		
Glutaraldéhyde	65, 66	Régime Général
Voies d'absorption	Respiratoire, cutanée	
Effets aigus et séquelles	Oculaires Respiratoires et ORL Cutanés Neurologiques	Irritation oculaire, brûlure oculaire Irritation nasale, irritation bronchique (toux, dyspnée) Irritation, brûlure Céphalées
Effets chroniques	Respiratoires et ORL Cutanés	Irritation des voies respiratoires, asthme Eczéma, sensibilisation cutanée
Protection/précautions (adaptées à une utilisation à l'hôpital)		
Phrases de sécurité	S23  S26  S36 S37 S39 S45	Ne pas respirer les gaz/vapeur/fumées/aérosols (terme approprié à indiquer par le fabricant) En cas de contact avec les yeux, laver immédiatement et abondamment avec de l'eau et consulter un spécialiste Porter un vêtement de protection approprié Porter des gants appropriés Porter un appareil de protection des yeux/du visage En cas d'accident ou de malaise consulter immédiatement un médecin
Protection collective	Hotte chimique ou sorbonne	
Protection individuelle	Cutanée Oculaire	Gants nitrile, gants néoprène Lunettes de sécurité
Stockage	Locaux spéciaux	Ventilés, frais, à l'abri des bases, de la chaleur et des sources d'ignition
Traitement des déchets	Solvants	

Sources : fiches toxicologiques INRS (n° 171-2004), European Chemical Bureau (01/07), NIOSH (04/93), Lauwerys (4<sup>e</sup> éd., 1999), Biotox (08/02/07).



hôpital : phrases de prudence, équipements de protection, conditions particulières de stockage et d'élimination. Les références bibliographiques utilisées et leur date d'édition sont enregistrées afin de faciliter la mise à jour des données.

### Modules de formation aux risques chimiques

Un premier support pédagogique aborde les aspects pratiques de la connaissance et de la maîtrise des risques chimiques. Les principales sources d'information permettant de caractériser la toxicité d'un produit sont rappelées, notamment comment lire une étiquette et une fiche de données de sécurité. Puis sont précisées les règles générales de prévention du risque chimique : substitution des produits les plus dangereux, indications et limites des différents équipements de protection pour le personnel hospitalier (nature et efficacité des gants et masques respiratoires), limitation des expositions et mise en place de contrôles périodiques afin de vérifier l'acceptabilité des expositions professionnelles. Les règles de stockage des produits chimiques et de gestion des déchets sont rappelées, ainsi que les conduites à tenir en cas de renversement ou d'exposition accidentelle à un produit. Ce support est destiné aux personnes qui manipulent les produits chimiques et ont besoin d'informations pratiques sur les risques et leur prévention. Le second support de formation présente les effets potentiels sur la santé des produits chimiques, depuis les différentes voies d'absorption dans l'organisme jusqu'aux conséquences cliniques d'une exposition aiguë ou chronique. Les rôles respectifs du médecin du travail (analyse des accidents, suivi médical, conseils de prévention) et de l'employeur (évaluation des risques, fiches individuelles et attestations d'exposition aux agents chimiques dangereux, mise à disposition des équipements de protection) dans l'évaluation et la gestion des risques sont rappelés. Ce module s'adresse davantage aux personnels médicaux et aux encadrants.

### Logiciel d'aide à l'évaluation des risques chimiques

L'application informatique développée sous Windows<sup>®</sup> utilise la base de données SQL Server, téléchargeable sur Internet (SQL Server 2005 Express Edition). Elle est compatible avec les applications Microsoft Word<sup>®</sup> et Excel<sup>®</sup> et son installation nécessite les capacités minimales suivantes : processeur Pentium 3 (500 MHz), 192 Mo de mémoire vive. Ces configurations ont été validées afin de pouvoir s'adapter au plus grand nombre de postes informatiques au sein des établissements de santé. Les principales fonctionnalités de l'application sont résumées dans le [tableau IV](#). Un

premier module, « Danger », permet d'enregistrer toutes les informations relatives aux produits chimiques répertoriés et à leurs secteurs d'utilisation et de consulter les résultats des évaluations de risque correspondantes. Les informations sont accessibles à partir de la base « produits » créée ou directement dans chaque fiche produit. Le deuxième module, « Exposition », renseigne sur les expositions aux produits chimiques et permet le calcul des différents indices de risque issus de la méthode d'évaluation validée. Les évaluations de risque successives peuvent être saisies et donner lieu à l'édition de tableaux de synthèse. De nombreux modes de recherche permettent d'accéder à un produit ou à une exposition dans chacun de ces deux modules. Le dernier module, « Rapport », permet l'édition informatique de tableaux, graphes, listes et synthèses relatifs aux produits chimiques manipulés, conditions d'exposition des agents ou résultats des évaluations de risque.

Une majorité des fonctionnalités est paramétrable dans l'application, tant le libellé des termes que le nombre ou la cotation des critères utilisés dans chaque module, afin de faciliter l'appropriation de l'application par l'utilisateur. Enfin, la possibilité est donnée de créer plusieurs utilisateurs aux autorisations et profils différents pour garantir la sécurité de l'outil et la fiabilité des données.

### Discussion

L'évaluation et la gestion des risques chimiques en établissement de santé nécessitent, particulièrement dans les petites structures, de mutualiser les compétences et les moyens afin de simplifier la réalisation des nombreuses obligations réglementaires en la matière. La constitution de groupes de travail pluridisciplinaires au sein d'un établissement est dans ce but essentielle pour prendre correctement en charge les différents aspects des risques chimiques et diminuer la tâche de chacun. La démarche proposée, faite d'évaluations suivies d'actions de prévention dont l'efficacité est ensuite mesurée avant de réévaluer les risques, constitue une véritable démarche d'amélioration continue de la qualité, au même titre que celles déjà en place dans les hôpitaux pour la prise en charge des patients ou la sécurisation du circuit du médicament par exemple. L'implication du personnel est essentielle afin de faciliter son appropriation de la méthode, favoriser sa participation active aux réévaluations ultérieures des risques et faire émerger une culture sécurité pour les risques professionnels semblable à celle acquise progressivement autour des différentes vigilances réglementaires.



**Tableau IV**  
**Fonctionnalités du logiciel d'aide à l'évaluation des risques chimiques.**

Fonctionnalités	Modules du logiciel		
	Danger	Exposition	Rapport
Critères de recherche	Nom du produit, composition, n° CAS, localisation, fournisseur, phrases R, pictogrammes, niveaux de danger	Nom de l'exposition, tâches, localisation, phrases R des produits associés, indices de risque	Site, département, service, poste de travail, activité
Rubriques consultables	Composition d'un produit commercial, classification CMR des substances et tableau de maladies professionnelles Valeurs limites d'exposition professionnelle/ Indicateurs biologiques d'exposition Toxicité (pictogrammes, phrases R, indices de danger, effets sanitaires), précautions/protection (phrases S, équipements de protection collective et individuelle, stockage des produits et gestion des déchets) Localisation (secteurs utilisateurs dans l'établissement) Sources d'informations consultées Lieu d'archivage des FDS	Produits utilisés Professions concernées Activités Niveau de validation (autorisations de l'utilisateur) Liste des évaluations et mises à jour Critères d'exposition (fréquence, quantités, nature des équipements de protection) Indices de risques associés aux situations de travail	
Documents éditables	Fiches de toxicité Liste des produits par secteur	Activités et produits chimiques associés Synthèse des évaluations de risque conduites par secteur	Fiches de toxicité chimiques associés Activités et produits chimiques associés Situations de travail à risque (choix du type d'effet et du seuil de risque) Représentations graphiques des résultats
Traçabilité	Traçabilité des modifications d'étiquetage et des secteurs utilisateurs	Traçabilité des évaluations de risque et des mises à jour périodiques	Traçabilité de l'organisation des secteurs étudiés (organisation administrative)
Restrictions d'accès	Restrictions d'accès en fonction des autorisations accordées à l'utilisateur (création, modification, validation, suppression d'informations)		

La méthode d'évaluation semi-quantitative validée par le groupe de travail présente l'intérêt de permettre la hiérarchisation des risques par catégorie d'effet (CMR, systémique, local) et selon les deux principales voies de pénétration (respiratoire et cutanée). La présentation des résultats sous la forme d'indices de danger et de risque facilite la caractérisation de la toxicité des substances utilisées et la prise des décisions de protection du personnel [4]. L'individualisation des effets cancérigènes et reprotoxiques permet de répondre à l'obligation d'évaluation des risques relatifs aux cancers d'origine professionnelle, comme cela vient d'être récemment rappelé (circulaire n° DHOS/P2 2008-207 du 23 juin 2008), elle constitue également pour les reprotoxiques une priorité dans les établissements de santé où la population est très majoritairement féminine. L'absence de distinction claire entre la

toxicité aiguë et chronique sous la forme d'indices de dangers différents est néanmoins une source d'imprécision. Les catégories de danger choisies dans cette méthode ne correspondent, en outre, pas précisément à celles du futur système général harmonisé (SGH) de classification et d'étiquetage des produits chimiques [7] ; elles devront par conséquent être progressivement adaptées pour s'y conformer.

Cette démarche n'est qu'une étape préliminaire aux évaluations quantitatives des expositions professionnelles qui restent la méthode de référence (circulaire DRT n° 12 du 24 mai 2006) souvent utilisées dans les laboratoires [8]. Elle peut constituer une alternative pour certaines substances vis-à-vis desquelles aucune valeur toxicologique professionnelle n'est disponible : nombreux anticancéreux utilisés dans les pharmacies à usage intérieur pour lesquels des prélèvements



surfaciques restent la seule méthode d'évaluation de l'exposition [9] ou pour lesquelles les méthodes habituelles de mesure des expositions professionnelles sont difficilement applicables [10].

L'utilisation simultanée de la méthode d'évaluation des risques dans cinq laboratoires d'hématologie a permis de s'assurer de sa compréhensibilité par plusieurs équipes et de sa pertinence dans divers établissements de santé, autorisant sa validation dans ce secteur d'activité. Il reste néanmoins nécessaire de poursuivre son utilisation dans les autres secteurs d'activité d'un hôpital (unités de soins, pharmacies, unités techniques) ainsi que dans des structures de plus petite taille pour pouvoir réellement la valider dans les établissements de santé. Les résultats issus de cette étude inter-CHU confirment la diversité et le très grand nombre de produits chimiques manipulés en laboratoire, justifiant pleinement l'intérêt d'échanger des informations et d'utiliser une méthode simple de caractérisation de la toxicité des substances. Les différences constatées du nombre de produits répertoriés selon les CHU sont dues à une hétérogénéité dans la méthode de recensement, deux des cinq CHU ayant spécifiquement recensé les produits dangereux ou les plus utilisés, conduisant à un effectif plus faible. Le pourcentage de produits communs référencés entre les cinq CHU est certainement largement sous-estimé dans la mesure où des produits commerciaux aux compositions identiques, mais distribués par des fournisseurs différents, ne sont pas considérés comme communs dans le présent travail. Les situations de travail identifiées comme les plus à risque concernent des substances CMR avérées (acrylamide, benzidine, formaldéhyde) ou suspectées (bromure d'éthidium, toluène) dont la substitution est recommandée et a parfois été réalisée avec succès (fixateurs sans formol, substitution du toluène par le xylène, du bromure d'éthidium par l'iodure de propidium).

Les fiches de toxicité réalisées n'ont bien évidemment pas pour vocation à se substituer aux FDS réglementaires mais constituent une synthèse des informations relatives à la toxicité et aux recommandations d'utilisation d'une substance. Elles compensent par ailleurs l'absence de FDS pour les préparations en interne fabriquées extemporanément et stockées pendant des durées dépassant souvent six mois. Ces fiches se veulent des documents pratiques et rapides à consulter, pouvant être affichés aux postes de travail ou intégrés à des documents qualité. Elles permettent de compléter les informations issues des FDS, dont la précision et l'exhaustivité font encore trop souvent défaut [11] en dépit d'une réglementation récente ayant précisé les exigences qu'elles doivent respecter tant sur la forme que le fond

(circulaire DRT n° 13 du 24 mai 2006). Néanmoins, ces fiches nécessitent une veille réglementaire et sanitaire afin de compléter et mettre à jour à chaque fois que nécessaire les informations relatives à la toxicité ou aux protections nécessaires vis-à-vis d'une substance chimique.

Le support pédagogique de formation réalisé, s'il ne figurait pas dans les objectifs initiaux que s'était fixés le groupe « risques chimiques », est rapidement apparu comme une nécessité pour les établissements de santé. Le groupe de travail a en effet constaté une fréquente méconnaissance de la toxicité de substances pourtant couramment utilisées, des sources d'information disponibles et des règles d'utilisation des différents équipements de protection individuelle. Les deux modules de formation constituent à cet égard des éléments de base à partir desquels les établissements de santé peuvent élaborer ou compléter leur programme de formation continue.

Le logiciel d'aide à l'évaluation des risques constitue également un outil indispensable pour les établissements de santé, du fait du très grand nombre de produits chimiques à répertorier et de la nécessité de pouvoir assurer une bonne traçabilité des expositions professionnelles. Il permet de prendre en compte rapidement et de façon exhaustive tout changement d'étiquetage d'une substance ou de mesurer par exemple l'impact d'une modification de pratique sur les niveaux de risque associés. La base de connaissances sur les produits chimiques qu'il constitue a pour objectif d'être partagée dans le cadre de réseaux entre établissements, afin d'accélérer les démarches d'évaluations locales et d'éviter les recherches documentaires redondantes. L'automatisation de la création de documents de synthèse facilite la rédaction du document unique sur les risques professionnels. Enfin, la précision des données par substance et unité de travail est importante pour élaborer les fiches individuelles d'exposition (FIE) aux agents chimiques dangereux et les attestations d'exposition en fin de carrière. Cet outil doit en revanche, au même titre que la méthode d'évaluation, être utilisé dans d'autres structures de plus petite taille avant de pouvoir être définitivement validé. Son évolution est également nécessaire afin de prendre en compte les modifications d'étiquetage attendues dans le SGH.

Le travail en réseau sur le thème des risques chimiques professionnels permet également de partager les expériences réussies de prévention et de gestion des risques et ainsi d'améliorer plus rapidement les pratiques au sein de l'ensemble des établissements du réseau. Pour ne citer que quelques exemples, les substitutions réussies de substances aux effets CMR (fixateurs sans formol, substitués du bromure d'éthidium dans la révélation des gels d'électrophorèse,



substitution du toluène comme agent de déshydratation en anatomie pathologique... ) peuvent et doivent profiter au plus grand nombre de structures. De même, la gélification de certains effluents liquides permettant d'éliminer ces déchets dans la filière des matières solides est intéressante d'un point de vue sanitaire et environnemental. Certaines pratiques, comme la rationalisation de l'utilisation de certains solvants dangereux, permettent à la fois l'amélioration de la sécurité et la réduction des coûts associés.

Il apparaît de ce fait nécessaire, au-delà de la mise à disposition d'outils et de méthodes d'évaluation qui ont fait l'objet de ce travail, de favoriser le développement de réseaux de santé régionaux sur les risques professionnels, afin de faire bénéficier le plus grand nombre de structures des avancées techniques ou organisationnelles pertinentes en termes de gestion des risques chimiques et d'améliorer globalement la prévention de ce risque dans tous les établissements de santé.

## Conclusion

L'évaluation et la gestion des risques chimiques en établissement de santé constituent des enjeux importants et complexes du fait des nombreuses réglementations applicables, de la diversité des expositions professionnelles et de la multiplicité des acteurs qu'elles impliquent. Le groupe « risques chimiques » au sein du réseau CHU-CNRACL s'est donc attaché à mettre à disposition des guides, méthodes et outils leur permettant de faciliter ces démarches et de répondre par la même occasion aux diverses obligations réglementaires. Ces différents livrables devraient prochainement être mis à disposition de l'ensemble des établissements de santé par l'intermédiaire du fonds national de prévention de la CNRACL [12]. La validation de la méthode dans cinq laboratoires d'hématologie a permis l'identification des produits dangereux et situations à risque ainsi que la proposition de mesures correctrices adaptées. Elle a également démontré l'intérêt de travailler en réseau et de disposer d'applications informatiques dédiées pour simplifier la démarche et mutualiser les compétences et informations. Les résultats des évaluations de risques chimiques sont par ailleurs des

éléments importants pour le médecin du travail afin de décider d'éventuelles analyses complémentaires (suivi métrologique et biologique) et d'adapter le suivi médical des agents à la réalité du risque pour les agents hospitaliers.

## Remerciements

Les auteurs remercient le fonds de prévention de la CNRACL pour son soutien financier, ainsi que l'ensemble des participants au sein des CHU de Brest, Grenoble, Limoges, Lyon et Reims.

## Références

1. Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS). Fiches toxicologiques. <http://www.inrs.fr/> [consulté le 1<sup>er</sup> septembre 2008].
2. International Chemical Safety Cards (ICSCs). <http://www.cdc.gov/niosh/ipcs/icstart.html> [consulté le 1<sup>er</sup> septembre 2008].
3. European Commission. European Chemicals Bureau for classification and labelling. <http://ecb.jrc.it/classification-labelling/> [consulté le 1<sup>er</sup> septembre 2008].
4. Persoons R, Dumas L, Stoklov M, et al. Développement d'une nouvelle méthode d'évaluation des risques chimiques : application dans les laboratoires hospitaliers. *Arch Mal Prof Environ* 2005;66:326-34.
5. United States National Library of Medicine. Hazardous Substances Data Bank (HSDB). <http://toxnet.nlm.nih.gov/> [consulté le 1<sup>er</sup> septembre 2008].
6. Lauwerys RR. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles, 5<sup>e</sup> édition, Paris: Masson; 2007.
7. Nations Unies. Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques (SGH), 2<sup>e</sup> édition révisée, New York, Genève: Nations Unies; 2007.
8. Orsière T, Sari-Minodier I, Iarmarcovai G, et al. Risque génotoxique et exposition au formaldéhyde en laboratoire d'anatomopathologie : métrologie atmosphérique et biogénotoxicologie. *Arch Mal Prof Environ* 2006;67:617-25.
9. Bussièrès JF, Sessink PJM, Prot-Labarthe S, et al. Évaluation de l'exposition professionnelle aux antinéoplasiques dans une unité de pharmacie hospitalière. *Arch Mal Prof Environ* 2006;67:880-8.
10. Langlois E, Lefèvre C. Évaluation de l'exposition du personnel à un gaz anesthésique en IRM pédiatrique par différentes méthodes de dosage. *Arch Mal Prof Environ* 2005;66:438-46.
11. Nicol AM, Hurrell CA, Wahyuni D, et al. Accuracy, comprehensibility, and use of material safety data sheets: a review. *Am J Ind Med* 2008;23 [Epub ahead of print].
12. Caisse nationale de retraites des agents des collectivités locales (CNRACL). Fonds national de prévention. <http://fnp.cnrac.fr/default.asp> [consulté le 10 juillet 2008].



**Chapitre - 3 -**  
**Modèles Statistiques et**  
**caractérisation des**  
**expositions professionnelles**





## RESUME

Dans ce chapitre, nous étudions l'intérêt des modèles statistiques de régression linéaire multivariée pour estimer les expositions atmosphériques des toxiques et permettre la caractérisation des déterminants de l'exposition.

Ces modèles sont appliqués à travers l'exemple du compostage des déchets organiques et vis-à-vis de deux familles de polluants (Article n°3) :

- les aérosols biologiques: flores bactérienne et fongique totales, Bactéries à Gram négatif, Actinomycètes thermophiles, flore aspergillaire,
- les Composés Organiques Volatils d'origine Microbiologique (MCOV): terpènes, alcools, cétones, esters.

Dans ce but, des métrologies atmosphériques de ces différents polluants sont réalisées dans deux unités d'un site de compostage de déchets. Parallèlement, une étude approfondie des tâches et de l'environnement de travail est réalisée afin d'identifier les variables à intégrer dans le modèle de régression.

Les modèles de régression construits identifient les principaux déterminants de l'exposition (conditions ambiantes, position sur le site, retournement des tas de compost, stade de biodégradation du déchet), lesquels expliquent respectivement jusqu'à 52% de la variabilité des concentrations atmosphériques de bioaérosols et jusqu'à 86% de la variabilité des concentrations atmosphériques de MCOV. L'estimation des concentrations atmosphériques de micro-organismes et de MCOV est rendue possible à partir des équations de régression linéaire obtenues par les modèles.

Les déterminants identifiés reposent sur l'étude approfondie des conditions d'exposition et sont donc a priori spécifiques des polluants et du secteur d'activité étudiés, ce qui constitue un avantage par rapport aux modèles empiriques pour lesquels les déterminants sont identiques quels que soient le toxique ou le scénario d'exposition.

Cette étude permet de mettre en évidence l'intérêt et la spécificité de ces modèles statistiques qui apportent des informations essentielles sur les déterminants de l'exposition et peuvent guider le préventeur sur les mesures de gestion du risque à décider. En revanche, la nécessité de disposer de nombreuses mesures métrologiques et d'étudier précisément les conditions d'exposition rend difficile leur usage systématique dans la démarche d'évaluation des risques.

### ***3.1 Introduction et objectifs***

Les étapes et la méthodologie des modèles de régression préalablement décrites sont appliquées dans ce chapitre au compostage des déchets et à l'étude des déterminants de l'exposition atmosphérique aux bioaérosols et aux Composés Organiques Volatils (COV). Le choix des polluants retenus et du secteur d'activité étudié ont été guidés par l'importance des risques sanitaires décrits dans ce secteur d'activité (Millner *et al.* 1994, Swan *et al.* 2003, Stagg *et al.* 2010), par la complexité des expositions professionnelles (multiexpositions) ainsi que par le manque de connaissances des niveaux d'exposition aux COV d'origine microbiologique (MCOV) (Korpi *et al.* 2009).

Une des particularités du compostage des déchets réside en effet dans la multi exposition des travailleurs à des aérosols biologiques (micro-organismes aéroportés de type bactériens, fongiques) et à des polluants chimiques (composés organiques volatils, métaux) pouvant être à l'origine d'effets toxiques additifs (irritatifs notamment) voire cumulatifs, nécessitant une étude simultanée de ces différentes expositions dans l'évaluation des risques sanitaires.

Dans le but de caractériser les avantages / limites des modèles empiriques statistiques et de définir leur intérêt comme outils d'aide à l'évaluation des risques sanitaires, les objectifs de ce chapitre sont :

- d'identifier les principaux déterminants de l'exposition aux Composés Organiques Volatils (COV) et aux microorganismes aéroportés dans le secteur d'activité du compostage des déchets,
- de construire des modèles statistiques de régression adaptés aux conditions d'exposition professionnelle observées sur un site de compostage des déchets,
- d'expliquer la variabilité des concentrations atmosphériques des polluants étudiés,
- d'évaluer les risques sanitaires pour les agents du site de compostage étudié à partir des métrologies recueillies et des modèles construits.

### **3.2 Méthode**

Les concentrations atmosphériques de bio aérosols (flores bactérienne et fongique totales, bactéries à Gram négatif, Actinomycètes thermophiles, flore aspergillaire) et MCOV (composés terpéniques, alcools, cétones et esters) sont mesurées à différents points et sur 4 campagnes successives dans deux unités d'un site de compostage de déchets (déchets verts et fraction fermentescible des déchets organiques). Les métrologies sont réalisées dans des zones jugées représentatives de l'exposition professionnelle lors d'activités spécifiques (broyage des déchets, contrôles qualité sur le déchet en décomposition, tâches de maintenance sur le matériel...). Les analyses sont réalisées respectivement par comptage suivant la mise en culture sur des milieux nutritifs spécifiques pour les bioaérosols, et par Chromatographie Gazeuse avec Détection par Spectrométrie de Masse (GC-MS) pour les MCOV.

Une étude approfondie de l'activité (nature et localisation des tâches, nature et stade de biodégradation du déchet) et de l'environnement du travail (conditions ambiantes : température, humidité relative, vitesse et orientation des vents ; milieu fermé ou ouvert ; caractéristiques des équipements et machines utilisés) est réalisée afin d'identifier les déterminants potentiels de l'exposition professionnelle aux bioaérosols et MCOV.

Des modèles de régression linéaire multivariée sont construits à partir des données métrologiques et des déterminants pour chacune des familles de polluants étudiées. Seules les variables dont les concentrations mesurées sont distribuées selon une loi gaussienne ou Log-normale sont utilisées pour la construction des modèles (Bactéries à Gram négatif exclues).

L'*Article n°3* présente la stratégie de mesure des expositions professionnelles aux bio aérosols / MCOV utilisée dans une entreprise de compostage des déchets et les résultats de 4 campagnes métrologiques réalisées sur 2 ans.

### **3.3 Résultats**

Des concentrations extrêmement variables sont mesurées, avec des niveaux atmosphériques de bio aérosols / MCOV variant sur une échelle de 4 à 5 ordres de grandeur. Parmi les déterminants utilisés, ceux expliquant le plus les variations des concentrations sont les conditions ambiantes (saisons), la manipulation du déchet (retournements, broyages, criblages), le stade de dégradation du déchet et la localisation des points de prélèvement (sur



site ou dans l'environnement). Ces déterminants expliquent jusqu'à 50% de la variabilité des concentrations de bio aérosols et jusqu'à 86% de la variabilité des concentrations d'alcools. La nature du déchet semble également être un déterminant majeur des concentrations car les concentrations mesurées de bioaérosols et de MCOV sont significativement supérieures dans l'unité « biodéchets » que dans l'unité « déchets verts ». Les autres déterminants définis (milieu fermé ou ouvert, humidité du compost) ne semblent en revanche pas influencer significativement sur les expositions dans cette étude.

Du fait de la complexité des expositions mesurées (mélanges de polluants, environnement extérieur avec des courants d'air et des variations thermiques importantes, nombreuses tâches simultanées), le modèle de régression construit semble pertinent pour caractériser l'exposition à partir d'un nombre limité de variables.

### **3.4 Discussion**

Cette étude a permis d'évaluer par des métrologies répétées la distribution des concentrations atmosphériques de bioaérosols / MCOV associées à différentes tâches, à différents stades de dégradation des déchets et pour diverses conditions ambiantes (campagnes estivales et hivernales) dans un site de compostage. La stratégie de mesure des concentrations utilisée, basée sur de nombreux prélèvements réalisés à différentes périodes, sur différents opérateurs et dans des conditions variées a permis d'obtenir une bonne représentativité de la variabilité des expositions, préalable indispensable à la construction des modèles de régression linéaire.

Les déterminants retenus dans cette étude, bien que généraux, ont permis d'identifier plusieurs facteurs ayant une influence significative sur les concentrations atmosphériques de bioaérosols et COV sur le site de compostage, donc indirectement sur les expositions professionnelles: facteurs techniques (procédé de biodégradation, efficacité des systèmes de biofiltration), organisationnels (limitation des périodes d'exposition à proximité d'un déchet en phase de retournement) et tâches spécifiques (broyage, criblage) (Fracchia *et al.* 2006, Taha *et al.* 2006, Taha *et al.* 2007, Fischer *et al.* 2008).

D'autres déterminants seraient intéressants à étudier pour améliorer la performance des modèles statistiques construits : composition du déchet (nature des déchets verts ou de la fraction fermentescible) et âge (nombre de jours de stockage avant l'arrivée sur le site de compostage), concentrations ambiantes de la phase particulaire, caractéristiques de ventilation

(naturelle et mécanique) des bâtiments du site... Certaines études expérimentales ont par exemple montré l'émission préférentielle de terpènes par les déchets de jardin (déchets verts) tandis que les déchets alimentaires produisent principalement des alcools et des acides (Komilis *et al.* 2004).

Ce type de modèle statistique de caractérisation des expositions est intéressant car il oriente l'évaluateur des risques vers les facteurs prioritaires sur lesquels cibler ses mesures spécifiques de prévention des risques, en complément des recommandations générales de prévention des risques traditionnellement formulées en hygiène industrielle (substitution, confinement, amélioration des procédés, mise à disposition d'équipements de protection individuelle). Dans la présente étude, l'influence de la nature et l'état de dégradation du déchet ainsi que certaines caractéristiques du procédé (type de manipulation du déchet) sur les concentrations atmosphériques de polluants ont pu être mises en évidence par le modèle de régression multivariée. Notre travail a également permis la caractérisation des zones à risque pour les travailleurs au sein des sites de compostage, aidant à la priorisation des actions de gestion des risques professionnels. Cette caractérisation de zones à risque au sein et autour des sites de compostage fait également l'objet de recommandations par certaines institutions comme le Health and Safety Executive (Stagg *et al.* 2010).

Néanmoins, cette étude présente deux limites principales liées à la représentativité des données métrologiques ainsi qu'au type de modèle de régression utilisé. Les métrologies réalisées sont essentiellement à poste fixe, donc non réellement représentatives des expositions individuelles bien que les lieux de prélèvements aient été déterminés pour refléter l'exposition professionnelle lors de tâches spécifiques. De plus, les durées courtes de prélèvement des bioaérosols ne permettent pas de refléter la possible variabilité des concentrations atmosphériques dont la représentativité est par conséquent limitée.

Par ailleurs, le modèle de régression linéaire multivariée utilisé est principalement indiqué lorsque l'on dispose de données d'exposition incluant une seule mesure par travailleur, ce qui n'est pas systématiquement le cas dans notre étude. Ce type de modèle empirique permet d'estimer les sources de variabilité des expositions liées aux caractéristiques du travail / procédé, mais il n'est pas adapté à l'estimation des facteurs aléatoires influençant les niveaux d'exposition telles que les variabilités inter- et intra-individuelles. D'autres modèles comme les modèles de régression mixtes peuvent être utilisés dans ce but.

Un des intérêts des modèles de régression linéaire utilisés est leur simplicité d'utilisation dans la mesure où ces modèles nécessitent uniquement de disposer d'informations sur les paramètres descriptifs de l'environnement, lesquels sont généralement accessibles à partir d'une étude des postes de travail. Ces modèles nécessitent néanmoins de disposer de données métrologiques fiables et en nombre suffisant. Leurs pré-requis sont donc une bonne stratégie de sélection des déterminants (reposant sur une étude détaillée des conditions d'exposition) ainsi que des métrologies réalisées dans des conditions suffisamment variées, ce qui ne permet pas leur utilisation systématique.

Ces modèles peuvent par conséquent se révéler utiles comme dans la présente étude lorsqu'on on possède des informations précises sur les conditions de réalisation d'une activité (cabines en surpression ou tâches manuelles extérieures) ou de déroulement d'un procédé (stade de dégradation du déchet connu à chaque phase), même en l'absence de données sur certaines variables physiques (débits d'émission, taux de renouvellement d'air...) ou physico-chimiques (densité, tension de vapeur des polluants).

Ces modèles présentent également l'intérêt une fois validés de pouvoir être utilisés comme outils prédictifs des expositions à partir de la relation mathématique construite liant la concentration atmosphérique du polluant aux déterminants utilisés. Ces caractéristiques font des modèles de régression des outils intéressants pour caractériser les expositions professionnelles à partir d'un nombre limité de variables. Leur pertinence et leur précision sont en revanche intimement liées à la qualité des données métrologiques utilisées ainsi qu'au choix des déterminants de l'exposition. Dans la présente étude, le choix des déterminants retenus est uniquement basé sur le jugement d'expert et les métrologies de bioaérosols réalisées sont restreintes à des prélèvements ambiants de courte durée, ce qui limite la généralisation des conclusions obtenues.

Une des limites des modèles statistiques testés est qu'ils ne permettent pas de caractériser la relation physico-chimique qui lie des déterminants d'exposition aux données métrologiques collectées. Par exemple, la compréhension des phénomènes physiques à l'origine de l'émission, du transport et de l'impact des polluants sur les récepteurs n'est que rarement approchée par ces modèles empiriques, ce que permettent par contre les modèles physiques mécanistiques.

De plus, ces modèles statistiques de régression linéaire présentent d'autres inconvénients :

- *fréquente absence / faiblesse de validation* : les modèles de régression utilisés sont souvent limités à la construction de la relation mathématique reliant déterminants et données d'exposition mais peu d'études procèdent à une réelle validation de ces modèles.
- *validité restreinte aux strictes conditions dans lesquelles le modèle a été construit* : la pertinence de la relation mathématique construite est limitée aux conditions prévalant lors de l'étude, ce qui limite la puissance de ces modèles et n'autorise leur usage que pour un nombre limité de situations,
- *dépendance à la base de données ayant servi à la construction du modèle* : la généralisation du modèle construit à d'autres polluants ou à d'autres activités est généralement impossible du fait de la spécificité des déterminants retenus et des données métrologiques utilisées. En ce sens, les modèles statistiques de régression utilisés constituent probablement des outils moins généralistes que les modèles empiriques.
- *restrictions* : les modèles de régression linéaire ne sont pas adaptés dans le cas de mesures répétées sur les mêmes travailleurs ou lorsque les données sont fortement corrélées au sein d'un site d'activité ou d'un groupe de travailleurs ; d'autres modèles sont dans ce cas plus appropriés (modèles de régression mixte). Par ailleurs, la nature de la relation liant l'exposition aux déterminants n'est pas forcément linéaire, pouvant nécessiter l'usage d'autres modèles de régression.

### **3.5 Conclusions**

L'étude réalisée montre l'intérêt des modèles statistiques de régression linéaire pour identifier des déterminants spécifiques de l'exposition atmosphérique. L'équation de régression linéaire déduite du modèle permet d'estimer les expositions en fonction des modalités des déterminants retenus, et en particulier d'identifier les situations qui peuvent être associées à des expositions maximales, orientant le questionnaire des risques vers les actions de prévention à mener prioritairement. Ces modèles ont permis dans notre étude d'identifier les facteurs prioritaires sur lesquels agir (systèmes d'aspiration lors du retournement des déchets, port d'EPI respiratoire lors des tâches réalisées en dehors des cabines en surpression, humidification des tas de compost pour limiter l'émission de particules chargées de

bioaérosols...) pour maîtriser les niveaux d'exposition professionnelle aux microorganismes et aux MCOV.

La contrepartie à la spécificité de ces modèles est la nécessité d'une étude approfondie des conditions d'activité et la réalisation de nombreuses mesures métrologiques pour sa construction.

De ce fait, les modèles statistiques testés, bien que constituant une démarche pertinente pour évaluer l'exposition et les risques sanitaires dans des conditions spécifiques, ne peuvent pas être recommandés en première intention comme méthode systématique d'évaluation des risques.

# Article n° 3

*« Critical working tasks and determinants of exposure to bioaerosols and  
MVOC at composting facilities »*

*Int J Hyg Environ Health; 2010;213:338-347.*



Contents lists available at ScienceDirect

## International Journal of Hygiene and Environmental Health

journal homepage: [www.elsevier.de/ijheh](http://www.elsevier.de/ijheh)

### Critical working tasks and determinants of exposure to bioaerosols and MVOC at composting facilities

Renaud Persoons<sup>a,c,\*</sup>, Sylvie Parat<sup>b</sup>, Muriel Stoklov<sup>a,c</sup>, Alain Perdrix<sup>a,c</sup>, Anne Maitre<sup>a,c</sup><sup>a</sup> Equipe Environnement et Prédiction de la Santé des Populations, Laboratoire TIMC, UMR CNRS 5525, Université Joseph Fourier, Grenoble, France<sup>b</sup> Société Air & Bio, 13 rue Jules Ferry, 73000 Chambéry, France<sup>c</sup> Médecine et Santé au Travail, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9, France

#### ARTICLE INFO

##### Article history:

Received 7 May 2009

Received in revised form 27 May 2010

Accepted 2 June 2010

##### Keywords:

Bioaerosols

MVOC

Green waste

Biowaste

Composting

Exposure determinants

#### ABSTRACT

Airborne bioaerosols and Microbial Volatile Organic Compounds (MVOC) concentrations were simultaneously monitored at a composting facility and the main determinants of atmospheric concentrations were characterised, in order to help protect workers from potential adverse health effects. Microorganisms and MVOC were sampled during various process stages and working tasks, both on site at the two units (green waste and biowaste), and at the border of the composting facility. Ambient monitorings were performed at sampling points deemed representative of occupational exposures for critical working tasks, and additional individual samplings were done on workers for MVOC. A linear regression model was used to estimate the determinants explaining exposure variability to bioaerosols and volatile compounds. Bioaerosol concentrations ranging from  $10^2$  to  $1.8 \times 10^5$  cfu/m<sup>3</sup> were observed, with peak exposures in the shredding and waste sieving phases. Shredder and siever adjustments, cleaning and maintenance of aeration systems/composting containers were associated with the highest bioaerosols ambient concentrations. MVOC concentration profiles were highly variable depending on the composting unit. Shredding/rotting phases were associated with the highest levels at respectively green waste/biowaste units. Terpenoids and alcohols were the most predominant compounds, and total MVOC levels reached up to 40 mg/m<sup>3</sup>. Individual and ambient MVOC concentrations did not show significant differences. "Season", "waste turning", "process stage" and "sampling location" were the main determinants of bioaerosols and MVOC concentrations variability. Moderate or no correlation was found between microorganisms and volatile organic compounds concentrations. The high bioaerosol and MVOC levels observed as well as the potential of additive irritative effects resulting from these exposures justify the wearing of personal protective equipments for the associated working tasks. On the other hand, low concentrations recorded in the immediate vicinity of the facility suggested a limited environmental impact from the composting activity. Simultaneous monitoring of bioaerosols and MVOC exposures at various sampling locations and during main working tasks (including cleaning/maintenance tasks) seems of importance for improving health risk assessments at composting facilities.

© 2010 Elsevier GmbH. All rights reserved.

#### Introduction

At composting facilities, waste handling during shredding, windrows turning or sieving phases generates airborne bioaerosols. The great development of this waste management strategy raises the concern of the health impact of bioaerosols, as much for the workers of composting plants as well as for the residential popula-

tions close to these facilities (Domingo and Nadal, 2009). Bioaerosol exposure can lead to various pathologies: irritative reactions (upper and lower respiratory tracts, asthma, contact dermatitis), inflammatory (chronic bronchitis), allergic or immunoallergic responses (rhinitis, sinusitis, allergic asthma, hypersensitivity pneumonitis, and organic dust toxic syndrome), and infections such as invasive aspergillosis in immunosuppressed subjects (Bünger et al., 2000; Douwes et al., 2003; HSE, 2003; Millner et al., 1994). *Aspergillus fumigatus* is responsible for sinusitis, allergic alveolitis, asthma and even allergic bronchopulmonary aspergillosis. A significant association between elevated bioaerosol exposure and the increased frequency of respiratory and cutaneous pathologies among composting plant workers has been reported (Bünger et al., 2000, 2007). For levels exceeding  $10^4$  cfu per m<sup>3</sup> (cfu: colony forming unit), res-

\* Corresponding author at: Equipe Environnement et Prédiction de la Santé des Populations, Laboratoire TIMC, UMR CNRS 5525, Université Joseph Fourier, Domaine de la Merci, 38706 La Tronche Cedex, France. Tel.: +33 476637506; fax: +33 476637502.

E-mail address: [RPersoons@chu-grenoble.fr](mailto:RPersoons@chu-grenoble.fr) (R. Persoons).



piratory tract irritation has been reported (Heida et al., 1995), but also gastro-intestinal problems and more rarely severe respiratory pathologies (Poulsen et al., 1995).

Highly variable total viable microorganisms concentrations have been measured, with a predominance of gram-negative bacteria, microscopic fungi and actinomycetes (Folmsbee and Strevett, 1999; Lavoie and Alie, 1997; Sánchez-Monedero et al., 2005). Suggestion has been made to use thermotolerant fungi and thermophilic actinomycetes as indicator organisms for air emissions from composting plants (Albrecht et al., 2008). Exposure measurements coupled with work task analysis have reported high bioaerosol levels during waste loading, shredding, windrows turning and sieving (Fischer et al., 1998, 2000; Sánchez-Monedero et al., 2005; Tolvanen et al., 1998), but also raised concentrations in waste storage composting halls in enclosed units (Heida et al., 1995). Meteorological conditions clearly influence bioaerosol ambient concentrations (Epstein et al., 2001; Folmsbee and Strevett, 1999; Maricou et al., 1998; Tolvanen et al., 1998). To date, mainly ambient air monitoring has been used at composting facilities to assess bioaerosol exposures. It is thus important that sampling strategies explore occupational exposure and establish task-related exposure assessments (HSE, 2003). There is also a need to study the influence of process engineering on reducing bioaerosol exposures at composting units.

In addition to this approach, microbial volatile organic compounds (MVOC) have been used as indicators of microbial growth in a substrate (Fischer et al., 1999). MVOC are both derived from the microorganisms degrading the plant material and from the waste itself (Fischer et al., 1998, 2000). MVOC production is highly dependent on the microbial species, growth phase, and environmental conditions (Pasanen et al., 1996; Sunesson et al., 1995). Adverse health effects of MVOC have mainly been discussed in indoor environments with eye and upper-airway irritations reports (Pasanen et al., 1998). In addition, it was shown that compounds such as limonene have a potential to cause sensitisation of the skin (DeWitt and Beberta, 2004). On the other hand, little is still known about potential adverse health effects in connection with occupational exposures. In particular, there is a lack of knowledge of exposure to MVOC mixtures in work environments (Korpi et al., 2009). Few studies have gathered data on MVOC concentrations at composting facilities, with reported levels ranging from 0.01 to 1 mg/m<sup>3</sup> (Fischer et al., 1998, 2000; Müller et al., 2004a; Tolvanen et al., 2005).

However, these studies have not fully determined working or environmental conditions that can influence MVOC concentrations, and little is still known about occupational exposure at each step of the composting process and for different types of waste. A better understanding of MVOC levels and patterns with regard to different types of process engineering, biodegradation stages and waste nature is thus needed.

The aim of our study was to simultaneously investigate and compare bioaerosol and MVOC exposures during the main polluting working tasks, including equipment cleaning and maintenance, at a composting facility treating both green waste and biowaste; it also aimed at determining the different parameters linked to process, weather conditions or waste composition, which may influence these exposures.

## Methods

### *Description of the process and workers activities*

The studied composting plant is a large-scale facility (annual turnover of 20,000 t/a) located in farming country, 200 m from the nearest dwellings. Composting takes place in two units, one (par-

tially enclosed) processing green waste and the other (enclosed) using a mix of source-separated biowaste (80%) and green waste (20%).

On arrival, green waste is shredded then stored in three successive composting halls for a month (3 periods of 10 days). After this initial degradation period including two turning cycles, waste is transferred to maturation halls where windrows undergo a maturation cycle lasting one month, without turning. Lastly, mature compost is passed through a sieve to be stored in halls for an additional 2 months. Rotting, maturation and sieving phases take place in roofed halls, whereas shredding and storage are carried out in open air. In composting halls, negative aeration systems (air rails located at ground level) recover leachate, which are scrubbed thanks to washing towers and then evacuated to an exterior lagoon.

Biowaste unit includes a reception hall, three composting containers and a maturation hall. On arrival, waste is dumped, shredded then transferred inside a first composting container. The waste first undergoes a 10 days rotting phase in a dynamic composting container in which it is automatically turned, then transferred inside the subsequent container. An additional rotting period of 6 weeks takes place in two other static composting containers, including the same negative pressurised aeration systems. Compost leachate is reinjected into the containers, gases are scrubbed and trapped by biofilters. Fermented compost is then placed in a maturation hall for a month, passed through a sieve and finally stored for a further two months. Apart from the open-air storage and the maturation period in a roofed hall, other stages (reception, shredding, and rotting) take place in totally enclosed areas.

Five operators control the biodegradation process in the two units. In the shredding and waste transfer phases, mechanical loaders fitted with ventilated cabins are used. Many other tasks are manual such as compost samplings at the core of windrows (temperature and humidity checks), adjustments of shredders and sieving machine. Equipment cleaning and maintenance involve the following activities: maintenance of windrows turning machines (including replacement of ventilated cab filters), cleaning of watering pipes/air rails at composting halls, cleaning of washing towers (green waste unit), cleaning of composting containers at biowaste unit, maintenance of closed conveyer systems.

### *Sampling and analysis of viable bioaerosols*

Concentrations of microorganisms were studied at the two composting units during 4 periods of activity (2 summer and 2 winter periods), both on site and at the site periphery (two samplings points located in the immediate vicinity of the composting units). On site ambient air samples were collected at specific sampling locations deemed representative of occupational exposures (shredding, rotting, windrows turning, maturation, storage, cleaning and maintenance operations). A precise description of the monitoring conditions is provided in Table 1. Airborne microorganisms were sampled in two successive replicates. On site measurements duration initially fixed to one minute was reduced to thirty seconds from the second sampling period due to the saturation of some culture media. Samples taken on the site periphery lasted four minutes and were located 1.5 m above the ground. The sampler used was the 400-holes Andersen single stage viable particle impactor (Andersen, 1958), equipped with a calibrated orifice ensuring a flow rate of 28.3 l/min. Five culture media were used at different incubation temperatures: Trypticase-Soy Agar at 30 °C for total mesophilic bacterial flora, Drigalski at 30 °C for gram-negative bacteria, Malt Extract Agar supplemented with Chloramphenicol at 30 °C for fungal flora and 37 °C for *Aspergillus* spp., and Trypticase-Soy Agar at 52 °C for thermophilic actinomycetes. After a 5–8-day incubation period, colonies were counted and identified. Concentrations were calculated after correction using the positive hole conversion table



**Table 1**  
Bioaerosol and MVOC sampling conditions at Green waste and Biowaste composting units.

Process stage	Sampling points	Sampling periods	Associated working tasks
<i>Green waste composting unit</i>			
Shredding	Next to the shredder, at 1.5 m above ground	During green waste shredding	Shredder adjustments
Fermentation (quiescent piles)	In front of compost windrows, at 1 m above ground	Outside compost watering periods	Ground cleaning inside composting halls
Fermentation (turning piles)	At the core of the windrow, 1 m above ground	During temperature and humidity samplings, following the transfer of half of the windrow	Compost samplings at the core of windrows
Maturation	Next to the windrows at maturation halls	After 3–5 weeks of maturation	Compost samplings
Storage	Next to the windrows at storage halls	After 1–1.5 month of storage	Compost transfer by tractors non-equipped with ventilated cabs
Washing towers	1.5 m above leachate collecting channels, beside washing towers	During periods of windrows transfer at composting halls located beside	Washing towers and pipes cleaning
<i>Biowaste composting unit</i>			
Shredder/waste disposal unit	Next to the biowaste shredder	Following waste transfer from reception zone to the shredder	Crusher cleaning and maintenance
Fermentation (quiescent piles)	Inside static composting containers	After 1–20 days of static fermentation	Container/conveyer cleaning and maintenance
Fermentation (turning piles)	Inside composting containers	After 1–10 days of fermentation (dynamic composting containers) or following waste transfer (static composting containers)	Container cleaning
Maturation	In front of compost windrows, at 1.5 m above ground	After 1–3 weeks of maturation	Compost samplings
Sieving	Next to the compost sieve	During compost sieving	Siever adjustments and maintenance
<i>Site periphery</i>			
South Site (downwind)	20 m from the green waste composting halls	During periods of activity at Green waste composting unit	–
North Site (upwind)	30 m from the biowaste maturation halls	During periods of activity at Biowaste composting unit	–

(Andersen Instruments, 1984) and expressed in cfu/m<sup>3</sup> (colony forming units per cubic metre). Fungi were identified to genus- and species-level for *Aspergillus*, by colony characteristics and microscopic examination with lacto-phenol blue stain. Bacteria were differentiated by Gram staining and microscopic examination, and enzymatic properties (API tests, Biomérieux, Inc., Marcy l'Etoile, France) for gram-negative bacteria. On-site samples and analyses taken conformed with European standard EN 13098 (Comité européen de normalisation, 2000) and with recommendations of the American Society for Testing and Materials E 884-82 (American Society for Testing and Materials, 1993).

#### Sampling and analysis of MVOC

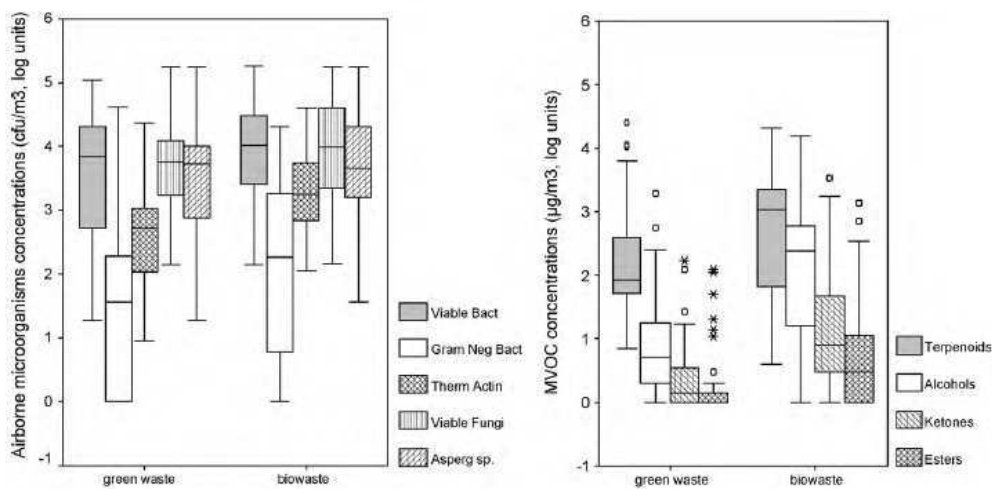
The term MVOC used in this article refers to compounds that can be both microbially and facility-derived (plant debris or sawdust) (Elke et al., 1999; Fischer et al., 1999; Korpi et al., 2009; Müller et al., 2004a; Wilkins et al., 2000). Both ambient and individual samples were collected. MVOC fixed point sampling sites were identical to those defined for bioaerosol quantification and sampling duration was either fixed at 6 h (process stages with quiescent piles) or at 15 min for specific operations (compost samplings at the core of windrows, maintenance tasks) which required shorter sampling durations. The following working tasks were studied by individual samplings: shredding/waste turning (green waste unit), waste loading-shredding/waste turning (biowaste unit). Samplers were located in the breathing zone of workers for about 6 h. 27 compounds were quantified at every sampling location: terpenoids ( $\alpha$ -pinene,  $\beta$ -pinene,  $\beta$ -myrcene, camphene, limonene, and alpha-terpineol), alcohols\* (2-methyl-1-propanol, 1-butanol, 2-methyl-1-butanol, 3-methyl-1-butanol, 3-methyl-2-butanol, 2-pentanol, 3-octanol, 2-octen-1-ol, and 1-octen-3-ol), ketones\* (2-pentanone, 2-hexanone, 2-heptanone, 3-octanone, and 2-bornanone), esters (methyl caproate, ethyl caproate, ethyl heptanoate, sec butyl acetate, methyl valerate, propyl butyrate) and

a sulphur-containing compound\* (dimethyldisulfide). \*Alcohols (Alc), ketones (Ket) and dimethyldisulfide were considered to originate only from microbial sources (Müller et al., 2004a) and their concentrations were compared to total MVOC concentrations (including terpenoids and esters). MVOC were collected using a personal air sampler (SKC model 224-PCTX4) equipped with SKC Anasorb 747 desorption tubes. Flow rates were calibrated at 0.7 l/min using an airflow calibrator (Gilibrator2, Gilian Inc.). Following chemical desorption by 1.5 ml methylene chloride, analysis was performed by GC-MS (PerkinElmer Autosystem XL with HS40 Turbomass mass spectrometer). GC parameters were as follows: GC temperature programme: 55 °C for 10 min, first ramp rate 5 °C/min up to 100 °C, 100 °C for 3 min, second ramp rate 15 °C/min up to 220 °C, 220 °C for 1 min. Injector temperature: 250 °C. GC columns: either 60m DBWAX (with 0.25 mm ID and 1  $\mu$ m film thickness) or 60m DB5 (with 0.25 mm ID and 1  $\mu$ m film thickness) depending on compounds analyzed. Detection limits ranged from 0.1 to 0.3  $\mu$ g/m<sup>3</sup>, except from 2-octen-1-ol and 1-butanol with 1.0 and 5.2  $\mu$ g/m<sup>3</sup> detection limits, respectively.

#### Data analysis

Data were analysed using SPSS statistical software (SPSS for Windows®, version 10.1.3, 2001). Log-normally distributed variables were log-transformed and studied by variance analyses (ANOVA) if permitted by the sample size. Descriptive statistics [geometric means, geometric standard deviations (GSD), ranges] were calculated. Variables which were not log-normally distributed or of an insufficient sample size were compared using non-parametric tests (Mann-Whitney *U* test). Bivariate correlation tests (Pearson's linear correlation coefficient) were used to study the associations between total fungal flora/*Aspergillus* flora as well as between microorganisms and MVOCs. Linear regression analysis was used to model the influence of exposure determinants on either bioaerosol or MVOC concentrations.





**Fig. 1.** Box and whisker plots (min, Q1, median, Q3, max) of log-transformed airborne microorganisms and MVOC concentrations at green waste/biowaste composting units (overall data). Units are log-transformed (cfu/m<sup>3</sup> for airborne microorganisms and µg/m<sup>3</sup> for MVOC); Viable Bact=total viable bacteria; Gram Neg Bact=Gram negative bacteria; Therm Actin=thermophilic actinomycetes; Viable Fungi=total viable fungi; Asperg. sp.=*Aspergillus* sp.; ○=values higher than [Q3+1.5(Q3–Q1)]; ☆=values higher than [Q3+3(Q3–Q1)].

**Results**

*Green waste composting unit – bioaerosols*

Bioaerosol concentrations measured at green waste unit are presented in Fig. 1 (overall data) and Table 2 (categories). Levels of bacteria and fungi were extremely variable depending on the season and process stage, ranging from 10<sup>2</sup> to 1.7 × 10<sup>5</sup> cfu/m<sup>3</sup>. Total bacterial concentrations varied from 10<sup>2</sup> to 10<sup>5</sup> cfu/m<sup>3</sup>, with significantly higher exposures during the initial shredding phase (p=0.004); *Bacillus* was the main genus identified but corynebacteria and micrococci were also frequently observed. Gram-negative bacteria levels of up to 4 × 10<sup>4</sup> cfu/m<sup>3</sup> were found, with *Pseudomonas* being the predominant genus. Thermophilic actinomycetes ranged from 5 × 10<sup>2</sup> to 2 × 10<sup>4</sup> cfu/m<sup>3</sup> with no obvious trend observed in the different biodegradation stages. Microscopic fungi were present in strong concentrations (10<sup>2</sup> to 10<sup>5</sup> cfu/m<sup>3</sup>), and significantly higher levels were observed during shredding (p= 0.003) and windrows turning (p= 0.014). *Aspergillus*

flora was clearly predominant, with *Aspergillus fumigatus* reaching 10<sup>5</sup> cfu/m<sup>3</sup>. The predominance of *A. fumigatus* (70–95% of colonies) was found in all phases except during shredding, where *A. flavus* and *A. niger* were also predominant. Concentrations of total fungal flora and aspergilli were strongly correlated (Pearson = 0.884, p < 0.001). The lowest concentrations of bacteria and fungi were observed near the washing towers, located behind composting halls, with levels rarely exceeding 10<sup>4</sup> cfu/m<sup>3</sup> regardless of the state of waste in the nearby composting halls (quiescent or turning piles).

Significantly higher concentrations were found during summer for total bacteria (p < 0.001) and *Aspergillus* sp. (p = 0.02), the results being close to significance for fungal flora (p = 0.07). Bioaerosol concentrations measured on the site periphery downwind from the green waste composting unit were significantly lower for all flora, with levels never exceeding 6 × 10<sup>3</sup> cfu/m<sup>3</sup>. Qualitatively, *Bacillus* and *Aspergillus* were predominant for bacteria and fungi respectively. Total fungal and *Aspergillus* concentrations were significantly higher during windrows turning (p = 0.014 and p = 0.048

**Table 2**  
Airborne microorganisms concentrations (cfu/m<sup>3</sup>) – green waste composting unit.

Location/sampling conditions	Number of samples	Total viable bacteria	Gram-negative bacteria	Thermophilic actinomycetes	Total viable fungi	<i>Aspergillus</i> sp.
		GM [GSD]	GM [GSD]	GM [GSD]	GM [GSD]	GM [GSD]
On site	31	4.7 × 10 <sup>3a</sup> [8.6]	37 <sup>a</sup> [22.7]	353 <sup>a</sup> [10.8]	6.1 × 10 <sup>3a</sup> [4.9]	4.7 × 10 <sup>3a</sup> [5.8]
Site periphery	4	212 [17.6]	nd	14 [8.3]	692 [3.4]	161 [6.4]
Summer (2 periods)	18	1.4 × 10 <sup>4b</sup> [3.8]	36 [20.4]	363 [9.8]	7.9 × 10 <sup>3b</sup> [3.2]	6.8 × 10 <sup>3b</sup> [5.0]
Winter (2 periods)	17	876 [10.3]	16 [28.0]	159 [16.8]	2.8 × 10 <sup>3</sup> [7.5]	1.4 × 10 <sup>3</sup> [9.2]
Shredding	3	3.8 × 10 <sup>4c</sup> [2.2]	420 [235]	3.3 × 10 <sup>3</sup> [5.6]	6.8 × 10 <sup>4c</sup> [5.3]	4.1 × 10 <sup>4c</sup> [4.2]
Fermentation	16	3.2 × 10 <sup>3</sup> [9.8]	11 [13.2]	275 [11.4]	4.5 × 10 <sup>3</sup> [4.0]	3.7 × 10 <sup>3</sup> [5.7]
Maturation/storage	8	6 × 10 <sup>3</sup> [8.3]	179 [14.4]	562 [4.6]	9.6 × 10 <sup>3</sup> [2.7]	7.6 × 10 <sup>3</sup> [3.4]
Washing towers	4	2.7 × 10 <sup>3</sup> [7.2]	27 [15.2]	70 [24.6]	1.3 × 10 <sup>3</sup> [3.6]	886 [3.8]
Quiescent piles	20	3.6 × 10 <sup>3</sup> [8.9]	24 [22.7]	229 [7.1]	3.7 × 10 <sup>3</sup> [3.8]	2.9 × 10 <sup>3</sup> [4.6]
Turning piles	11	7.4 × 10 <sup>3</sup> [9.8]	80 [29.1]	778 [12.7]	1.5 × 10 <sup>4d</sup> [4.8]	1.1 × 10 <sup>4d</sup> [6.3]

GM: geometric mean; [GSD]: geometric standard deviation; nd: non-detectable.  
<sup>a</sup> Significant difference to the concentrations at site periphery.  
<sup>b</sup> Significant difference to the winter concentrations.  
<sup>c</sup> Significant difference to the concentrations observed during subsequent biodegradation phases.  
<sup>d</sup> Significant difference to the concentrations observed with quiescent piles.

**Table 3**  
Linear regression model – green waste and biowaste composting units.

Studied variables	Waste	Microorganisms concentrations				MVOC concentrations			
		Ln (total viable bacteria)	Ln (thermophilic actinomycetes)	Ln (total viable fungi)	Ln ( <i>Aspergillus</i> sp.)	Ln (terpenoids)	Ln (alcohols)	Ln (ketones) <sup>a</sup>	Ln (esters) <sup>a</sup>
Season (winter vs. summer)	Green waste	***	n.s.	Δ	**	***	***	–	–
	Biowaste	**	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	*	n.s.
Sampling location (site vs. periphery)	Green waste	*	*	*	***	n.s.	*	–	–
	Biowaste	*	Δ	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Waste turning (turning piles vs. quiescent piles)	Green waste	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	**	–	–
	Biowaste	*	n.s.	**	*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Process stage (shredding vs. subsequent biodegradation phases)	Green waste	Δ	Δ	**	*	***	***	–	–
	Biowaste	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Process stage (fermentation vs. other phases)	Green waste	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	–	–
	Biowaste	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	**	**	***	**
Process stage (sieving vs. previous phases)	Green waste <sup>b</sup>	–	–	–	–	–	–	–	–
	Biowaste	n.s.	n.s.	*	*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Proportion of concentration variations accounted for by the regression model ( $R^2$ , %)	Green waste	52%	25%	44%	51%	77%	86%	–	–
	Biowaste	54%	10%	40%	28%	28%	29%	54%	43%
Regression model statistical significance	Green waste	***	*	***	***	***	***	–	–
	Biowaste	***	Δ	**	**	**	**	***	**

Δ: close to significance ( $0.05 \leq p < 0.1$ ), n.s.: non-significant variable ( $p \geq 0.1$ ).

\*\*\*  $p < 0.001$ .

\*\*  $0.001 \leq p < 0.01$ .

\*  $0.01 \leq p < 0.05$ .

<sup>a</sup> Due to the very low concentrations detected, linear regression analysis was not performed for “Ketones” and “Esters” variables at green waste composting unit.

<sup>b</sup> Sieving phase was not studied at green waste composting unit.



respectively) compared to quiescent piles, the differences being not significant for other microbiological flora studied.

Linear regression analysis used to characterise the bioaerosol exposure determinants at green waste unit is shown in Table 3. As regards viable bacteria, viable fungi and *Aspergillus* flora concentrations, between 45% and 50% of the observed variability was explained by "season", "sampling location" and "process stage", whereas these variables only accounted for 25% of concentrations variability in the case of thermophilic actinomycetes. Other tested variables, including "waste turning", did not bring additional information to the regression model.

#### Green waste composting unit – MVOC

Concentrations of MVOC monitored at green waste unit are presented in Fig. 1 (overall data) and Table 4 (categories). Highly variable concentrations were observed depending on season, process stage or sampling locations. Total MVOC concentrations ranged from 0.1 to more than 27 mg/m<sup>3</sup>. Initial shredding phase resulted in the highest ambient concentrations, with significant differences ( $p < 0.005$ ) for all MVOC categories. Terpenoids were the most predominant compounds with significantly higher concentrations ( $p < 0.001$ ) than other MVOC, reaching up to 25 mg/m<sup>3</sup> during shredding. Limonene and  $\alpha/\beta$ -pinene generally represented 80–90% of total terpenoids concentrations. Terpenoids profiles were found dependent on waste composition, limonene being predominant when resinous waste was composted whereas  $\alpha/\beta$ -pinene being in the majority in other cases. Alcohols, ketones and esters concentrations were much lower, with levels rarely exceeding 1 mg/m<sup>3</sup> during initial shredding phase. Predominant identified compounds were 2-methyl-1-butanol/2-octen-1-ol/1-octen-3-ol for alcohols, 2-heptanone/2-pentanone for ketones and propyl butyrate for esters. Dimethyldisulfide concentrations were generally below detection limits. Ambient MVOC levels observed during subsequent biodegradation phases were found to be one to two orders of magnitude lower, with terpenoids levels never exceeding 1 mg/m<sup>3</sup> and concentrations of other compounds systematically below 0.1 mg/m<sup>3</sup>. Significantly higher terpenoids, alcohols and ketones concentrations ( $p \leq 0.01$ ) were observed during activities requesting windrows turning in comparison with situations with quiescent piles.

Higher ambient concentrations were found on-site than at the border of the unit, but the difference was not significant, prob-

ably due to the small number of peripheral samples collected. Significantly higher ambient concentrations were found in summer for terpenoids ( $p < 0.01$ ) and alcohols ( $p = 0.03$ ). On average, [(Alc + Ket)/total MVOC] ratio ranged from 5% to 13%, with higher values in winter, during rotting and when piles were turned.

Individual samplings resulted in terpenoids concentrations ranging from 0.1 to 6.2 mg/m<sup>3</sup>, whereas other volatile compounds never exceeded 0.1 mg/m<sup>3</sup>. Significantly higher individual exposures were observed during shredding than during waste turning. Individual and ambient MVOC concentrations were similar during waste turning phase, whereas ambient concentrations were higher than individual exposures during shredding.

Linear regression analysis (Table 3) showed that respectively 77% and 86% of terpenoids and alcohols concentrations variability was explained by "season", "process stage", "waste turning" and "sampling location" variables. All MVOC categories were highly correlated between each other ( $r > 0.85$ ,  $p < 0.001$ ). Correlation coefficients indicated moderate ( $0.5 \leq r < 0.65$ ) association between fungal or *Aspergillus* variables and MVOC, with a low degree of significance ( $p < 0.01$ ). Similarly, total bacterial concentrations were found correlated with terpenoids concentrations ( $r = 0.63$ ). Gram-negative bacterial and thermophilic actinomycetes concentrations were never found correlated with MVOC levels.

#### Biowaste composting unit – bioaerosols

Concentrations of airborne microorganisms collected at biowaste unit are shown in Fig. 1 (overall data) and Table 5 (categories). On average, significantly higher bioaerosol concentrations were observed in comparison with green waste unit for both thermophilic actinomycetes ( $p < 0.001$ ) and gram-negative bacteria ( $p = 0.038$ ), the differences being close to significance for total bacteria ( $p = 0.079$ ). Bacterial and fungal concentrations ranged from  $10^2$  to  $1.8 \times 10^5$  cfu/m<sup>3</sup>, with maximum levels during shredding, dynamic rotting and sieving. Total viable bacterial concentrations frequently exceeded  $10^4$  cfu/m<sup>3</sup>, both during initial rotting phase and sieving; *Bacillus* was the dominant bacterial genus but also isolated were corynebacteria, micrococci and *Streptomyces* sp., from samples collected during fermentation. Gram-negative bacteria concentrations ranged from  $10^2$  cfu/m<sup>3</sup> inside composting containers to  $2 \times 10^4$  cfu/m<sup>3</sup> during shredding. Thermophilic actinomycetes were found in concentrations of between  $10^2$  and  $4 \times 10^4$  cfu/m<sup>3</sup>, with maximum levels at sieving

**Table 4**  
MVOC concentrations ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) – green waste composting unit.

Location/Sampling conditions	Number of samples	Terpenoids (Terp) GM [GSD]	Alcohols (Alc) GM [GSD]	Ketones (Ket) GM [GSD]	Esters* (Est) GM [GSD]	Ratio [Alc + Ket]/total MVOC (mean %)
Ambient samples	33 (26 <sup>a</sup> )	131 [7.9]	8.6 [5.7]	3.6 [3.1]	2.0 [4.2]	9.4
Individual samples	7 (6 <sup>a</sup> )	546 [5.7]	21 [3.0]	4.9 [1.9]	5.6 [3.4]	6.6
On site	29 (23 <sup>a</sup> )	154 [8.4]	9.6 [6.1]	3.9 [3.3]	2.2 [4.6]	8.8
Site periphery	4 (3 <sup>a</sup> )	40 [3.0]	3.9 [2.3]	2.0 [1.0]	nd	13.8
Summer (2 periods)	16 (9 <sup>a</sup> )	270 <sup>b</sup> [5.6]	14 <sup>b</sup> [6.6]	4.4 [4.1]	2.3 [4.8]	6.6
Winter (2 periods)	17	66 [8.8]	5.3 [4.4]	2.9 [2.2]	1.9 [4.2]	12.0
Shredding	4 (3 <sup>a</sup> )	11 562 <sup>c</sup> [1.8]	466 <sup>c</sup> [2.9]	58 <sup>c</sup> [3.0]	90 <sup>c</sup> [1.6]	5.5
Fermentation	16 (12 <sup>a</sup> )	116 [3.7]	7.1 [2.3]	2.8 [1.4]	1.4 [1.5]	9.7
Maturation/storage	6 (5 <sup>a</sup> )	51 [1.5]	3.1 [1.5]	2.0 [1.0]	1.1 [1.4]	6.5
Washing towers	3	20 [3.3]	2.5 [2.3]	2.0 [1.0]	nd	12.8
Quiescent piles	17 (14 <sup>a</sup> )	63 [3.4]	3.8 [2.0]	2.2 [1.2]	1.2 [1.4]	7.6
Turning piles	12 (9 <sup>a</sup> )	551 <sup>d</sup> [12.4]	35 <sup>d</sup> [8.3]	8.6 <sup>d</sup> [4.7]	5.5 [8.6]	10.5

GM: geometric mean; [GSD]: geometric standard deviation; nd: non-detectable.

<sup>a</sup> Esters were not quantified during the first sampling campaign.

<sup>b</sup> Significant difference to the winter concentrations.

<sup>c</sup> Significant difference to the concentrations observed during subsequent biodegradation phases.

<sup>d</sup> Significant difference to the concentrations observed with quiescent piles.



**Table 5**  
Airborne microorganisms concentrations (cfu/m<sup>3</sup>) – biowaste composting unit.

Location/sampling conditions	Number of samples	Total viable bacteria GM [GSD]	Gram-negative bacteria GM [GSD]	Thermophilic actinomycetes GM [GSD]	Total viable fungi GM [GSD]	<i>Aspergillus</i> sp. GM [GSD]
On site	28	1.4 × 10 <sup>4a</sup> [4.9]	168 <sup>a</sup> [23.1]	2.5 × 10 <sup>3</sup> [5.1]	1.1 × 10 <sup>4a</sup> [6.5]	5.7 × 10 <sup>3a</sup> [6.8]
Site periphery	4	701 [4.6]	7 [9.7]	550 [4.2]	1.2 × 10 <sup>3</sup> [3.1]	466 [3.8]
Summer (2 periods)	14	1.8 × 10 <sup>4</sup> [4.5]	192 [17.1]	1.8 × 10 <sup>3</sup> [3.6]	9.6 × 10 <sup>3</sup> [6.6]	4.7 × 10 <sup>3</sup> [7.1]
Winter (2 periods)	18	5.6 × 10 <sup>3</sup> [7.3]	75 [32.3]	2.4 × 10 <sup>3</sup> [6.9]	7.9 × 10 <sup>3</sup> [7.6]	3.8 × 10 <sup>3</sup> [8.3]
Waste loading/shredding	8	2.9 × 10 <sup>4</sup> [2.0]	2.8 × 10 <sup>3</sup> [3.8]	1.1 × 10 <sup>3</sup> [3.2]	4.2 × 10 <sup>4</sup> [2.9]	1.4 × 10 <sup>4</sup> [3.5]
Fermentation	13	1 × 10 <sup>4</sup> [4.1]	23 [14.7]	3.3 × 10 <sup>3</sup> [6.4]	4.4 × 10 <sup>3</sup> [5.2]	2.5 × 10 <sup>3</sup> [6.6]
Maturation	4	3.3 × 10 <sup>3</sup> [5.1]	85 [29.9]	2.5 × 10 <sup>3</sup> [5.0]	3.5 × 10 <sup>3</sup> [4.2]	2.6 × 10 <sup>3</sup> [5.0]
Sieving	3	3.5 × 10 <sup>4</sup> [16.8]	1.2 × 10 <sup>3</sup> [5.5]	6.9 × 10 <sup>3</sup> [4.2]	1.1 × 10 <sup>5b</sup> [2.3]	6.6 × 10 <sup>4b</sup> [2.4]
Quiescent piles	8	5.5 × 10 <sup>3</sup> [3.7]	67 [19.1]	2.8 × 10 <sup>3</sup> [3.6]	2.9 × 10 <sup>3</sup> [3.3]	2.2 × 10 <sup>3</sup> [3.6]
Turning piles	20	2.1 × 10 <sup>4c</sup> [4.8]	243 [24.8]	2.5 × 10 <sup>3</sup> [5.9]	2 × 10 <sup>4c</sup> [6.2]	8.5 × 10 <sup>3</sup> [7.4]

GM: geometric mean; [GSD]: geometric standard deviation; nd: non-detectable.

<sup>a</sup> Significant difference to concentrations at site periphery.<sup>b</sup> Significant difference to the concentrations observed during previous biodegradation phases.<sup>c</sup> Significant difference to the concentrations observed with quiescent piles.

and inside composting containers. Total fungal ( $p=0.015$ ) and *Aspergillus* sp. ( $p=0.011$ ) concentrations were significantly higher during sieving, but levels exceeding 10<sup>5</sup> cfu/m<sup>3</sup> were occasionally observed during other working tasks. The majority genera identified were *Penicillium* at shredding and *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* and *A. clavatus*) during subsequent phases. There was a strong correlation between total fungal flora and *Aspergillus* concentrations (Pearson = 0.845,  $p < 0.001$ ).

No significant differences were observed between summer and winter concentrations, regardless of the place of activity (halls, enclosed containers or outside), although differences were close to significance for viable bacteria ( $p=0.09$ ). On the site periphery upwind from the biowaste unit, total and gram-negative bacterial concentrations as well as total viable fungal and *Aspergillus* sp. concentrations were significantly lower ( $p < 0.05$ ), with levels between 10<sup>2</sup> and 5 × 10<sup>3</sup> cfu/m<sup>3</sup>. Samples taken during waste turning activities showed significantly higher concentrations for total bacteria ( $p=0.048$ ) and total fungi ( $p=0.012$ ) in comparison with those observed in the vicinity of quiescent piles.

As shown in the linear regression model (Table 3), 28–54% of the observed variability of viable bacteria, viable fungi and *Aspergillus* flora concentrations was explained by “season”, “sampling location”, “waste turning” and “process stage” variables. On the other hand, these variables only accounted for 10% of the observed variability for thermophilic actinomycetes. The respective influence of

the tested variables on concentrations variability appeared very heterogeneous in the regression model, as some of the most significant variables identified for one flora appeared to be non-significant for others.

#### Biowaste composting unit – MVOC

MVOC concentrations measured at biowaste unit are presented in Fig. 1 (overall data) and Table 6 (categories). Significantly higher MVOC concentrations were observed in comparison with green waste unit, both for terpenoids/alcohols ( $p < 0.001$ ) and ketones/esters ( $p < 0.05$ ). Total MVOC concentrations ranged from 0.01 to almost 40 mg/m<sup>3</sup>. Terpenoids were again the predominant compounds but alcohols and ketones were detected at concentrations respectively reaching 15 and 3 mg/m<sup>3</sup>. The most abundant observed compounds were limonene (terpenoids), 2-methyl-1-butanol (alcohols), 3-octanone/3-hydroxy-2-butanone/2-pentanone/2-heptanone (ketones) and ethyl caproate/sec butyl acetate (esters). Fermentation was associated with the highest concentrations ( $p < 0.01$ ), reaching up to 20 mg/m<sup>3</sup> for terpenoids and 15 mg/m<sup>3</sup> for alcohols. Dimethyl-disulfide concentrations were generally low, except from inside composting containers where levels of 0.2 mg/m<sup>3</sup> were observed. Maturation and sieving were associated with very low concentrations, never exceeding 0.1 mg/m<sup>3</sup> regardless of the compounds

**Table 6**  
MVOC concentrations (µg/m<sup>3</sup>) – biowaste composting unit.

Location/sampling conditions	Number of samples	Terpenoids (Terp) GM [GSD]	Alcohols (Alic) GM [GSD]	Ketones (Ket) GM [GSD]	Esters <sup>a</sup> (Est) GM [GSD]	Ratio [Alic + Ket]/total MVOC (mean %)
Ambient samples	30 (24 <sup>a</sup> )	458 [11.9]	127 [16.4]	19 [9.7]	6.7 [9.5]	26.0
Individual samples	7	675 [2.0]	137 [2.2]	13.6 [4.3]	4.6 [2.4]	20.1
On site	26 (21 <sup>a</sup> )	721 <sup>b</sup> [10.0]	223 <sup>b</sup> [13.0]	27 <sup>b</sup> [9.5]	8.9 <sup>b</sup> [9.8]	27.3
Site periphery	4 (3 <sup>a</sup> )	24 [3.4]	3.4 [2.2]	2.0 [1.0]	nd	17.4
Summer (2 periods)	13 (7 <sup>a</sup> )	643 [7.3]	177 [12.3]	32 [8.9]	9.0 [10.1]	27.6
Winter (2 periods)	17	353 [16.8]	99 [21.1]	13 [10.1]	6.0 [9.9]	24.8
Waste loading/shredding	8 (6 <sup>a</sup> )	1 958 [1.3]	482 [1.4]	14 [3.0]	5.1 [2.3]	20.7
Fermentation	11 (9 <sup>a</sup> )	3 092 <sup>c</sup> [3.1]	1 174 <sup>c</sup> [6.8]	152 <sup>c</sup> [8.5]	51 <sup>c</sup> [11.0]	32.5
Maturation	4 (3 <sup>a</sup> )	26 [2.7]	7.7 [3.3]	4.5 [4.1]	1.3 [1.5]	27.9
Sieving	3	20 [3.2]	5.6 [2.4]	2.5 [1.5]	nd	25.3
Quiescent piles	12 (9 <sup>a</sup> )	390 [8.3]	97 [8.4]	17 [6.5]	4.0 [3.3]	23.1
Turning piles	14 (12 <sup>a</sup> )	1 222 <sup>d</sup> [11.0]	453 [15.8]	40 [12.6]	16 [15.6]	30.9

GM: geometric mean; [GSD]: geometric standard deviation; nd: non-detectable.

<sup>a</sup> Esters were not quantified during the first sampling campaign.<sup>b</sup> Significant difference to concentrations at site periphery.<sup>c</sup> Significant difference to the concentrations observed during other process phases.<sup>d</sup> Significant difference to the concentrations observed with quiescent piles.



considered. Significantly higher concentrations during piles turning were observed for terpenoids ( $p=0.05$ ), the difference being close to significance for alcohols ( $p=0.08$ ). Significantly higher ambient concentrations were observed on site than at the site periphery. Seasonal conditions did not seem to influence MVOC concentrations, with summer and winter concentrations of the same order of magnitude in this enclosed unit. On average, [(Alc + Ket)/total MVOC] ratio was three times higher than at green waste unit, ranging from 17% to 32%. Similar ratios were observed regardless of season and sampling type, whereas rotting and piles turning resulted in higher proportions of alcohols and ketones. Ratios were also slightly lower for samples collected at the site periphery.

No significant difference was found between ambient and individual MVOC concentrations. Among individual samples, higher levels were observed during shredding than during waste turning, and terpenoids/alcohols compounds were dominating.

Linear regression analysis (Table 3) revealed that respectively 54% and 43% of ketones and esters concentrations variability was explained by "process stage" and "season" variables, whereas these variables explained less than 30% of the observed variability for terpenoids and alcohols. All MVOC categories were found highly correlated between each other ( $r \geq 0.8$ ,  $p < 0.001$ ), whereas no correlation was found between bioaerosols and MVOC concentrations.

## Discussion

We simultaneously studied bioaerosol and MVOC concentrations during waste processing, cleaning and maintenance activities at a composting facility treating both green waste and biowaste. Our results confirm both the great variability of microorganisms concentrations at composting units (Poulsen et al., 1995; Schlosser et al., 2009) and the occurrence of bioaerosol concentration peaks exceeding  $10^5$  cfu/m<sup>3</sup> during shredding and sieving (Fracchia et al., 2006; Hryhorczuk et al., 2001; Lavoie and Alie, 1997; Maricou et al., 1998; Sánchez-Monedero et al., 2005; Tolvanen et al., 1998). Emissions from turning windrows in early stages of biodegradation process (shredding) seem higher than during the subsequent stages (Taha et al., 2007), and shredder adjustments performed outside ventilated cabs were indeed associated with high bioaerosol exposures in the current study. Windrows construction and transfer generate high bioaerosol levels (Epstein et al., 2001; Fischer et al., 2008), with significantly higher concentrations when compost piles are being turned (Taha et al., 2006). Gram-negative bacterial concentrations were 2–3 orders of magnitude lower than levels reported by other authors (Poulsen et al., 1995), which can be explained by frequent invasion of bacterial culture media by fungal colonies. Thermophilic actinomycetes ambient levels observed during rotting and maturation phases are similar to those previously reported (Lacey, 1997) but concentrations exceeding  $10^4$  cfu/m<sup>3</sup> were punctually observed regardless of waste's composition, season or process stage. Fungal concentrations exceeding  $10^4$  cfu/m<sup>3</sup> were observed at all biodegradation stages at green waste unit, and not only when waste were being turned. Fungal concentration peaks measured during fermentation at biowaste unit were probably artificially increased due to monitoring in totally enclosed containers; fungal concentrations exceeding  $10^5$  cfu/m<sup>3</sup> inside closed composting halls have although been already mentioned (Epstein et al., 2001; Tolvanen et al., 2005). *Aspergillus* sp. and *Penicillium* sp. are often found as predominant species in the composition of bioaerosols at composting units (Heida et al., 1995; Hryhorczuk et al., 2001; Tolvanen et al., 1998). However, notable differences in the composition of fungal flora were observed in the different stages of the process: *Penicillium* genus was more representative of the initial stages of the process (fresh waste), whereas *Aspergillus* sp. became predomi-

nant in the later stages. More generally, the qualitative variability of bacterial and fungal flora observed may be explained by different biodegradation stages of the waste at the time of sampling periods.

Not surprisingly, weather conditions influenced bioaerosol levels at the outdoor unit, with higher concentrations observed in summer as already reported (Fracchia et al., 2006; Maricou et al., 1998; Tolvanen et al., 1998, 2005), whereas similar levels were measured regardless of season at enclosed biowaste unit. Linear regression analysis identified "nature of waste", "season", "process stage" and "sampling location" as variables contributing the most to bioaerosol concentrations variability. Other criteria such as dust concentrations would be interesting to study because process stages that generally emit the highest dust concentrations (shredding and sieving) were associated with the highest bioaerosol concentrations in our study. However, health effects linked to bioaerosol emissions are likely to occur even in the absence of high dust concentrations, and these effects seem more related to the biological load of such emissions (Wouters et al., 2006).

A limit of the used impaction technique lies in the underestimation of total exposure to airborne microorganisms due to unculturable and non-viable organisms (Health and Safety Executive, 2003). A complete evaluation of exposure should include measurements of the non-viable fraction of bioaerosols and microorganism constituents (endotoxins, mycotoxins, allergens, and ergosterol). In addition, the highly variable bioaerosol concentrations observed may partly be explained by the very short sampling duration resulting from impaction technique.

MVOC monitoring revealed concentration peaks either during initial shredding phase at green waste unit or inside composting containers at biowaste unit. The absence of technical measures preventing wind-borne dispersal into the environment during shredding as well as major volatile compounds releases when the waste is being shredded may explain concentration peaks measured at this stage at green waste unit. Terpenoids predominance at green waste unit is likely to be due to the waste composition, exclusively consisting in garden refuse and plant debris. Alcohols and ketones predominance during fermentation at biowaste unit is consistent with both waste composition (source-separated biowaste in majority) and microbial origin of these compounds. These results are in accordance with laboratory experiments indicating that yard waste primarily produce terpenes, while food waste primarily produce acids and alcohols (Komilis et al., 2004).

MVOC concentrations measured at biowaste unit are higher than levels reported elsewhere (Müller et al., 2004a; Tolvanen et al., 2005). Some plant-derived (limonene and  $\alpha/\beta$ -pinene) or microbially derived compounds (2-methyl-1-butanol, 2-octen-1-ol, 1-octen-3-ol, 2-pentanone, and 2-heptanone) that were systematically detected at the two composting units seem of interest for future investigations at composting facilities. Similar MVOC concentrations observed on ambient and individual samples illustrate the high occupational exposures resulting from short manual tasks. Higher individual exposures in shredders can be explained by both high ambient levels at this stage, but also by the frequent manual tasks (machine adjustments, sorting, maintenance) performed outside ventilated cabs, in contrast to "waste turning workers" staying most of the work shift inside loaders.

Low MVOC levels observed at the periphery of composting units are consistent with results by Müller et al. (2004b), with total concentrations never exceeding  $0.1$  mg/m<sup>3</sup> and strong terpenoids predominance.

Besides a non-exclusive microbial origin of MVOC monitored, the numerous influencing factors related to meteorological conditions, process engineering, waste composition or biodegradation stage may explain the absence of correlations found between bioaerosol and MVOC concentrations.



Engineering measures used (pressurised aeration system, water sprays, negative aeration systems, washing towers and biofilters) did not prevent on site bioaerosol and MVOC emissions since high concentrations were observed at various process stages at the two composting units. In particular, bioaerosol removal efficiencies of biofilters were found highly variable in different studies (Fischer et al., 2008; Sanchez-Monedero et al., 2003). Ventilated cabs air cleaning systems, while providing high confinement efficiencies (Bémer et al., 2009; Hall et al., 2002), do not prevent workers exposures during the various manual tasks such as maintenance and cleaning activities. Moreover, composting in enclosed units, although preventing bioaerosol and MVOC dispersal in the environment, is likely to result in higher occupational exposures as this was suggested by the present study. Other control and operational measures minimizing material movements, wind entrainment, exhaust air volumes or source emissions have thus been recommended in order to mitigate bioaerosol releases (Kummer and Thiel, 2008).

Except from individual MVOC samples collected on workers, the used sampling strategy was based on ambient air monitoring, which limits our conclusions with regard to occupational exposures and health risk assessment. Nevertheless, sampling points corresponded to locations where specific activities took place (see Table 1), thus providing useful indications about concentration peaks that may be associated with various working tasks. With these limitations in mind, our study identified the most polluting activities at two composting units, justifying the wearing of respiratory masks for all manual tasks carried out in the immediate vicinity of waste: compost sampling at the core of windrows in the turning phase, machine adjustments during shredding and sieving, cleaning and maintenance of enclosed composting containers, replacement of anti-dust filters in ventilated cabins, cleaning of air rails at composting halls. Bioaerosol levels reported at composting facilities often concerned the main stages of the composting process, but more rarely equipment maintenance and cleaning, although these activities have recently been shown to generate high exposures (Schlosser et al., 2009).

To date, there are no occupational threshold limit values for bioaerosols, but different proposals have been made:  $5 \times 10^3$  to  $10^5$  cfu/m<sup>3</sup> (total microorganisms),  $10^3$  to  $10^4$  cfu/m<sup>3</sup> (bacteria),  $10^3$  to  $2 \times 10^4$  cfu/m<sup>3</sup> (gram-negative bacteria),  $5 \times 10^3$  to  $10^5$  cfu/m<sup>3</sup> (fungal flora) and  $2 \times 10^4$  cfu/m<sup>3</sup> (actinomycetes) (Health and safety Executive, 2003). These limits were exceeded at various sampling locations (shredding, rotting and sieving) even if the measured concentrations did not accurately reflect occupational exposures due to ambient air monitoring, and also because any protective equipment used (ventilated cabs with dust filtration at air inlets) or worn (respiratory masks) was not taken into account.

Regarding MVOC, acceptable levels of human exposure to prevent sensory irritation in work environments have been recommended for some compounds (alcohols/ketones), ranging from 55 to more than 500 mg/m<sup>3</sup> (Korpi et al., 2009). Irritations resulting from terpenoids exposure are likely to occur at much higher levels (Mølhave et al., 2000). Single MVOC concentrations measured in this study were well below these thresholds. However, high total MVOC concentrations observed (up to 40 mg/m<sup>3</sup>) may not preclude sensory irritations resulting from synergistic interactions between either different MVOC or between MVOC and bioaerosols.

With regard to the environment, the significantly lower concentrations measured at the site periphery (comparable to natural background levels) are coherent with observations in the surrounding of composting units indicating the reduction in bioaerosol levels as one moves away from the facility (Fischer et al., 2008; Folmsbee and Strevett, 1999; Hryhorczuk et al., 2001). These results suggest a very limited environmental impact of the two studied composting units, which may indicate the efficiency of engineering measures in mitigating bioaerosols dispersion around the facility. Because only

few samples were collected at the site periphery, additional samples as well as measurements at greater distances from the facility would be required to confirm these results.

## Conclusions

Elevated airborne microorganisms and MVOC concentrations were observed on site at the two studied composting units, with strong between tasks variability. This variability is partly explained by meteorological conditions, waste biodegradation stage and sampling location relative to the emission sources. Based on ambient monitoring at sampling locations deemed representative of occupational exposures as well as individual samples for MVOC, our results suggest that cleaning and maintenance working tasks may result in high exposures, justifying the use of personal protection equipments for these tasks performed outside ventilated cabs. Indeed, measured concentrations seem high enough to contribute to immunoallergenic/inflammatory effects resulting from bioaerosols as well as potentialized irritative effects resulting from both MVOC and bioaerosol exposures. On the other hand, the environmental impact of the studied facility seems limited, indicating the efficiency of operational and engineering measures implemented. Altogether, these results indicate the importance of simultaneous microorganisms/MVOC monitoring at composting units and emphasize the need for additional control approaches ensuring workers protection from bioaerosols and volatile compounds exposures.

## Acknowledgements

The authors are grateful to the ADEME agency (Agence de l'Environnement et de Maîtrise de l'Energie, France), which funded this study.

## References

- Albrecht, A., Fischer, G., Brunneemann-Stubbe, G., Jäckel, U., Kämpfer, P., 2008. Recommendations for study design and sampling strategies for airborne microorganisms, MVOC and odours in the surrounding of composting facilities. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 211 (1–2), 121–131.
- Andersen, A.A., 1958. New sampler for the collection, sizing, and enumeration of viable airborne particles. *J. Bacteriol.* 76, 471–484.
- Andersen Instruments, 1984. Operation Manual for Andersen Sampler, Viable (Microbial) Particle Sizing Samplers. Andersen Instruments, Atlanta.
- American Society for Testing and Materials, 1993. Standard practice for sampling airborne microorganisms at municipal solid-waste processing facilities. Designation E884-82. In: American Society for Testing and Materials – Standards on Materials and Environmental Microbiology, 2nd edition. ASTM, West Conshohocken, PA, USA, pp. 42–45.
- Bémer, D., Subra, I., Régner, R., 2009. Methods for measuring performance of vehicle cab air cleaning systems against aerosols and vapours. *Ann. Occup. Hyg.* 53 (4), 441–447.
- Bünger, J., Antlauf-Lammers, M., Schulz, T.G., Westphal, G.A., Müller, M.M., Ruhnau, P., Hallier, E., 2000. Health complaints and immunological markers of exposure to bioaerosols among biowaste collectors and compost workers. *Occup. Environ. Med.* 57 (7), 458–464.
- Bünger, J., Schappler-Scheele, B., Hilgers, R., Hallier, E., 2007. A 5-year follow-up study on respiratory disorders and lung function in workers exposed to organic dust from composting plants. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 80 (4), 306–312.
- Comité européen de normalisation, 2000. Workplace Atmospheres—Guidelines for Measurement of Airborne Micro-organisms and Endotoxin: EN 13098. CEN, Brussels.
- DeWitt, C., Bebar, V., 2004. Botanical solvents. *Clin. Occup. Environ. Med.* 4 (3), 445–454.
- Domingo, J.L., Nadal, M., 2009. Domestic waste composting facilities: a review of human health risks. *Environ. Int.* 35 (2), 382–389.
- Douwes, J., Thorne, P., Pearce, N., Heederik, D., 2003. Bioaerosol health effects and exposure assessment: progress and prospects. *Ann. Occup. Hyg.* 47 (3), 187–200.
- Elke, K., Begerow, J., Oppermann, H., Krämer, U., Jermann, E., Dunemann, L., 1999. Determination of selected microbial volatile organic compounds by diffusive sampling and dual-column capillary GC-FID—a new feasible approach for the detection of an exposure to indoor mould fungi? *J. Environ. Monit.* 1 (5), 445–452.
- Epstein, E., Wu, N., Youngberg, C., Croteau, G., 2001. Dust and bioaerosols at a biosolids composting facility. *Compost. Sci. Util.* 9 (3), 250–255.



- Fischer, G., Schwalbe, R., Ostrowski, R., Dott, W., 1998. Airborne fungi and their secondary metabolites in working places in a compost facility. *Mycoses* 41 (9–10), 383–388.
- Fischer, G., Schwalbe, R., Möller, M., Ostrowski, R., Dott, W., 1999. Species-specific production of microbial volatile organic compounds (MVOC) by airborne fungi from a compost facility. *Chemosphere* 39 (5), 795–810.
- Fischer, G., Müller, T., Schwalbe, R., Ostrowski, R., Dott, W., 2000. Exposure to airborne fungi, MVOC and mycotoxins in biowaste-handling facilities. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 203 (2), 97–104.
- Fischer, G., Albrecht, A., Jäckel, U., Kämpfer, P., 2008. Analysis of airborne microorganisms, MVOC and odour in the surrounding of composting facilities and implications for future investigations. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 211 (1–2), 132–142.
- Folmsbee, M., Strevett, K.A., 1999. Bioaerosol concentration at an outdoor composting center. *J. Air Waste Manage. Assoc.* 49, 554–561.
- Fracchia, L., Pietronave, S., Rinaldi, M., Martinotti, M.G., 2006. The assessment of airborne bacterial contamination in three composting plants revealed site-related biological hazard and seasonal variations. *J. Appl. Microbiol.* 100 (5), 973–984.
- Hall, R.M., Heitbrink, W.A., Reed, L.D., 2002. Evaluation of a tractor cab using real-time aerosol counting instrumentation. *Appl. Occup. Environ. Hyg.* 17 (1), 47–54.
- Health and Safety Executive, 2003. Occupational and environmental exposure to bioaerosols from composts and potential health effects—a critical review of published data. Research report 130. Health and Safety Executive, London.
- Heida, H., Bartman, F., van der Zee, S.C., 1995. Occupational exposure and indoor air quality monitoring in a composting facility. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 56 (1), 39–43.
- Hryhorczuk, D., Curtis, L., Scheff, P., Chung, J., Rizzo, M., Lewis, C., et al., 2001. Bioaerosol emissions from a suburban yard waste composting facility. *Ann. Agric. Environ. Med.* 8 (2), 177–185.
- Komilis, D.P., Ham, R.K., Park, J.K., 2004. Emission of volatile organic compounds during composting of municipal solid wastes. *Water Res.* 38 (7), 1707–1714.
- Korpi, A., Järnberg, J., Pasanen, A.L., 2009. Microbial volatile organic compounds. *Crit. Rev. Toxicol.* 39 (2), 139–193.
- Kummer, V., Thiel, W.R., 2008. Bioaerosols—sources and control measures. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 211 (3–4), 299–307.
- Lacey, J., 1997. Actinomycetes in composts. *Ann. Agric. Environ. Med.* 4 (1), 113–121.
- Lavoie, J., Alie, R., 1997. Determining the characteristics to be considered from a worker health and safety standpoint in household waste sorting and composting plants. *Ann. Agric. Environ. Med.* 4 (1), 123–128.
- Maricou, H., Verstraete, W., Mesuere, K., 1998. Hygienic aspects of biowaste composting: airborne microbial concentrations as a function of feedstock, operation and season. *Waste Manage. Res.* 16 (4), 304–311.
- Millner, P.D., Olenchok, S., Epstein, E., Rylander, R., Haines, J., Walker, J., et al., 1994. Bioaerosols associated with composting facilities. *Compost. Sci. Util.* 2 (4), 8–57.
- Mølhave, L., Kjaergaard, S.K., Hempel-Jørgensen, A., Juto, J.E., Andersson, K., Stridh, G., et al., 2000. The eye irritation and odor potencies of four terpenes which are major constituents of the emissions of VOCs from Nordic soft woods. *Indoor Air* 10 (4), 315–318.
- Müller, T., Thissen, R., Braun, S., Dott, W., Fischer, G., 2004a. (M)VOC and composting facilities. Part 1. (M)VOC emissions from municipal biowaste and plant refuse. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 11 (2), 91–97.
- Müller, T., Thissen, R., Braun, S., Dott, W., Fischer, G., 2004b. (M)VOC and composting facilities. Part 2. (M)VOC dispersal in the environment. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 11 (3), 152–157.
- Pasanen, A.L., Lappalainen, S., Pasanen, P., 1996. Volatile organic metabolites associated with some toxic fungi and their mycotoxins. *Analyst* 121, 1949–1953.
- Pasanen, A.L., Korpi, A., Kasanen, J.P., Pasanen, P., 1998. Critical aspects on the significance of microbial volatile metabolites as indoor air pollutants. *Environ. Int.* 24 (7), 703–712.
- Poulsen, O.M., Breum, N.O., Ebbeløj, N., Hansen, A.M., Ivens, U.I., Van Lelieveld, D., et al., 1995. Sorting and recycling of domestic waste, review of occupational health problems and their possible causes. *Sci. Total Environ.* 168 (1), 33–56.
- Sanchez-Monedero, M.A., Stentiford, E.I., Mondini, C., 2003. Biofiltration at composting facilities: effectiveness for bioaerosol control. *Environ. Sci. Technol.* 37 (18), 4299–4303.
- Sánchez-Monedero, M.A., Stentiford, E.I., Urpilainen, S.T., 2005. Bioaerosol generation at large-scale green waste composting plants. *J. Air Waste Manage. Assoc.* 55 (5), 612–618.
- Schlosser, O., Huyard, A., Cartrick, K., Yañez, A., Catalan, V., Quang, Z.D., 2009. Bioaerosol in composting facilities: occupational health risk assessment. *Water Environ. Res.* 81 (9), 866–877.
- Sunesson, A., Vaes, W., Nilsson, C., Blomquist, G., Andersson, B., Carlson, R., 1995. Identification of volatile metabolites from five fungal species cultivated on two media. *Appl. Environ. Microbiol.* 61 (8), 2911–2918.
- Taha, M.P.M., Drew, G.H., Longhurst, P.J., Smith, R., Pollard, S.J.T., 2006. Bioaerosol releases from compost facilities: evaluating passive and active source terms at a green waste facility for improved risk assessments. *Atmos. Environ.* 40 (6), 1159–1169.
- Taha, M.P.M., Drew, G.H., Tamer, A., Hewings, G., Jordinson, G.M., Longhurst, P.J., Pollard, S.J.T., 2007. Improving bioaerosol exposure assessments of composting facilities—comparative modelling of emissions from different compost ages and processing activities. *Atmos. Environ.* 41 (21), 4504–4519.
- Tolvanen, O.K., Hänninen, K.I., Veijanen, A., Villberg, K., 1998. Occupational hygiene in biowaste composting. *Waste Manage. Res.* 16 (6), 525–540.
- Tolvanen, O., Nykänen, J., Nivukoski, U., Himanen, M., Veijanen, A., Hänninen, K., 2005. Occupational hygiene in a Finnish drum composting plant. *Waste Manage. Res.* 23 (4), 427–433.
- Wilkins, K., Larsen, K., Simkus, M., 2000. Volatile metabolites from mold growth on building materials and synthetic media. *Chemosphere* 41 (3), 437–446.
- Wouters, I.M., Spaan, S., Douwes, J., Doekes, G., Heederik, D., 2006. Overview of personal occupational exposure levels to inhalable dust, endotoxin, beta(1–3)-glucan and fungal extracellular polysaccharides in the waste management chain. *Ann. Occup. Hyg.* 50 (1), 39–53.





**Chapitre - 4 -**  
**Modèles Physiques**  
**Mécanistiques : exposition**  
**et risques sanitaires**



## RESUME

Dans ce chapitre, nous étudions les potentialités des modèles physiques comme outils d'estimation de l'exposition professionnelle aux polluants chimiques et d'évaluation des risques sanitaires. Dans ce but, deux démarches sont entreprises :

- la première (Article n°4) vise à étudier la capacité de ces modèles à reproduire des profils temporels de concentration de polluants, en particulier pour des scénarios d'exposition caractérisés par des pics successifs de concentration. Différentes approches sont testées : approches descriptives ainsi que trois modèles physiques de complexité croissante intégrant une fonction d'émission variable en fonction du temps. Les différentes approches se révèlent satisfaisantes, mais les modèles Two-zone et Diffusion apparaissent supérieurs, car ils sont les seuls à permettre à la fois une meilleure compréhension des phénomènes d'émission – transport des polluants et un ajustement correct des profils observés pour des valeurs plausibles des paramètres d'entrée.
- la deuxième démarche (Article n°5) consiste à utiliser un des modèles (Two-zone) dans une approche probabiliste. Pour cela, les paramètres d'entrée du modèle sont utilisés sous la forme de distributions probabilistes et les déplacements des agents sont modélisés afin d'estimer la distribution des expositions instantanées et moyennées sur 15 min lors du transvasement de bacs de solvants. Les risques sanitaires sont modélisés sous la forme de distributions de ratios de danger et de probabilités de dépassement des valeurs limites d'exposition professionnelle. Les expositions prédites se révèlent très proches de celles mesurées lors de métrologies individuelles servant à évaluer la performance du modèle. L'approche probabiliste semble pertinente car elle reflète la variabilité et l'incertitude des expositions professionnelles. L'évaluation du risque sanitaire sous la forme de ratios de danger et de probabilités de dépassement de valeurs limites est intéressante car elle est conforme à diverses stratégies nationales d'interprétation des expositions professionnelles et permet de justifier les mesures éventuelles de protection à prendre.

Si l'on cherche à estimer les profils temporels d'exposition individuelle aux polluants chimiques au cours d'une activité professionnelle, trois types d'informations principales doivent être caractérisés : la nature des tâches réalisées, la position et les déplacements des sujets au cours du temps et les variations temporelles de concentrations des polluants au sein des zones dans lesquelles se déplacent les sujets.

L'étude de l'évolution temporelle des concentrations de polluants au sein des locaux de travail doit prendre en compte les règles physico-chimiques qui régissent l'émission et la diffusion atmosphérique des polluants. En particulier, il est nécessaire de pouvoir répondre aux questions suivantes:

- où sont émis les polluants et à quels débits ?
- quelles sont les caractéristiques de mouvement de l'air dans les lieux de travail et comment l'air transporte-t-il les polluants ?
- où et à quels débits les polluants émis et ayant diffusé sont-ils extraits des pièces ?

Afin de répondre à ces questions, il est possible d'utiliser les modèles physiques mécanistiques qui utilisent les propriétés d'émission des polluants et les caractéristiques de mouvements d'air afin d'estimer les concentrations spatiales et temporelles résultantes de polluants.

La complexité plus ou moins grande des scénarios d'exposition étudiés et le degré de précision nécessaire aux estimations doivent orienter l'évaluateur vers des modèles plus ou moins complexes. Les expositions caractérisées par des émissions continues de polluants dans des locaux bien ventilés et par peu de mouvements des travailleurs dans les pièces peuvent être correctement estimées par des modèles simples comme le modèle Well-Mixed Box (WMB) (AIHA, 2009). En revanche, si l'exposition résulte d'émissions variables ou qu'elle se produit dans des locaux ventilés de façon hétérogène, ce type de modèle ne convient plus et des modèles plus complexes doivent être utilisés. En particulier, lorsque les phénomènes d'émission sont à l'origine de gradients importants de concentration et donc de différences notables de celles-ci en fonction de la distance à la source, d'autres modèles tels que les modèles Two-Zone et Hemispherical Turbulent Diffusion sont à privilégier. Une approche par paliers est souvent recommandée, faisant appel à des modèles de complexité croissante afin de déterminer le modèle le plus simple dont les prédictions sont néanmoins satisfaisantes (Keil 2000).

Un des éléments essentiels à définir pour permettre une caractérisation correcte de l'évolution temporelle des concentrations atmosphériques est le débit d'émission (émissions stables), voire la fonction d'émission (émissions instables). Dans les situations industrielles très nombreuses de manipulations répétées de substances chimiques à l'origine de bouffées successives d'émission, la notion de débit d'émission n'est pas pertinente puisque ce débit d'émission varie au gré des manipulations de produits. Il peut être nécessaire dans ces situations de définir une fonction mathématique d'émission susceptible de reproduire au mieux les variations temporelles du débit d'émission pour le procédé ou la tâche étudiés. Quelques études intégrant ce type de fonction d'émission ont été publiées, utilisant notamment des fonctions exponentielles décroissantes, des sinusoïdales ou des fonctions triangulaires (Nicas *et al.* 2006, Nicas and Neuhaus, 2008). Ces fonctions ne sont néanmoins pas applicables à de nombreuses situations, et notamment aux émissions aléatoires lesquelles requièrent d'autres types de fonction d'émission.

Les modèles physiques mentionnés ci-dessus sont très majoritairement utilisés dans une approche déterministe, c'est-à-dire en attribuant une valeur fixe à chaque paramètre d'entrée du modèle, à partir de quoi les prédictions du modèle sont elles-mêmes une valeur unique (*'Point estimate'*). Cette approche présente l'avantage d'être simple et relativement rapide, mais elle ne reflète généralement pas la réalité des expositions, lesquelles résultent de variations permanentes des conditions d'émission, de transport et d'évacuation des polluants. Afin de prendre en compte cette variabilité naturelle des paramètres d'émission et de diffusion des substances, il est utile de pouvoir utiliser une approche probabiliste en attribuant à chaque paramètre d'entrée du modèle non pas une valeur fixe mais une distribution de valeurs possibles. Cette approche doit permettre de mieux refléter les variations de l'environnement et d'estimer les expositions individuelles sous la forme d'une distribution de concentrations, et non plus d'une valeur isolée dont l'incertitude est généralement importante.

Dans l'objectif d'utiliser ces modèles comme outils d'évaluation des risques sanitaires, la prédiction des expositions n'est qu'une des étapes de l'évaluation des risques, cette dernière nécessitant de confronter les expositions aux seuils de toxicité (VLEP) définis pour les polluants étudiés. Très peu d'études basées sur ces modèles physiques vont jusqu'à l'estimation du pourcentage de la VLEP que représente l'exposition prédite, ou de la probabilité de dépassement de la VLEP, alors que cette démarche est essentielle dans l'appréciation de l'intensité du risque et des mesures éventuelles de protection à prendre



ultérieurement. Quelques études récentes vont néanmoins dans ce sens avec l'estimation de ratios de danger à partir des prédictions de modèles physiques (Jayjock *et al.* 2011).

Etant souvent confrontés en milieu industriel à des scénarios d'exposition complexes caractérisés par des émissions variables de polluants, et souhaitant caractériser précisément les profils d'exposition individuelle afin d'estimer les risques sanitaires, les objectifs de ce chapitre sont de :

- définir une fonction d'émission permettant de mimer des bouffées successives d'émission atmosphérique de polluants (transvasements de solvants),
- utiliser différents modèles de complexité croissante afin de reproduire les profils temporels de concentrations de solvants et de définir les paramètres d'émission associés à cette tâche,
- déterminer quels modèles physiques semblent les plus adaptés pour modéliser ce type de scénarios d'exposition,
- modéliser selon une approche probabiliste la distribution des expositions des agents lors des transvasements de solvants, en tenant compte de la position des agents et en utilisant pour tous les paramètres du modèle une distribution de valeurs possibles,
- modéliser les risques sanitaires aigus sous la forme de distributions de ratios de danger et de distributions des probabilités de dépassement des VLEP.

#### ***4.1 Modélisation des profils temporels de concentration atmosphérique et détermination des paramètres d'émission***

L'Article n°4 présente la démarche de modélisation des profils de concentration atmosphérique de formaldéhyde (FA) et toluène (TOL) observés lors d'opérations de transvasements. Le choix de ces deux solvants est justifié par leur toxicité CMR ainsi que par leur très large utilisation dans les laboratoires de cytologie et d'anatomie pathologique, lesquelles rendent indispensables une évaluation approfondie de l'exposition et des risques à défaut d'une substitution (Garnier *et al.* 2011).

### 4.1.1 Méthode

Les profils de concentration à reproduire ont été mesurés par des analyses en continu utilisant un spectrophotomètre IR (MIRAN SapphIRe, Thermo Scientific ®) lors de plusieurs journées d'étude sur une période d'un an.

Deux approches différentes ont été utilisées pour reproduire les profils de concentration observés :

- une approche descriptive utilisant des fonctions mathématiques mimant des pics successifs de concentration,
- une approche basée sur l'intégration dans trois modèles physiques (Well Mixed Box, Two-Zone, Hemispherical Turbulent Diffusion) d'une fonction d'émission variable dans le temps.

Dans les deux approches, les paramètres d'entrée nécessaires aux modèles (occurrence et intensité des pics de concentration ou d'émission, taux de ventilation, coefficient d'échange d'air  $\beta$  entre zone proche et zone lointaine, coefficient de diffusion turbulente  $D$ ...) ont été pour certains mesurés (taux de ventilation) ou plus fréquemment estimés à partir de données publiées dans la littérature. Les valeurs des paramètres d'entrée des modèles ont ensuite été ajustées numériquement jusqu'à l'obtention de prédictions satisfaisantes des profils de concentrations observés.

### 4.1.2 Résultats

La fonction d'émission proposée permet de reproduire des bouffées d'émission de polluants en contrôlant leur chronologie, leur intensité et leur taux de décroissance. Les deux approches testées reproduisent de façon satisfaisante les pics successifs de concentration observés pendant les transvasements. Néanmoins, l'approche descriptive, ne donnant accès à aucune information relative aux caractéristiques d'émission, est d'un intérêt limité. Les trois modèles physiques intégrant une fonction d'émission spécifique permettent tous de reproduire fidèlement les profils de concentration, mais le modèle le plus simple (Well Mixed Box) nécessite pour cela des valeurs peu réalistes de taux de ventilation et ne paraît donc pas adapté

aux scénarios d'exposition étudiés. Les modèles Two-Zone et Hemispherical Turbulent Diffusion apparaissent dans cette étude comme les meilleurs pour l'objectif fixé. Les limites de ces deux modèles résident dans l'incertitude importante associée à certains paramètres ( $\beta$ , D) et donc dans la difficulté d'attribuer une valeur fiable à ces paramètres.

La modélisation des paramètres d'entrée des modèles (et notamment des paramètres d'émission) permet d'estimer secondairement par ces mêmes modèles les profils de concentrations susceptibles d'être observés si les conditions d'activité (nombre de transvasements) ou de l'environnement (taux de ventilation) changent, ce qui constitue leur intérêt principal et leur supériorité par rapport aux approches descriptives testées précédemment. La possibilité de prédire les profils de concentration dans diverses circonstances (situations dégradées) offre au gestionnaire des éléments d'appréciation du risque sanitaire sur lesquels baser ses mesures de prévention.

## ***4.2 Modélisation des profils d'exposition et évaluation du risque sanitaire***

L'Article n°5 présente la démarche utilisée afin de modéliser l'exposition respiratoire des agents au cours de transvasements de solvants et les risques sanitaires associés.

### **4.2.1 Méthode**

Le modèle Two-zone intégrant la fonction d'émission construite dans l'article n°4 ainsi que des distributions probabilistes des paramètres d'entrée sont utilisés pour estimer les distributions des concentrations instantanées et moyennées sur 15 min de FA / TOL au cours des transvasements. L'exposition est modélisée en combinant les concentrations prédites par le modèle dans chacune des deux zones (NF et FF) et la probabilité de présence des agents dans chaque zone pendant toute la durée des tâches.

Les distributions de ratios de danger sont estimées en utilisant différentes Valeurs Limites Court Terme (VLCT) et Valeurs Plafonds nationales définies pour FA et TOL. Les distributions de la probabilité de dépassement de ces mêmes valeurs limites sont également calculées dans l'objectif d'interprétation des expositions et d'évaluation du risque sanitaire.

La performance du modèle est évaluée en comparant les expositions prédites aux expositions mesurées chez les agents à partir de métrologies individuelles réalisées pendant les transvasements.

#### 4.2.2 Résultats

Les concentrations médianes sur 15 min de FA / TOL prédites par le modèle Two-Zone sont très proches de celles issues des métrologies individuelles, avec des ratios entre valeurs prédites et mesurées de respectivement 1.1 et 1.2 pour FA et TOL, indiquant une bonne performance du modèle Two-zone construit. Les distributions des expositions (instantanées et moyennées sur 15 min) modélisées révèlent une forte variabilité en fonction du nombre de transvasements et des conditions de ventilation, avec des expositions pouvant varier de plus d'un ordre de grandeur d'un jour à l'autre pour la même tâche.

Les expositions prédites sont fréquemment proches voire dépassent les VLEP, avec des distributions des ratios de danger (RD) majoritairement supérieures à l'unité, indiquant un risque sanitaire potentiel élevé et la nécessité d'améliorer la protection des agents pendant ces tâches. Les probabilités moyennes de dépassement des VLEP sont fréquemment supérieures à 0.2, notamment pour FA dont les VLCT sont très basses en raison de propriétés irritatives importantes.

La démarche utilisée est intéressante car elle permet d'aller jusqu'à l'évaluation du risque sanitaire sous la forme de RD et de probabilités de dépassement de VLEP. Sous cette forme, les prédictions des modèles peuvent par exemple être interprétées pour évaluer le niveau de risque en utilisant les stratégies définies par l'AIHA ou la norme européenne EN 689 (AIHA 2009, AFNOR 1995):

- AIHA : probabilités que le 95<sup>ème</sup> percentile de la distribution des expositions se situe dans chacune des 4 catégories suivantes : <10 % VLEP, 10-50% VLEP, 50-100% ou >100% VLEP,
- EN 689 : probabilité de dépassement de la VLEP dont l'interprétation en termes de risque est basée sur les seuils suivants :  $p < 0.1\%$ ,  $p [0.1-5\%]$ ,  $p > 5\%$ .

L'autre intérêt de cette approche probabiliste est qu'elle permet une estimation de l'incertitude associée aux prédictions, ce qui reflète mieux la réalité qu'une valeur isolée résultant d'une démarche déterministe.

### 4.3 Discussion

Les modèles physiques permettant l'estimation de l'exposition aux substances chimiques sont de plus en plus utilisés, tant dans le domaine industriel qu'à des fins de recherche. Ces modèles présentent un certain nombre d'avantages sur les modèles ou approches décrits précédemment dans ce manuscrit. Etant basés sur les lois physico-chimiques gouvernant l'émission et le transport des polluants, ils sont a priori plus polyvalents que la plupart des modèles empiriques dont les variables sont adaptées en fonction du procédé, du système d'extraction des polluants ou d'autres paramètres.

Leur principal intérêt réside dans la prédiction de l'évolution spatio-temporelle des concentrations atmosphériques de polluants pour un scénario d'exposition donné, permettant d'étudier la dynamique des expositions sur des périodes plus ou moins longues. La démarche utilisée dans ce chapitre illustre les potentialités de ces modèles comme outils d'aide à l'évaluation des risques sanitaires.

Différents modèles sont utilisables, dont le degré de complexité et l'accessibilité des paramètres d'entrée sont très variables, permettant des prédictions grossières rapides ou des estimations plus fines mais plus consommatrices de temps. L'utilisation d'une approche par paliers (*'Tiered approach'*) décrite précédemment dans ce chapitre permet d'adapter le degré de complexité du modèle aux objectifs fixés (AIHA, 2009). Cette approche permet également de n'utiliser les modèles avancés que lorsque les prédictions des modèles simples mettent en évidence des concentrations justifiant une analyse approfondie (Keil and Murphy 2006). Parmi ces modèles, le modèle Two-Zone utilisé dans ce chapitre a fréquemment montré un potentiel prédictif important, avec des concentrations estimées fréquemment du même ordre de grandeur que les concentrations mesurées (Nicas *et al.* 2006, Spencer and Plisko 2007, Nicas and Neuhaus 2008, Zhang *et al.* 2009).

Tandis que ces modèles sont traditionnellement utilisés de façon déterministe, c'est-à-dire en attribuant une valeur unique à chaque donnée d'entrée, nous avons développé une approche probabiliste reposant sur l'utilisation de distributions des paramètres d'entrée du modèle, donnant accès à des prédictions sous la forme de distributions. Cette approche probabiliste est assez peu développée même si certaines études récentes vont dans ce sens (Jones *et al.* 2011). L'avantage d'une démarche probabiliste, outre la meilleure représentativité des prédictions, est qu'elle intègre l'incertitude du modèle, laquelle a principalement deux origines : la

variabilité naturelle des paramètres utilisés dans le modèle et l'ignorance du modélisateur sur les valeurs exactes de ces paramètres. Cette approche de l'incertitude permet également d'investiguer quel paramètre a le plus d'impact sur les prédictions du modèle et ainsi de mieux interpréter les prédictions dans le contexte d'un scénario d'exposition précis.

Enfin, bien que les modèles physiques soient principalement utilisés pour estimer les concentrations observables pour des scénarios actuels, ils sont susceptibles d'être utilisés pour reconstruire des expositions passées ou pour prédire des expositions futures. Cette dernière application est notamment importante dans le cadre du Règlement Européen REACH qui conditionne l'autorisation de production / d'importation des substances chimiques à la réalisation de Rapports sur la Sécurité Chimique intégrant une estimation des expositions professionnelles. Les modèles physiques peuvent à notre avis constituer une aide précieuse dans ce contexte, de façon complémentaire aux modèles empiriques utilisés (Marquart *et al.* 2007). Leur dimension mathématique et leur faible visibilité au niveau industriel expliquent sans doute en partie l'absence de ces modèles dans la liste des modèles recommandés par l'agence européenne des substances chimiques (ECHA) pour estimer l'exposition professionnelle (ECHA, 2010b).

Les principales limites des modèles physiques testés sont liées à la validité des hypothèses formulées. Par exemple, hormis pour les modèles les plus complexes (diffusion turbulente hémisphérique ou 'gaussian plume'), ces modèles physiques sont basés sur une simplification de la réalité du transport et de la diffusion des polluants dans l'air. Les hypothèses d'homogénéité de mélange de l'air ('*Well-Mixed*') au sein des locaux de travail sont souvent fausses ou éloignées de la réalité, nécessitant ponctuellement d'utiliser des facteurs correctifs ('*Mixing Factors*') pour prendre en compte la réalité. Les formes et dimensions attribuées à la zone proche dans le modèle Two-Zone sont définies de façon purement théorique et n'ont fait que très rarement l'objet d'études de validation (Bruzzi, 2007). Par ailleurs, certaines variables (tension de vapeur des substances, nature dispersive des procédés, concentration de la substance dans le mélange) qui peuvent influencer l'émission ou la diffusion des polluants ne sont pas prises en compte. Les différences de caractéristiques physico-chimiques des substances ne sont en effet pas intégrées dans ces modèles, telles que celles de densité de vapeur. Par exemple dans notre étude, les différences importantes de densité de vapeur entre le FA ( $d=1.04$ ) et le TOL ( $d=3.14$ ) qui influencent certainement la distribution spatiale des concentrations, ne sont pas prises en compte.



Ces modèles sont également limités du fait de l'incertitude des valeurs attribuées à certains paramètres d'entrée : coefficient  $\beta$  d'échange d'air entre zones proche et lointaine, coefficient D de diffusion turbulente... Ces paramètres sont en effet difficilement quantifiables et leur estimation est souvent empirique et/ou basée sur les seules données de la littérature.

Une autre difficulté fréquente réside dans la détermination des débits d'émission des polluants, lesquels sont rarement connus préalablement et peuvent nécessiter des études expérimentales lourdes pour être correctement caractérisés. Certaines approches basées sur la détermination de facteurs d'émission sont néanmoins disponibles, ainsi que des modèles prédictifs de débit d'évaporation de liquides depuis des surfaces ouvertes (Keil 2009).

Parmi les modifications pouvant être suggérées afin d'améliorer encore le potentiel prédictif du modèle Two-zone testé, on peut notamment évoquer :

- la prise en compte des paramètres d'émission afin d'adapter la forme et les dimensions de la zone proche théorique,
- une meilleure caractérisation du coefficient d'échange inter-zonal ( $\beta$ ) ainsi que l'intégration éventuelle de facteurs de correction des taux de ventilation dans la zone proche, tels que les '*mixing factors*' utilisés par certains auteurs afin de tenir compte de la possible hétérogénéité de mélange de l'air dans chaque zone théorique (proche et lointaine (AIHA 2009)).

## **4.4 Conclusions**

Les modèles physiques utilisés, et en particulier les modèles Two-zone et diffusion, montrent une bonne capacité à reproduire les profils spatio-temporels de concentrations atmosphérique lors d'opérations de transvasement de solvants organiques. Ils peuvent donc être utilisés pour estimer des profils d'exposition individuelle sous réserve de disposer des budgets espace-temps des travailleurs. L'approche développée dans ce chapitre permet d'aller jusqu'à l'évaluation du risque sanitaire par le calcul de ratios de danger basés sur les VLEP des substances étudiées. De plus, l'approche probabiliste que nous avons utilisée présente l'avantage de refléter la variabilité des expositions et l'incertitude des paramètres d'entrée du modèle.

L'accès aux paramètres d'émission et de transport des polluants rendue possible par ces modèles est importante car elle permet de juger de la nécessité de mieux confiner la source d'émission, d'améliorer les conditions de ventilation des locaux ou encore de modifier la position des travailleurs au sein d'un espace de travail.

Ces modèles physiques peuvent donc être recommandés comme outils d'estimation de l'exposition professionnelle et des risques sanitaires. Leur utilisation nécessite néanmoins une bonne compréhension des hypothèses et limites de ces modèles afin d'interpréter correctement les prédictions réalisées. Une approche par paliers, partant de modèles simples (Zero Ventilation, Well-Mixed Box) et allant vers des modèles plus complexes (Two-zone, Diffusion), est recommandée car elle permet de définir les scénarios d'exposition prioritaires et de limiter l'utilisation des modèles complexes à ces scénarios.

Comme pour les autres démarches étudiées préalablement dans notre travail, un minimum de données quantitatives d'exposition est nécessaire afin de calibrer et de valider ces modèles.



# Article n° 4

*« Modelling the time profiles of organic solvent concentrations for occupational exposure assessment purposes »*

*Ann Occup Hyg, 2011;55(4):421-435.*

# Modelling the Time Profiles of Organic Solvent Concentrations for Occupational Exposure Assessment Purposes

RENAUD PERSOONS<sup>1\*</sup>, ANNE MAITRE<sup>1</sup> and DOMINIQUE J. BICOUT<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Environment and Health Prediction in Populations Unit, TIMC Laboratory, UMR CNRS 5525, Joseph Fourier University, Domaine de la Merci, Grenoble, 38706 La Tronche Cedex, France;*

<sup>2</sup>*Biomathematics and Epidemiology, Environment and Health Prediction in Populations Unit—TIMC Laboratory, UMR CNRS 5525, VetAgro Sup, Veterinary Campus of Lyon, 69280 Marcy l'Etoile, France*

Received 12 July 2010; in final form 27 October 2010; published online 14 February 2011

**Objectives:** Confronted by variable exposure scenarios characterized by intermittent concentration peaks, our study aimed to develop methods and determine mathematical functions reproducing organic solvent concentration profiles in order to assess health risks.

**Methods:** Two similar repetitive decanting tasks using either formalin or toluene (TOL) were studied at a teaching hospital pathology laboratory. Real-time air monitoring performed in the immediate vicinity of pollutant sources over a 1-year period identified intermittent concentration peaks. In order to describe these specific exposure profiles, two different methods were used. In a first descriptive approach, concentration peaks were either assimilated to an equivalent series of rectangle functions or described by a mathematical bell-shaped function. As an alternative approach, a model based on the schedule of decanting tasks was constructed. To this end, a time-varying emission function was incorporated into three deterministic exposure models of increasing complexity (well-mixed room, two-zone, spherical turbulent diffusion) and field-derived emission parameters were estimated by fitting model outputs to measured concentration profiles.

**Results:** Real-time measurements revealed highly variable concentration profiles, consisting of 1–8 peaks ranging from 5 to 220 s per decanting task, and average concentrations within peaks varying over 1–2 orders of magnitude. Acceptable fits were obtained by both descriptive approaches. The tested emission function seemed relevant in reproducing intermittent pollutant releases. Only advanced models (two-zone and diffusion) gave satisfying fits within assigned input parameter ranges. Average emission rate estimates varied in the range 10–47 mg min<sup>-1</sup> for formaldehyde and 360–1780 mg min<sup>-1</sup> for TOL, depending on the model tested.

**Conclusions:** Both descriptive approaches and deterministic models accurately reproduced the patterns of measured concentration peaks. However, only deterministic models provided an understanding of the relations between pollutant releases, air movements, and the resulting concentrations and may thus be recommended for exposure variability assessment purposes.

**Keywords:** emission rates; exposure modelling; formaldehyde; pathology laboratory; peaks; toluene

## INTRODUCTION

Various toxic chemicals are used in pathology laboratories, such as tissue preservatives (formalin) and de-

hydrating agents [toluene (TOL)]. Working tasks that cause pollution are numerous and include mixture preparation, tissue processing, or staining. The effects on health of formaldehyde (FA) exposure include both acute effects (chemosensory irritation) and carcinogenicity (nasopharyngeal cancers, leukaemia) (Liteplo and Meek, 2003; Arts *et al.*, 2006;

\*Author to whom correspondence should be addressed.  
Tel: +33-476637506; fax: +33-476637502;  
e-mail: rpersoons@chu-grenoble.fr



Zhang *et al.*, 2010). The International Agency of Research on Cancer recently classified FA as carcinogenic to humans (Group 1). Genotoxic damage in pathology laboratory workers exposed to FA has been shown in several studies, using cytogenetic tests (micronuclei, sister chromatid exchange) and comet assay (Burgaz *et al.*, 2002; Orsiere *et al.*, 2006; Costa *et al.*, 2008). Exposure to TOL can lead to effects on the central nervous system and TOL is also suspected of causing toxicity to human reproduction or development. Both short-term and daily high individual exposures to these solvents have been observed in various pathology laboratories, with levels frequently exceeding occupational exposure limits (Proietti *et al.*, 2002; Vimercati *et al.*, 2007). Characterization of all exposure scenarios is thus challenging, especially concerning short-term exposures that vary greatly depending on working tasks and conditions. High within- and between-worker variability of short-term exposure to organic solvents has been shown in numerous workplaces (Kumagai and Matsunaga, 1999; Preller *et al.*, 2004). In this context, identification of concentration peaks is of importance in order to accurately characterize potential health effects that may result from high short-term exposures and also to implement preventive measures to protect workers. Repeated individual air monitoring is generally considered as the best way to assess occupational inhalation exposures, but limitations in time and funding frequently preclude air monitoring as the systematic assessment method.

Variation of short-term solvent exposure concentrations, as demonstrated for averaging times of 7.5–60 min, can be expressed using log-normal distribution or autocorrelation (Kumagai and Matsunaga, 1995; Kumagai, 2004). Preller *et al.* (2004) proposed five exposure metrics (time-weighted average exposure over the task duration, time interval between successive peaks, peak durations, number of peaks per hour, and ratio of maximum to average peak intensity) reflecting intensity of peak exposure, variability, and duration of peaks, which characterize peak profiles. Mathematical modelling provides an alternative to measuring occupational exposure and can help to characterize concentration profiles under varying conditions. Different strategies are available for modelling indoor air pollutant concentrations, ranging from simple models with conservative assumptions to more sophisticated ones accounting for continuous concentration gradients as one moves away from the pollutant source. Knowledge of emission characteristics is a key factor in exposure modelling. As a basic approach, generation rates are often dealt with by assuming constant emission

rates, allowing simple calculations of concentration estimates. Published works on estimation of chemical emission rates in laboratories are sparse. Emission rates of *n*-hexane/ethyl ether/methylene chloride were for instance calculated from chemical mass releases at a university chemistry teaching laboratory (Keil and Murphy, 2006). Another study estimated total FA emission rate and emission factors per dissecting table in a gross anatomy laboratory (Keil *et al.*, 2001). However, in the case of cyclic processes or repeated concentration peaks, there is a need to use time-varying emission rates in exposure models. More sophisticated emission functions like exponentially decreasing or sinusoidal contaminant emission rates have been successfully used for a wide range of activities (Jayjock, 1994; Keil and Nicas, 2003; Nicas and Armstrong, 2003; Nicas *et al.*, 2006; Nicas and Neuhaus, 2008).

In the current study, different approaches were developed in order to reproduce measured time profiles of solvent concentration peaks in a pathology laboratory. To this end, both descriptive approaches and exposure models incorporating a time-varying emission function were tested.

This work more generally aims at studying solvent concentration distribution at different distances from polluting sources and to combine these data with workers' space-time budgets for risk assessment purposes.

## METHODS

### *Laboratory presentation and description of working tasks and pollutants*

The study was performed at a teaching hospital pathology laboratory. Activities included gross examination of surgical specimens, tissue processing, embedding, sectioning, staining, and microscopic examination. Two frequent decanting operations were studied, consisting in manually emptying and filling tissue processor reagent reservoirs (capacity 5 l) with formalin or TOL. The operations studied were performed by laboratory assistants at the beginning of work shifts prior to other activities. Apart from the number of containers decanted (two formalin and four TOL containers) and that the tasks were performed on different days, both working procedures were identical. Task durations varied proportionally to the number of decanting operations, ranging from 2 to 4 min when decanting formalin reservoirs (two successive operations) and from 3 to 7.5 min for TOL (four successive operations). The experimental room (volume  $V = 62.9 \text{ m}^3$ ) was



contiguous to a dissecting room and a staining room. Mechanical ventilation was supplied (down jet ceiling diffuser air inlet and exhaust fan) (Fig. 1). No local exhaust ventilation (LEV) was used during the tasks. Formalin consisted of a dilution in water of 35–37% v/v FA stabilized by 5–10% methanol (final FA concentration: 6% v/v).

#### Air monitoring and analysis

Inhalation exposure to FA and TOL during decanting tasks was assessed by active individual air samplings in the breathing zone, seven samplings for FA and eight for TOL. Sampling duration was set at 15 min in order to determine compliance with French short-term exposure limits (STELs). Sampling pumps (SKC® model 224-PCTX4) were equipped with either Dinitrophenylhydrazine-coated cartridges (FA) or ORBO® 100/50 mg activated charcoal tubes (TOL). Flow rates were pre-calibrated using an airflow calibrator (Gilibrator2®; Gilian Inc.) and set at  $0.7 \text{ l min}^{-1}$  (FA) or  $0.05 \text{ l min}^{-1}$  (TOL) during sampling. Air samples were analysed by liquid chromatography with ultraviolet detection for FA (Waters Alliance; quantitation limit =  $0.25 \mu\text{g}$ ) and gas chromatography with flame ionization detection for TOL (Perkin Elmer Autosystem XL; quantitation limit =  $0.02 \mu\text{g}$ ).

Real-time monitoring (RTM) near polluting sources was performed using a MIRAN® SapphIRE ambient air analyser with a single-beam infrared (IR) spectrophotometer (series 205B, model XL; Thermo Environmental Instruments, Franklin, MA, USA). A total of 22 decanting operations, 10 for formalin and 12 for TOL, were studied over a 1-year period. In use, the detector [location  $r_d = (x_d, y_d, z_d)$ ] was systematically located 0.3 m above the reservoir [location  $r_s = (x_s, y_s, z_s)$ ] in order to study concentration profiles in the immediate vicinity of the pol-

lutant source and close to the worker's breathing zone. The detector was calibrated prior to the beginning of the study, and a clean air zero sample was daily drawn into the cell to establish baseline. Dedicated applications for measuring concentrations of FA (wavelength:  $3.6 \mu\text{m}$ , detection limit: 0.11 p.p.m., pathlength: 12.5 m) or TOL (wavelength:  $13.8 \mu\text{m}$ , detection limit: 18 p.p.m., pathlength: 0.5 m) were used.

The influence of averaging time on the profile of concentration peaks was studied. As expected, longer averaging times led to the identification of fewer peaks, as well as a decrease in peak intensity. Whereas the number and intensity of concentration peaks did not significantly differ when using either 5- or 10-s averaging time procedures, we found that 30-s and 1-min procedures were unable to reflect within-task variability. For this reason, it was decided to average logged values over a time window  $\Delta t = 5 \text{ s}$  to give the data set analysed.

Assuming a log-normal distribution for measured concentrations, both individual samplings and RTM data were reported using geometric means and geometric standard deviations.

#### Physical conditions and ventilation measurements

Local conditions (temperature, relative humidity, and air speed) were systematically recorded using an airflow thermal anemometer (Testo 400®; Testo Inc.). Ambient conditions remained stable over the study period, with moderate variations of temperature ( $21\text{--}24^\circ\text{C}$ ) and relative humidity (42–50%).

Ventilation rate ( $Q$ ) was measured on three different days with a concentration decay method using sulphur hexafluoride ( $\text{SF}_6$ ) as tracer gas. Three ventilation fans were operated to promote good air mixing within the room so that well-mixed conditions

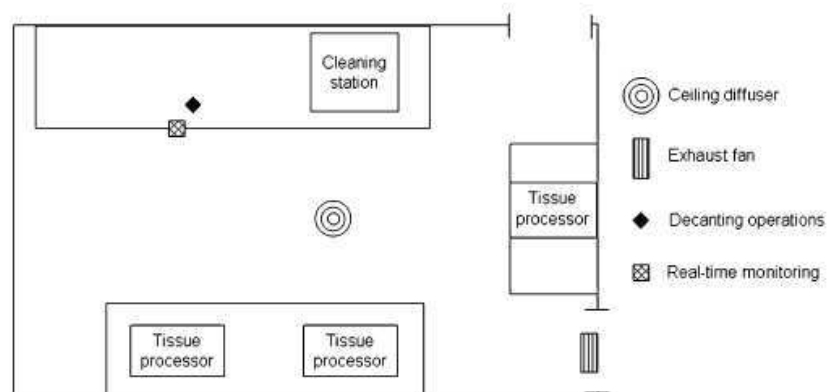


Fig. 1. Laboratory layout showing working tasks and air monitoring locations.



could reasonably be assumed during the ventilation test. SF<sub>6</sub> was released into the room at two different points located 2 m above floor level at the constant injection rate of 3 l min<sup>-1</sup>. Concentrations were measured at the location where decanting tasks were usually done, using the same ambient air analyser with a dedicated application (wavelength: 10.7 μm, detection limit: 0.01 p.p.m., pathlength: 12.5 m). Once the steady-state concentration was reached, SF<sub>6</sub> release was discontinued and the ventilation rate was determined using the formula describing the concentration decay in a well-mixed room (WMR),  $C(t) = C(0)\exp[-Q(t-t_0)/V]$ , where  $C(t)$  and  $C(0)$  are the concentrations at time  $t$  and  $t = 0$  (see Table 1 for parameter definitions and units).

This procedure yielded ventilation rates of 10.6, 10.9, and 10.0 m<sup>3</sup> min<sup>-1</sup>, with an average of 10.5 m<sup>3</sup> min<sup>-1</sup> corresponding to ~10 air changes per hour (ACH).

## MODELLING CONCENTRATION TIME PROFILES

A peak was defined as a period starting with an increase of concentration greater than the detection limit of the real-time analyser for either FA or TOL and ending with a decrease at least of the same amplitude.

Having measured distinct concentration peaks that might coincide with the occurrence of successive decanting tasks, two approaches of increasing complexity were implemented to reproduce the time profiles of solvent concentration peaks.

### Descriptive approaches

*Series of rectangle functions.* Concentration peaks were firstly represented by an equivalent series of rectangle functions characterized by a variable concentration height and a fixed time width (5 s). Rectangle heights were calculated so that rectangle

Table 1. Parameter definitions and units used for mathematical functions and exposure models

Parameter	Corresponding equation or model	Definition	Unit
$C_0$	Concentration decay method and well-mixed room model	Initial concentration	mg m <sup>-3</sup>
$C_t$		Concentration at time $t$	mg m <sup>-3</sup>
$Q$		Ventilation rate	l s <sup>-1</sup>
$V$		Experiment room volume	m <sup>3</sup>
$P_k$	Series of rectangle functions	Concentration height of the k-th rectangle	mg m <sup>-3</sup>
$\Delta T$		Time width	s
$t_k$	Series of bell-shaped functions	Onset time of the k-th concentration peak	s
$\Delta t_k$		Time between two successive concentration peaks	s
$A_k$		Amplitude of the k-th concentration peak	mg m <sup>-3</sup>
$b_k$		Depletion rate of the k-th concentration peak	l s <sup>-1</sup>
$S(t)$	Source emission function and exposure models	Source emission rate	mg s <sup>-1</sup>
$t_k$		Onset time of the k-th emission event	s
$\Delta t_k$		Time between two successive emission events	s
$t-t_k$		Elapsed time since the beginning of the k-th emission event	s
$g_k$		Amplitude of the k-th emission event	mg m <sup>-3</sup> s
$\alpha_k$		Decay rate of the k-th emission event	l s <sup>-1</sup>
$C_N$	Two-zone model	NF concentration	mg m <sup>-3</sup>
$C_F$		FF concentration	mg m <sup>-3</sup>
$\beta_N$		Airflow rate from the NF zone to the FF zone	l s <sup>-1</sup>
$\beta_F$		Airflow rate from the FF zone to the NF zone	l s <sup>-1</sup>
$V_N$		NF volume	m <sup>3</sup>
$V_F$		FF volume	m <sup>3</sup>
$\beta$		Interzonal airflow rate	m <sup>3</sup> s <sup>-1</sup>
FSA		Free Surface Area of the NF zone	m <sup>2</sup>
$s$		Average random air speed	m s <sup>-1</sup>
$D$		Diffusion model	Turbulent diffusion coefficient
$C(x, y, z, t)$		Pollutant concentration at location $(x, y, z)$ and time $t$	mg m <sup>-3</sup>



surfaces equalled the area under the curve of measured concentrations. The mathematical function corresponding to this procedure is given by the following equation (see Table 1 for parameter definitions and units):

$$C_{\text{rect}(t)} = \sum_{k=1}^n (P_k H[t - (k-1)\Delta t] \times H[k\Delta T - t]), \quad (1)$$

where  $H(x)$  is the Heaviside function defined as  $H(x) = 1$  for  $x \geq 0$  and  $H(x) = 0$  for  $x < 0$ .

*Series of bell-shaped functions.* To improve the previous approach, we tested a series of bell-shaped functions to reproduce the observed concentration profiles:

$$C(t) = \sum_{k=1}^N A_k [b_k(t - t_k)]^2 \exp\{-b_k(t - t_k)\} H(t - t_k) \quad (2)$$

The equation providing concentrations detected by the real-time analyser, based on averaging time window  $\Delta t = 5$  s, is given in Appendix (I) (see Supplementary data, available at *Annals of Occupational Hygiene* online, for details).

#### Integration of a time-varying emission function in deterministic exposure models

As an alternative, a mathematical model based on the schedule of decanting events was constructed. To this end, differential equations describing the dynamics of concentrations as generated by a time-varying source term  $S(t)$  were solved. The source term should meet the following purposes: a buildup and decay triggered by a single event, adjustable slope and amplitude, and additivity of the emission rate terms of each decanting task. With these, the following emission function was used (see Table 1 for definition of the parameters):

$$S(t) = \sum_{k=1}^N g_k \alpha_k (t - t_k) \exp\{-\alpha_k(t - t_k)\} H(t - t_k). \quad (3)$$

This emission function was then incorporated into three exposure models of increasing complexity (WMR model, two-zone model, and three-dimensional turbulent diffusion model) and non-linear regression analysis was used to fit the model simulations with observed data and to estimate emission function parameters ( $t_k$ ,  $g_k$ , and  $\alpha_k$ ). These exposure models integrating a time-varying emission function

were used to fit the measured concentrations for 22 decanting experiments.

*WMR model.* This one-zone model was used with the following assumptions: a perfectly mixed room, an equal airflow into and out of the room, no pollutant in the incoming ventilation air, and the absence of significant sinks of pollutant in the experiment room. The general time-dependent mass balance can be written as:

$$V \frac{dC}{dt} = -QC + S(t) \quad (4)$$

with the initial condition:  $C(t=0) = 0$ . The solution of equation (4) integrating the time-varying emission rate  $S(t)$  in equation (3) is given by Appendix (II) (Supplementary data are available at *Annals of Occupational Hygiene* online):

$$C(t) = \sum_{k=1}^N F_k(Q, t - t_k). \quad (5)$$

The WMR model was run with  $Q$  in the range (5–20) ACH in order to take into account possible ventilation variations and measurement uncertainty.

*Two-zone model (near-field/far-field model).* First described by Hemeon (1963) and further developed by Nicas (1996), this exposure model is an improvement of the one-zone model to account for imperfect air mixing, where concentrations are higher near the source than elsewhere in the room. Two conceptual contiguous zones are assumed: a near-field (NF) zone containing the emission source and including the worker's breathing zone near the source and a far-field zone (FF) representing the rest of the room volume. The air within each zone is assumed to be instantaneously well mixed with exchanges between the two zones leading to higher concentrations near the source. The presence of the worker's body is neglected and it is assumed that there is no overall direction of airflow in the vicinity of the pollutant source. The concentrations  $C_N$  and  $C_F$  of the two-zone model are described by the system of first-order differential equations:

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} C_N \\ C_F \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\beta_N & \beta_N \\ \beta_F & -(\beta_F + Q) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} C_N \\ C_F \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} S(t) \\ 0 \end{bmatrix} = M \begin{bmatrix} C_N \\ C_F \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} S(t) \\ 0 \end{bmatrix}, \quad (6)$$

where  $\beta_N = \beta/V_N$  and  $\beta_F = \beta/V_F$ ,  $V_N = 2.1 \text{ m}^3$  and  $V_F = V_{\text{room}} - V_N = 60.8 \text{ m}^3$ . To implement this model, the NF zone was modelled as a hemisphere



of radius  $R = 1$  m centred on the pollutant source and such that it contains the worker's breathing zone. The interzonal airflow rate ( $\beta$ ) was estimated from the expression involving the free surface area (FSA) through which air could move and the average random air speed ( $s$ ) as (AIHA *et al.*, 2009):

$$\beta = \frac{1}{2} \times \text{FSA} \times s. \quad (7)$$

The  $\text{FSA} = 2\pi R^2 = 6.3 \text{ m}^2$  and the air speed measurements performed during decanting tasks at the boundary of the conceptual NF zone resulted in values ranging from  $0.02$  to  $0.06 \text{ m s}^{-1}$  with  $0.03 \text{ m s}^{-1}$  as a median value ( $1.8 \text{ m min}^{-1}$ ), in accordance with median air speeds reported in indoor workplaces (Baldwin and Maynard, 1998). Using this value in equation (7) gives  $\beta = 0.095 \text{ m}^3 \text{ s}^{-1}$  ( $5.7 \text{ m}^3 \text{ min}^{-1}$ ), corresponding to an airflow rate from the NF zone to the FF zone ( $\beta_N$ ) of  $\sim 2.7 \text{ min}^{-1}$ . As interzonal airflow rates are difficult to estimate,  $\beta$  was not given a fixed value but a range of plausible values, ranging from  $1$  to  $30 \text{ m}^3 \text{ min}^{-1}$ , based on the literature (Cherrie, 1999; Keil, 2000).

The solution of equation (6) with the emission source function in equation (3) and with the initial condition:  $C_N(t=0) = C_F(t=0) = 0$  is given by:

$$\begin{aligned} \begin{bmatrix} C_N(t) \\ C_F(t) \end{bmatrix} &= \begin{bmatrix} u_{11} \\ u_{21} \end{bmatrix} \sum_{k=1}^N F_{1,k}(\lambda_1, t - t_k) \\ &+ \begin{bmatrix} v_{11} \\ v_{21} \end{bmatrix} \sum_{k=1}^N F_{2,k}(\lambda_2, t - t_k), \end{aligned} \quad (8)$$

where the eigenvalues  $-\lambda_{1,2}$  of the matrix  $M$ , the associated eigenvectors  $u$ 's and  $v$ 's and functions  $F_{i,k}$  ( $\dots$ ) are given in Appendix (III) (Supplementary data are available at *Annals of Occupational Hygiene* online).

**Diffusion model.** A spherical turbulent diffusion model was used with the assumption of a continuous concentration gradient as one moves away from the pollutant source. To this end, we considered a system consisting of a time-dependent emission source diffusing in the experiment room (dimensions  $[0 \leq x \leq L_1]$ ,  $[0 \leq y \leq L_2]$ ,  $[0 \leq z \leq L_3]$ ). The pollutant concentration  $C(x, y, z, t)$  was described by the following diffusion equation with a point source term:

$$\begin{aligned} \frac{\partial C}{\partial t} &= D \left[ \frac{\partial^2 C}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 C}{\partial z^2} \right] \\ &- QC + \delta(x - x_s) \delta(y - y_s) \delta(z - z_s) S(t) \end{aligned} \quad (9)$$

with the initial condition,  $C(x, y, z, t = 0)$  and where  $r_s = (x_s, y_s, z_s)$  denotes the source location. We as-

sumed that there was no pollutant in room air at the start of the experiment that emission started at  $t \geq 0$  and that there was no advective airflow near the source that might affect the pattern of pollutant dispersion. Molecular diffusion coefficient was neglected because its values are typically of the order of  $0.001 \text{ m}^2 \text{ min}^{-1}$ . For simplicity, we assumed zero concentration flux into the room walls:

$$\begin{cases} \frac{\partial C}{\partial x} = 0; & x = 0, L_1, \\ \frac{\partial C}{\partial y} = 0; & y = 0, L_2, \\ \frac{\partial C}{\partial z} = 0; & z = 0, L_3. \end{cases} \quad (10)$$

The solution to this problem providing pollutant concentration  $C(x, y, z, t)$  at any point of the room and at any time  $t$  is given by Appendix (IV) (Supplementary data are available at *Annals of Occupational Hygiene* online):

$$C(x, y, z, t) = \int_0^t dt_0 G(x, y, z, t | x_s, y_s, z_s, t_0) S(t_0), \quad (11)$$

where  $G(x, y, z, t | x_s, y_s, z_s, t_0)$  is the Green's function of equation (9) given in Appendix (IV) (Supplementary data are available at *Annals of Occupational Hygiene* online). Among limitations of this model is the rationale of assigning a value to the turbulent diffusion coefficient  $D$ . Indeed, reported values for  $D$  range from  $0.1$  to  $10 \text{ m}^2 \text{ min}^{-1}$  (Keil, 2000; AIHA *et al.*, 2009) and, to the best of our knowledge, there are no definite recommendations on assigning a specific value to the diffusion coefficient. For these reasons, it was decided to run the diffusion model with  $D$  ranging from  $0.1$  to  $10 \text{ m}^2 \text{ min}^{-1}$ .

#### Uncertainty estimation

Uncertainty on fitted parameters (emission function parameters  $t_k$ ,  $g_k$ , and  $\alpha_k$  and parameters describing pollutant dispersion  $Q$ ,  $\beta$ , and  $D$ ) was estimated using confidence intervals (CIs) (stated at the 95% confidence level). In addition, covariance matrices and associated Pearson cross-correlation coefficients ( $r$ ) were calculated for these parameters.

#### Data analysis

As the real-time analyser response was based on a 5-s averaging time ( $\Delta t$ ), the expression of the modelled concentrations  $C(t)$  (given by equations (1), (4), (9) and (17) in Appendix (Supplementary data are available at *Annals of Occupational Hygiene* online) when using series of bell-shaped functions, WMR, two-zone and diffusion models, respectively) was integrated on the same averaging



period to obtain the detected concentrations  $C_d(t)$  as:

$$C_d(t) = \frac{1}{\Delta t} \int_{t-\Delta t}^t C(t') dt'; \quad \Delta t = 5 \text{ s.} \quad (12)$$

For the two-zone model, we used  $C_d(t) = C_{N,d}(t)$ . Adjustments of unknown parameters in equation (2) ( $t_k/A_k/b_k$ ) and equation (3) ( $t_k/g_k/\alpha_k$ ) were performed by non-linear regression analysis, using the 'least square fit' function in Matlab (Matlab® for Windows, release 7.0).

## RESULTS

From 2 to 4 FA concentration peaks (average: 2.5 peaks) and from 3 to 8 TOL concentration peaks (average: 5.2 peaks) were observed by RTM. FA and TOL concentrations resulting from RTM or individual air monitoring are presented in Table 2. Six of 7 FA individual exposures exceeded French STEL (1 p.p.m. or  $1.24 \text{ mg m}^{-3}$ ), whereas TOL exposures were at times close to but did not exceed the associated limit (100 p.p.m. or  $384 \text{ mg m}^{-3}$ ). Both individual and RTM measured concentrations were variable, with values ranging over one order of magnitude. On average, FA occupational exposures were eight times lower and TOL concentrations were three times lower than concentrations resulting from RTM.

### Descriptive approaches

An example of a series of rectangle functions (Model 1) obtained for formalin and TOL decanting tasks is presented in Fig. 2. On average, 5- and 10-s-averaging time procedures resulted in rectangle heights, respectively, 4 and 9% lower than observed maximum concentrations within peaks, the greatest differences never exceeding 20/30%. In contrast, 30-s or 1-min procedures often resulted in rectangle heights 50% lower than maximum concentrations within peaks. The greatest differences between

rectangle heights and maximum within-peak concentrations corresponded to very transient peaks, whereas larger peaks were more accurately fitted by the equation (1) function.

An example of fits obtained using the bell-shaped function (Model 2) in equation (2) is presented in Fig. 2. In the majority, modelled concentration profiles were in good accordance with observed values for both FA and TOL decanting experiments. Fitted peak intensities and durations were generally close to the observed patterns. Distributions of time interval between peaks ( $\Delta t_k = t_k - t_{k-1}$ ), peak amplitudes ( $A_k$ ) and peak decreasing rates ( $b_k$ ) of equation (2) are illustrated in Fig. 3.  $\Delta t_k$  was similar for FA and TOL experiments, corresponding to  $\sim 50$  s on average. Peak intensities ( $A_k$ ) were highly variable, with values ranging over one (FA) to almost two (TOL) orders of magnitude. Peak durations (estimated by  $1/b_k$ ) were in the range of 10–40 s for FA and 8–100 s for TOL, confirming the variability of peak shapes and the presence of very transient peaks.

### Integration of a time-varying emission function in deterministic exposure models

Figure 4 illustrates modelled FA/TOL time series concentration profiles when running WMR, two-zone and diffusion models. Table 3 shows the distribution of exposure model input parameters associated with satisfying fits and the associated CIs. Within the assigned input parameter ranges, two-zone and diffusion models resulted in acceptable fits in 19 and 22, respectively, of the 22 decanting experiments studied, whereas the WMR model was never able to accurately fit measured concentration profiles. Fitted ventilation rates frequently ranged within 10–20 ACH when using two-zone or diffusion models, whereas the WMR model required much higher ventilation rates to result in satisfying fits. All fits were obtained with  $\beta$  within the assigned range ( $1\text{--}30 \text{ m}^3 \text{ min}^{-1}$ ) and fitted  $\beta$  was often found to be between one-half and two-fold the estimated

Table 2. FA and TOL time-weighted average concentrations measured by RTM or individual air samplings

Pollutant	FA		TOL	
	RTM	Individual air monitoring	RTM	Individual air monitoring
Sampling duration (min)	2–4	15	3–7.5	15
No samples	10	7	12	8
Geometric Mean ( $\text{mg m}^{-3}$ )	8.9	1.15	385	118
Geometric standard deviation	1.9	1.2	1.9	2.8
Min ( $\text{mg m}^{-3}$ )	4.0	0.75	139	31
Max ( $\text{mg m}^{-3}$ )	24.0	1.4	1062	341

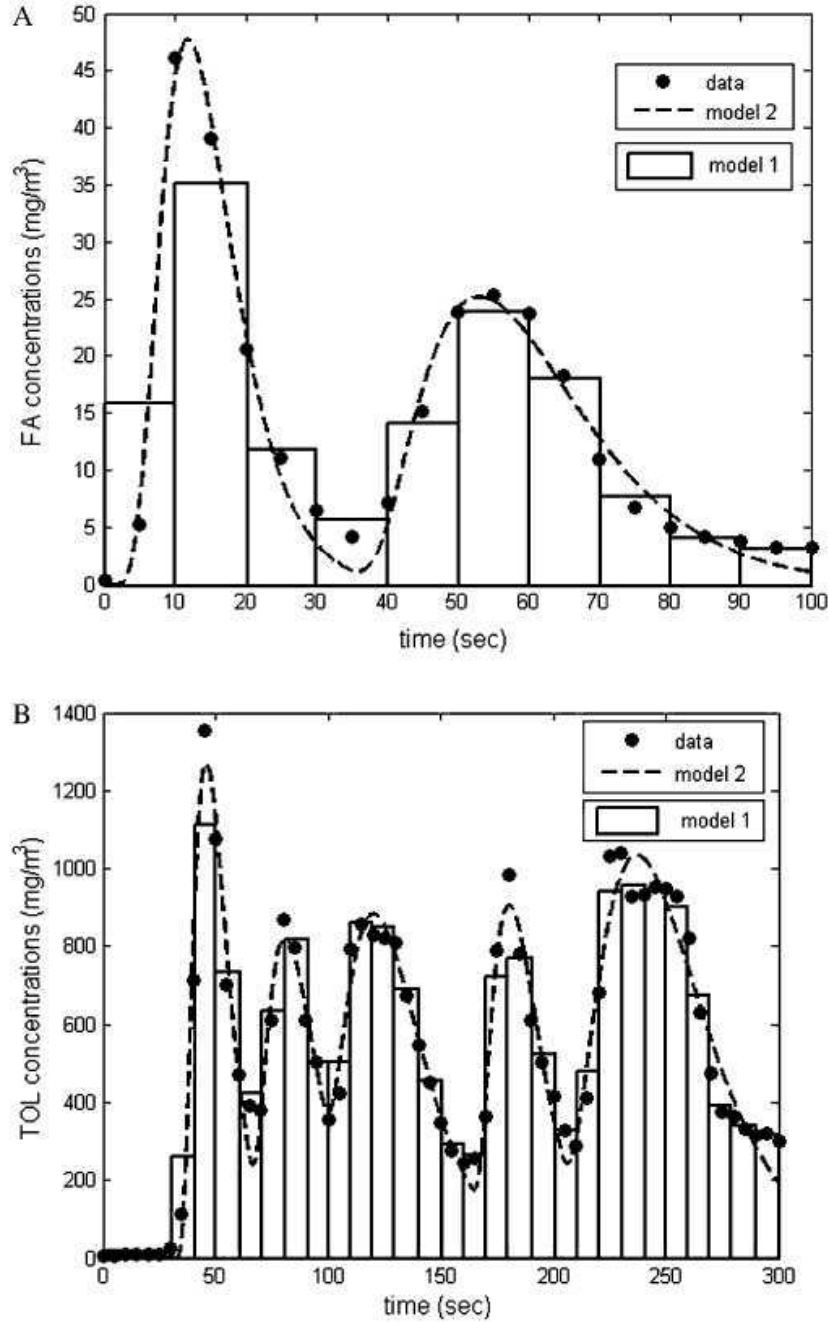


Fig. 2. A and B: profiles of FA/TOL time series concentrations obtained using equation 1 (Model 1) and equation 2 (Model 2) functions.

value ( $5.7 \text{ m}^3 \text{ min}^{-1}$ ). Turbulent diffusion coefficient  $D$  associated with good fits was systematically in the range  $0.1\text{--}1 \text{ m}^2 \text{ min}^{-1}$ , with very similar values for FA and TOL. Large CIs were observed for all fitted parameters, with similar ranges regardless the considered pollutant. For the ventilation rate ( $Q$ ), largest CI were found for WMR model runs, whereas CI were significantly lower for the diffusion model.

Distributions of fitted emission rate function [equation (3)] parameters ( $t_k$ ,  $g_k$ , and  $\alpha_k$ ) are illustrated in Fig. 5. Due to the poor fits resulting from the WMR model within plausible ventilation rate ranges, corresponding emission parameter estimates were not calculated. Time between two emission events ranged from 20 to 90 s for FA and from 15 to 156 s for TOL. Emission amplitudes ( $g_k$ ) estimated by the diffusion model were systematically



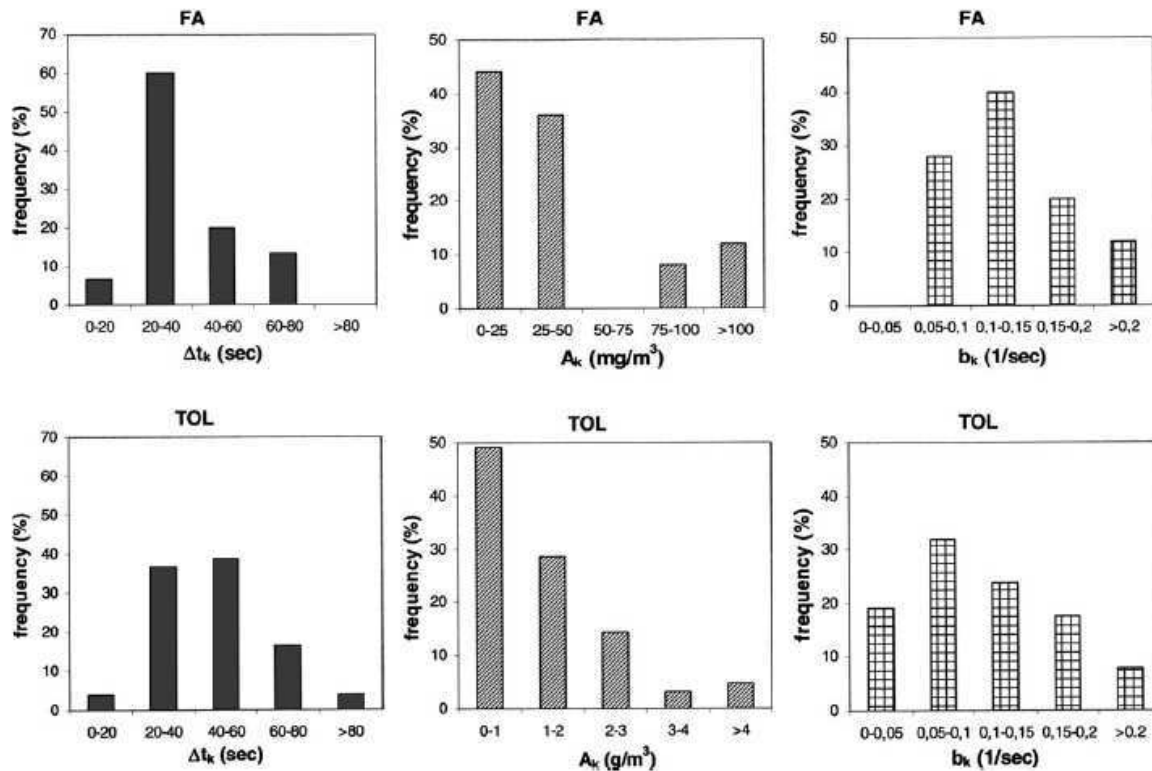


Fig. 3. Parameters ( $\Delta t_k$ ,  $A_k$ , and  $b_k$ ) of the concentration function in equation 2 for FA/TOL.

four to five times lower than two-zone model estimates. Emission durations (estimated by  $1/\alpha_k$ ) varied greatly, frequently corresponding to pulse releases (1–10 s) and more rarely to longer events (50 s). On average, TOL emissions were estimated to be twice as long as FA emissions, corresponding to 20- and 10-s events, respectively.

Pearson cross-correlation coefficients ( $r$ ) between all parameters in the emission function ( $t_k$ ,  $g_k$ , and  $\alpha_k$ ) and those used in the description of pollutant dispersion ( $Q$ ,  $\beta_N$ ,  $\beta_F$ , and  $D$ ) are summarized in Table 4. No systematic correlations were found between emission function and pollutant dispersion parameters except that  $D$  was found slightly positively correlated to both  $t_k$  and  $g_k$ . However, for the emission function, from moderate ( $r \sim 0.6$ ) to strong ( $r \sim 0.8$ ) positive correlations were found between  $t_k$  and both  $g_k$  and  $\alpha_k$ , but no correlations between  $g_k$  and  $\alpha_k$  for two-zone and diffusion models. For the pollutant dispersion, as expected  $\beta_F$  was found strongly positively correlated with ventilation rate ( $Q$ ), and the incidental correlation between  $\beta_F$  and  $\beta_N$  results from the relation  $\beta_N/\beta_F = V_F/V_N$ . Positive (negative) correlations indicate that increasing one of the parameters require to increase (decrease) the others to allow describing the data and vice versa.

Estimated emission rates and released mass of pollutants are given in Table 5. Average FA emission rates estimated by two-zone and diffusion models were 47 and 10 mg min<sup>-1</sup>, with great variability from one experiment to another. These average rates corresponded to 103 and 22 mg FA, respectively, emitted during decanting operations. Average TOL emission rates were estimated to be 1.8 g min<sup>-1</sup> when using the two-zone model and 0.4 g min<sup>-1</sup> when using the diffusion model, with values ranging over two orders of magnitude. The corresponding TOL mass released during decantings was 9.7 and 2.0 g. Again, both FA and TOL emission rates estimated by the diffusion model were approximately five times lower than those predicted by the two-zone model. Figure 6 presents an example of observed FA/TOL concentration peaks and estimated emission rate time profiles. A shift of  $\sim 10$  s between estimated emission peaks and measured concentration peaks was found, both for FA and TOL decanting experiments. The number of observed concentration peaks, and therefore the number of estimated emission peaks, did not systematically coincide with the number of decanting operations, as illustrated for TOL where four operations resulted in five concentration peaks.

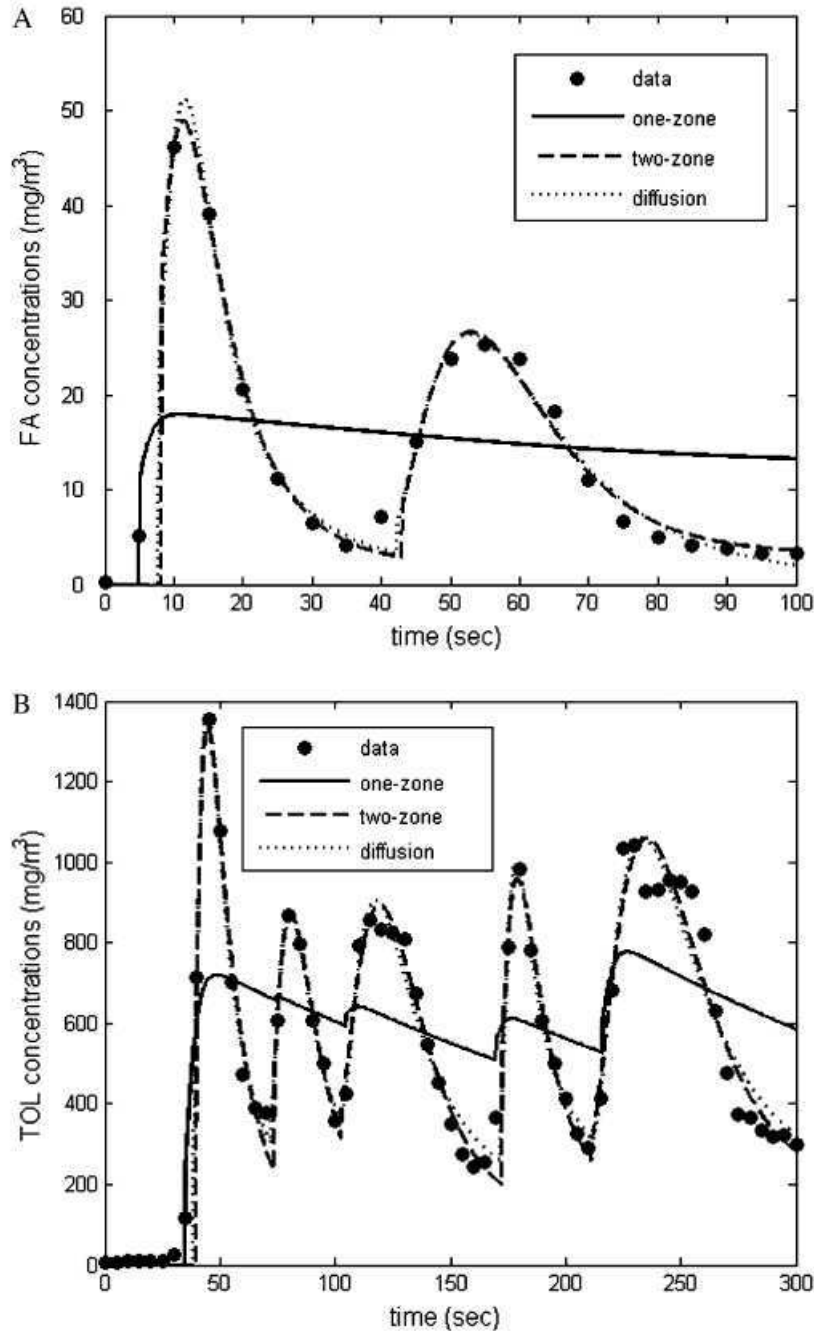


Fig. 4. A and B: measured and modelled profiles of FA/TOL time series concentrations.

#### DISCUSSION

This study presented different methods for reproducing the pattern of successive solvent concentration peaks during decanting tasks in a pathology laboratory. The average number of observed concentration peaks per task was close to the number of decanting operations, although several experiments resulted in more concentration peaks than expected. This is consistent with the peak definition account-

ing for small peaks and the narrow time window ( $\Delta t = 5$  s) used in averaging time procedures. As a comparison, the time-weighted average concentration of the entire monitoring period was also used as a reference value in order to calculate the number of concentration peaks per task. Fewer peaks were identified when following this procedure, ranging from 1 to 3 FA peaks (average: 1.8 peak) and from 2 to 5 TOL peaks (average: 3.0 peaks). Although







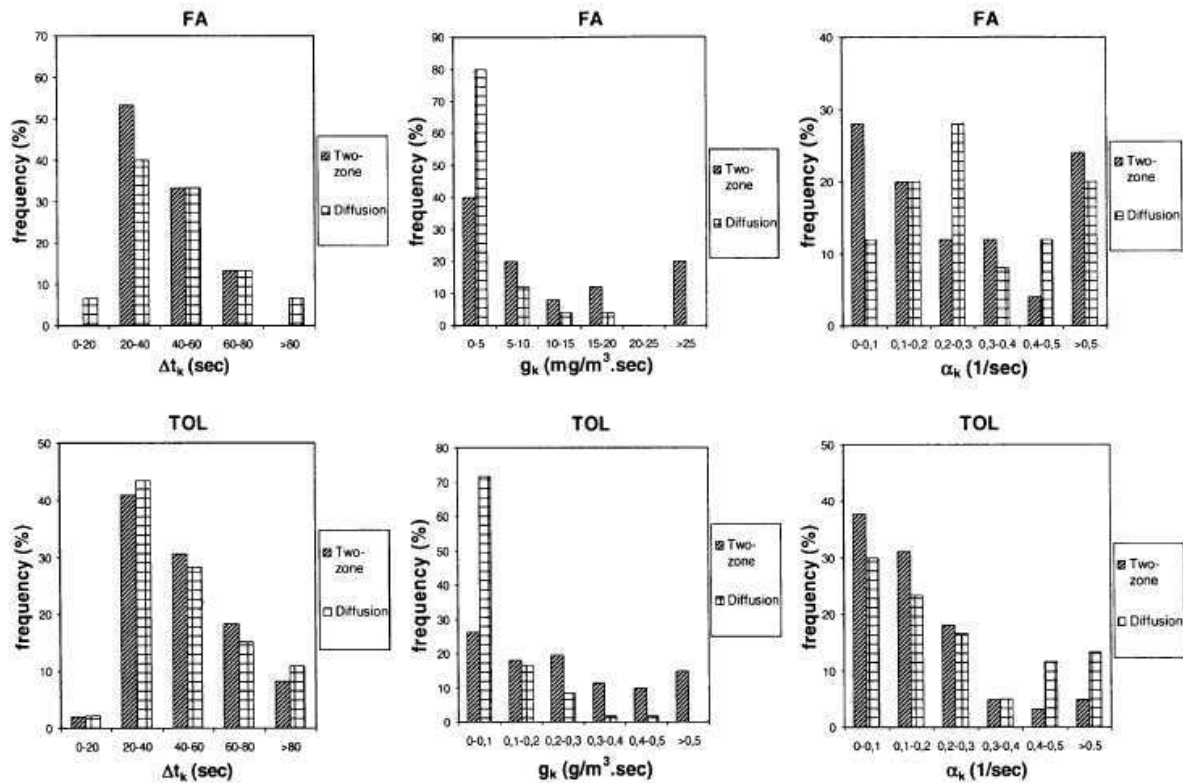


Fig. 5. Distribution of the emission function parameters ( $\Delta t_k$ ,  $g_k$ , and  $\alpha_k$ ) for FA/TOL obtained from the best fit to data using two-zone and diffusion models.

Table 4. Pearson cross-correlation coefficients ( $r$ , median values) within and between emission function parameters ( $t_k$ ,  $g_k$ , and  $\alpha_k$ ) and exposure model parameters ( $Q$ ,  $\beta$ , and  $D$ )

$t_k$	1				$t_k$	1				$t_k$	1						
$g_k$	0.76	1			$g_k$	0.53	1			$g_k$	0.80	1					
$\alpha_k$	0.84	0.65	1		$\alpha_k$	0.75	0.02	1		$\alpha_k$	0.20	0.19	1				
$Q$	-0.29	-0.12	-0.63	1	$Q$	0.01	0.26	-0.29	1	$Q$	0.00	0.04	0.00	1			
					$\beta_N$	-0.11	-0.06	0.15	-0.90	1	$D$	0.58	0.68	-0.17	0.00		
					$\beta_F$	0.10	0.28	0.00	0.90	-0.99	1						
One zone	$t_k$	$g_k$	$\alpha_k$	$Q$	Two zone	$t_k$	$g_k$	$\alpha_k$	$Q$	$\beta_N$	$\beta_F$	Diffusion	$t_k$	$g_k$	$\alpha_k$	$Q$	$D$

our results confirmed that simple models like the WMR model underestimate exposure intensity close to the source (AIHA *et al.*, 2009). On the other hand, more complex models (two-zone or diffusion) seemed more appropriate in fitting the measured profiles. The two-zone model has been used in various studies and has provided concentration estimates near the pollutant source that were within an order of magnitude (Nicas *et al.*, 2006; Spencer and Plisko, 2007; Nicas and Neuhaus, 2008; Zhang *et al.*, 2009).

An important issue about exposure models is the balance between their performance and the uncertainty of input parameters. Advanced models require more input parameters, some of which are more uncertain or difficult to estimate. In the present study, ventilation rate was approached by a concentration decay method, providing a reasonable degree of confidence in the representativeness of this pa-

rameter. Air change rates that were based upon repeated measurements at a single point might although reflect local dilution rates more than room airflow. Large CI of interzonal air exchange rate ( $\beta$ ) and turbulent diffusion coefficient ( $D$ ) illustrate the uncertainty in assigning appropriate values. Fitted  $\beta$  was close to the estimated value calculated as one-half of the free surface area through which air could move. Fitted  $D$  values were of the same order of magnitude as those reported elsewhere (Rasouli and Williams, 1995; Drivas *et al.*, 1996; AIHA *et al.*, 2009). Many positive correlations found between variables are consistent with the general trends applying to the tested physical models. RTM in the immediate vicinity of polluting sources, with limited influence of general ventilation on the measured concentration profiles, may explain the absence of correlations between  $Q$  and emission



Table 5. Estimated average FA/TOL emission rates and mass released during decanting experiments following two-zone and diffusion models

Pollutant	FA				TOL			
	Average emission rates ( $\text{mg min}^{-1}$ )		Average released mass (mg)		Average emission rates ( $\text{g min}^{-1}$ )		Average released mass (g)	
	Two-zone model	Diffusion model	Two-zone model	Diffusion model	Two-zone model	Diffusion model	Two-zone model	Diffusion model
Mean	46.9	10.1	102.9	22.5	1.78	0.36	9.7	2.0
Median	26.3	7.0	74.4	19.1	1.51	0.33	7.4	1.8
SD	44.1	7.9	85.2	15.2	1.23	0.25	6.3	1.2
Minimum	4.2	0.4	11.6	1.1	0.52	0.06	3.4	0.4
Maximum	142.5	25.0	261.3	53.0	4.24	0.90	22.2	4.1

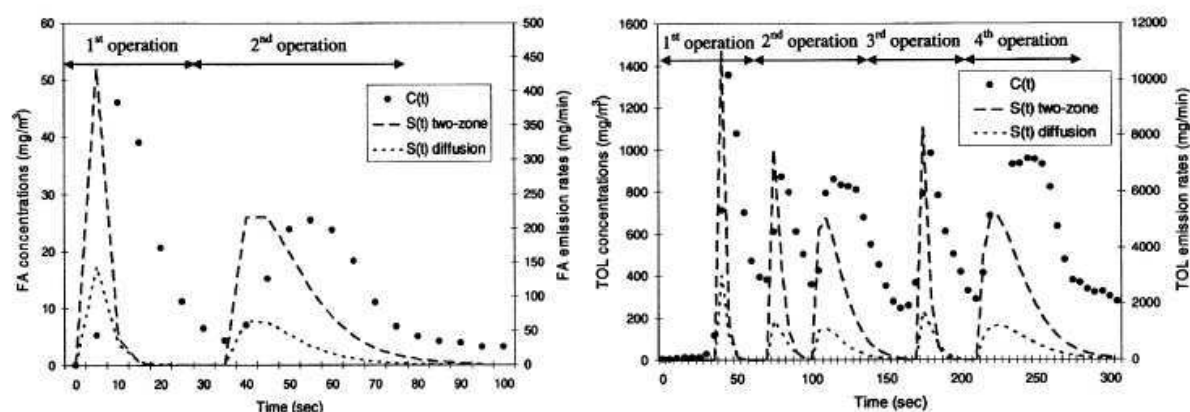


Fig. 6. Illustration of profiles of FA/TOL observed concentrations and estimated emission rates versus time.

function parameters ( $t_k$ ,  $g_k$ , and  $\alpha_k$ ). From our results, the two-zone model may be seen as an acceptable balance between performance and complexity, providing satisfying fits when incorporating a time-varying emission function without requiring too many input parameters.

Another interest of this work lies in the fact that we were able to estimate pollutant emission rates. Discrepancies between emission amplitudes ( $g_k$ ) estimated by either two-zone or diffusion models may partly be due to different assumptions about pollutant spatial distribution around the emission source. Average estimated FA emission rates were of the same order of magnitude as those determined in anatomy laboratories during dissecting courses (Keil *et al.*, 2001).

The interest of field-derived emission rates characterization is that emission rates may then be used in order to predict concentrations under varying circumstances (varying number of decanting events, changing durations, and different ventilation rates), and thus to estimate the potential variability of workers' exposure. A limitation of this work is that we used a non-specific ambient air analyser, resulting in the probable overestimation of FA concentrations,

and consequently emission rates, due to simultaneous methanol and FA IR absorption. As the main aim of our study was to characterize concentration peak patterns and because occupational exposures to these pollutants were also measured, this limitation was judged acceptable. The performance of portable instruments for monitoring organic vapour in the field for determining short-term solvent exposures has been evaluated in other studies. These monitors were judged useful in determining workers' exposure profiles in various situations and in identifying situations where short-term limit values may be exceeded, but their performances were generally limited when complex mixtures were studied (Poirot *et al.*, 2004; Coffey *et al.*, 2009). Nevertheless, IR analysers have also been successfully used for monitoring TOL concentrations in hydrocarbon mixtures, with reasonable relationships between real-time analyser response and traditional charcoal tube sampling methods (Wadden *et al.*, 1995).

Discrepancies between FA and TOL concentrations measured by either RTM or individual samplings may be due both to non-specificity of the real-time analyser (mainly for FA) and to different sampling durations. Individual exposures measured



in this study were similar to those reported in pathology laboratories (Burgaz *et al.*, 2002; Proietti *et al.*, 2002; Orsiere *et al.*, 2006; Vimercati *et al.*, 2007; Costa *et al.*, 2008) and confirmed the need for corrective measures in order to ensure workers' safety. Implementation of an LEV system would be necessary to prevent both FA (eye/respiratory tract irritation, and nasopharynx cancer) and TOL (neurotoxicity) health effects and respiratory protective equipment should be worn by workers during these operations. Moreover, workers may benefit from recent tissue processors that include automatic reagent transfer systems, avoiding manual tasks and thus preventing peak exposures.

### CONCLUSIONS

This work developed different strategies for reproducing solvent concentration peaks observed during successive decanting tasks in a pathology laboratory. Both descriptive approaches and deterministic exposure models resulted in satisfying fits of observed data. Of the three considered models involving a time-varying emission function, only the two-zone and diffusion models resulted in very good fits, whereas the well-mixed room model failed to accurately fit observed profiles within assigned ranges of ventilation rates. Our results suggest using two-zone or diffusion models for reproducing solvent concentration peaks patterns in similar conditions.

A further advantage of the modelling approach we tested is that emission rates can be estimated from continuous concentration data, which allows the calculation of exposure distributions under varying conditions. These findings may serve for risk assessment purposes or engineering control decisions.

### SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data can be found at <http://annhyg.oxfordjournals.org/>

*Acknowledgements*—We gratefully acknowledge the contribution of the pathology laboratory staff who participated in this study.

### REFERENCES

- AIHA, Keil CB, Simmons CE *et al.* (2009) Mathematical models for estimating occupational exposure to chemicals. 2nd edn. Fairfax, VA: AIHA.
- Arts JH, Rennen MA, de Heer C. (2006) Inhaled formaldehyde: evaluation of sensory irritation in relation to carcinogenicity. *Regul Toxicol Pharmacol*; 44: 144–60.
- Baldwin PE, Maynard AD. (1998) A survey of wind speeds in indoor workplaces. *Ann Occup Hyg*; 42: 303–13.
- Bennett JS, Feigley CE, Underhill DW *et al.* (1996) Estimating the contribution of individual work tasks to room concentration: method applied to embalming. *Am Ind Hyg Assoc J*; 57: 599–609.
- Boelter FW, Simmons CE, Berman L *et al.* (2009) Two-zone model application to breathing zone and area welding fume concentration data. *J Occup Environ Hyg*; 6: 298–306.
- Burgaz S, Erdem O, Cakmak G *et al.* (2002) Cytogenetic analysis of buccal cells from shoe-workers and pathology and anatomy laboratory workers exposed to n-hexane, toluene, methyl ethyl ketone and formaldehyde. *Biomarkers*; 7: 151–61.
- Cherie JW. (1999) The effect of room size and general ventilation on the relationship between near and far-field concentrations. *Appl Occup Environ Hyg*; 14: 539–46.
- Coffey CC, Pearce TA, Lawrence RB *et al.* (2009) Measurement capability of field portable organic vapor monitoring instruments under different experimental conditions. *J Occup Environ Hyg*; 6: 1–8.
- Costa S, Coelho P, Costa C *et al.* (2008) Genotoxic damage in pathology anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde. *Toxicology*; 252: 40–8.
- Drivas PJ, Valberg PA, Murphy BL *et al.* (1996) Modeling indoor air exposure from short-term point source releases. *Indoor Air*; 6: 271–7.
- Hemeon WCL. (1963) Plant and process ventilation. 2nd edn. New York, NY: Industrial Press.
- Jaycock MA. (1994) Back pressure modeling of indoor air concentrations from volatilizing sources. *Am Ind Hyg Assoc J*; 55: 230–5.
- Jaycock MA, Hawkins NC. (1993) A proposal for improving the role of exposure modeling in risk assessment. *Am Ind Hyg Assoc J*; 54: 733–41.
- Keil CB. (2000) A tiered approach to deterministic models for indoor air exposures. *Appl Occup Environ Hyg*; 15: 145–51.
- Keil CB, Akbar-Khanzadeh F, Konecny KA. (2001) Characterizing formaldehyde emission rates in a gross anatomy laboratory. *Appl Occup Environ Hyg*; 16: 967–72.
- Keil CB, Nicas M. (2003) Predicting room vapor concentrations due to spills of organic solvents. *Am Ind Hyg Assoc J*; 64: 445–54.
- Keil C, Murphy R. (2006) An application of exposure modeling in exposure assessments for a university chemistry teaching laboratory. *J Occup Environ Hyg*; 3: 99–106.
- Kumagai S. (2004) Peaks of inhalation exposure. [Letter to the editor]. *Ann Occup Hyg*; 48: 653–4.
- Kumagai S, Matsunaga I. (1995) Changes in the distribution of short-term exposure concentration with different averaging times. *Am Ind Hyg Assoc J*; 56: 24–31.
- Kumagai S, Matsunaga I. (1999) Within-shift variability of short-term exposure to organic solvent in indoor workplaces. *Am Ind Hyg Assoc J*; 60: 16–21.
- Liteplo RG, Meek ME. (2003) Inhaled formaldehyde: exposure estimation, hazard characterization, and exposure-response analysis. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*; 6: 85–114.
- Nicas M. (1996) Estimating exposure intensity in an imperfectly mixed room. *Am Ind Hyg Assoc J*; 57: 542–50.
- Nicas M, Armstrong TW. (2003) Using a spreadsheet to compute contaminant exposure concentrations given a variable emission rate. *Am Ind Hyg Assoc J*; 64: 368–75.
- Nicas M, Neuhaus J. (2008) Predicting benzene vapor concentrations with a near field/far field model. *J Occup Environ Hyg*; 5: 599–608.

- Nicas M, Plisko MJ, Spencer JW. (2006) Estimating benzene exposure at a solvent parts washer. *J Occup Environ Hyg*; 3: 284–91.
- Orsière T, Sari-Minodier I, Iamarcovai G *et al.* (2006) Genotoxic risk assessment of pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde by use of personal air sampling and analysis of DNA damage in peripheral lymphocytes. *Mutat Res*; 605: 30–41.
- Poirot P, Subra I, Gérardin F *et al.* (2004) Determination of short-term exposure with a direct reading photoionization detector. *Ann Occup Hyg*; 48: 75–84.
- Preller L, Burstyn I, De Pater N *et al.* (2004) Characteristics of peaks of inhalation exposure to organic solvents. *Ann Occup Hyg*; 48: 643–52.
- Proietti L, Sandonà PB, Longo B *et al.* (2002) Occupational exposure to formaldehyde at a service of pathologic anatomy. [Article in Italian]. *G Ital Med Lav Ergon*; 24: 32–4.
- Rasouli F, Williams TA. (1995) Application of dispersion modeling to indoor gas release scenarios. *J Air Waste Manag Assoc*; 45: 191–5.
- Spencer JW, Plisko MJ. (2007) A comparison study using a mathematical model and actual exposure monitoring for estimating solvent exposures during the disassembly of metal parts. *J Occup Environ Hyg*; 4: 253–9.
- Vimercati L, Carrus A, Dell'Erba A *et al.* (2007) Occupational exposure to formaldehyde in autopsy room and in pathologic anatomy laboratories. [Article in Italian]. *G Ital Med Lav Ergon*; 29 (3 suppl): 266–8.
- Wadden RA, Scheff PA, Franke JE *et al.* (1995) VOC emission rates and emission factors for a sheetfed offset printing shop. *Am Ind Hyg Assoc J*; 56: 368–76.
- Zhang L, Tang X, Rothman N *et al.* (2010) Occupational exposure to formaldehyde, hematotoxicity, and leukemia-specific chromosome changes in cultured myeloid progenitor cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 19: 80–8.
- Zhang Y, Banerjee S, Yang R *et al.* (2009) Bayesian modeling of exposure and airflow using two-zone models. *Ann Occup Hyg*; 53: 409–24.



**SUPPLEMENTARY MATERIAL to:**

**Modelling the Time Profiles of Organic Solvent Concentrations for Occupational Exposure Assessment Purposes**

Renaud Persoons, Anne Maitre, and Dominique J. Bicout

**Corresponding author:** Address correspondence to Renaud Persoons, Environment and Health Prediction in Populations Unit – TIMC Laboratory, UMR CNRS 5525, Joseph Fourier University, Domaine de la Merci, 38706 La Tronche Cedex, France. Tel: +33 476637506; fax: +33 476637502.

E-mail address: [RPersoons@chu-grenoble.fr](mailto:RPersoons@chu-grenoble.fr)

**APPENDIX — CALCULATIONAL DETAILS**

**I. Series of bell-shaped functions**

The measured concentration function corresponding to the function in Eq.(2) is:

$$\begin{aligned} C_d(t) &= \frac{1}{\Delta t} \int_{t-\Delta t}^t C(t_1) dt_1 \\ &= \sum_{k=1}^N A_k \left[ H(t_k + \Delta t - t) B_k(b_k, 0, \Delta t) + B_k(b_k, t - \Delta t - t_k, \Delta t) - B_k(b_k, t - t_k, \Delta t) \right] \end{aligned} \quad (A1)$$

where

$$B_k(b_k, t - T, \Delta t) = \begin{cases} 0 & ; t < T \\ \frac{\left\{ 1 + [1 + b_k(t - T)]^2 \right\} e^{-b_k(t - T)}}{b_k \Delta t} & ; t \geq T \end{cases} \quad (A2)$$

**II. One-zone model**

The function  $F_k(Q, t - t_k)$  in Eq.(5) is given by

$$F_k(Q, t - t_k) = g_k \times \begin{cases} 0 & ; t < t_k \\ \frac{\alpha_k (t - t_k)^2}{2} e^{-\alpha_k (t - t_k)} & ; t \geq t_k \quad Q = \alpha_k \quad (\text{A3}) \\ \frac{\alpha_k [(Q - \alpha_k)(t - t_k) - 1] e^{-\alpha_k (t - t_k)} + \alpha_k e^{-Q(t - t_k)}}{(Q - \alpha_k)^2} & ; t \geq t_k \quad Q \neq \alpha_k \end{cases}$$

The measured concentration function is therefore

$$\begin{aligned} C_d(t) &= \frac{1}{\Delta t} \int_{t-\Delta t}^t C(t_1) dt_1 \\ &= \sum_{k=1}^N g_k [H(t_k + \Delta t - t) B_k(Q, 0, \Delta t) + B_k(Q, t - \Delta t - t_k, \Delta t) - B_k(Q, t - t_k, \Delta t)] \end{aligned} \quad (\text{A4})$$

where

$$B_k(Q, t - T, \Delta t) = \begin{cases} 0 & ; t < T \\ \left[ \frac{[\alpha_k (t - T) + 1] e^{-\alpha_k (t - T)}}{\alpha_k (Q - \alpha_k) \Delta t} - \frac{[Q e^{-\alpha_k (t - T)} - \alpha_k e^{-Q(t - T)}]}{Q(Q - \alpha_k)^2 \Delta t} \right] & ; t \geq T \end{cases} \quad (\text{A5})$$

### III. Two-zone model

The eigenvalues  $-\lambda_{1,2}$  of the matrix  $M$  in Eq.(6) are given by

$$\left. \begin{matrix} \lambda_1 \\ \lambda_2 \end{matrix} \right\} = \frac{1}{2} \left\{ \beta_N + \beta_F + Q \pm \sqrt{(\beta_N + \beta_F + Q)^2 - 4\beta_N Q} \right\} \quad (\text{A6})$$

and the associated eigenvectors  $u$ 's and  $v$ 's are

$$\begin{bmatrix} u_{11} \\ u_{21} \end{bmatrix} = \frac{\beta_F}{\beta_N \beta_F + (\beta_N - \lambda_1)^2} \begin{bmatrix} \beta_N \\ \beta_N - \lambda_1 \end{bmatrix} ; \quad \begin{bmatrix} v_{11} \\ v_{21} \end{bmatrix} = \frac{\beta_F}{\beta_N \beta_F + (\beta_N - \lambda_2)^2} \begin{bmatrix} \beta_N \\ \beta_N - \lambda_2 \end{bmatrix} \quad (\text{A7})$$

and

$$F_{n,k}(\lambda_n, t-t_k) = g_k \times \begin{cases} 0 & : t < t_k \\ \frac{\alpha_k (t-t_k)^2}{2} e^{-\alpha_k(t-t_k)} & : t \geq t_k \quad \lambda_n = \alpha_k \\ \frac{\alpha_k [(\lambda_n - \alpha_k)(t-t_k) - 1] e^{-\alpha_k(t-t_k)} + \alpha_k e^{-\lambda_n(t-t_k)}}{(\lambda_n - \alpha_k)^2} & : t \geq t_k \quad \lambda_n \neq \alpha_k \end{cases} \quad (\text{A8})$$

The measured concentration functions are therefore

$$\begin{aligned} \begin{bmatrix} C_{N,d}(t) \\ C_{F,d}(t) \end{bmatrix} &= \frac{1}{\Delta t} \int_{t-\Delta t}^t \begin{bmatrix} C_N(t_1) \\ C_F(t_1) \end{bmatrix} dt_1 \\ &= \begin{bmatrix} u_{11} \\ u_{21} \end{bmatrix} \sum_{k=1}^N g_k \left[ H(t_k + \Delta t - t) B_{1k}(\lambda_1, \mathbf{0}, \Delta t) + B_{1k}(\lambda_1, t - \Delta t - t_k, \Delta t) - B_{1k}(\lambda_1, t - t_k, \Delta t) \right] \\ &+ \begin{bmatrix} v_{11} \\ v_{21} \end{bmatrix} \sum_{k=1}^N g_k \left[ H(t_k + \Delta t - t) B_{2k}(\lambda_2, \mathbf{0}, \Delta t) + B_{2k}(\lambda_2, t - \Delta t - t_k, \Delta t) - B_{2k}(\lambda_2, t - t_k, \Delta t) \right] \end{aligned} \quad (\text{A9})$$

where

$$B_{n,k}(\lambda_n, t-T, \Delta t) = \begin{cases} 0 & : t < T \\ \left[ \frac{\alpha_k (t-T) + 1}{\alpha_k (\lambda_n - \alpha_k) \Delta t} e^{-\alpha_k(t-T)} - \frac{\lambda_n e^{-\alpha_k(t-T)} - \alpha_k e^{-\lambda_n(t-T)}}{\lambda_n (\lambda_n - \alpha_k)^2 \Delta t} \right] & : t \geq T \end{cases} \quad (\text{A10})$$

#### IV. Diffusion model

The Green's function  $G(x, y, z, t | x_s, y_s, z_s, t_0)$ , of the diffusion equation Eq.(9), satisfying the boundary conditions in Eq.(10) with the initial condition,  $G(x, y, z, t = t_0 | x_s, y_s, z_s, t_0) = \delta(x-x_s) \delta(y-y_s) \delta(z-z_s)$ , and for the rectangular box geometry of the experiment room, is given by



$$G(x, y, z, t | x_0, y_0, z_0, t_0) = \sum_{m=0}^{\infty} \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{l=0}^{\infty} [\varphi_m(x_s) \varphi_m(x)] \times [\varphi_n(y_s) \varphi_n(y)] \times [\varphi_l(z_s) \varphi_l(z)] \\ \times \exp \left\{ - \left[ \left( \frac{m\pi}{L_1} \right)^2 + \left( \frac{n\pi}{L_2} \right)^2 + \left( \frac{l\pi}{L_3} \right)^2 \right] D + Q \right\} (t - t_0) \quad ; \quad t \geq t_0 \quad (A11)$$

where the eigenfunctions  $\varphi_j(u)$ , with  $j = m, n$ , and  $l$ , are

$$\varphi_j(u) = \left( \frac{2}{L_j} \right)^{1/2} \cos \left[ \frac{j\pi u}{L_j} \right] \quad ; \quad 0 \leq u \leq L_j \quad (A12)$$

Using the source function in Eq.(3), we obtain the expression of the pollutant concentration at any point and time as

$$C(x, y, z, t) = \sum_{k=1}^N \sum_{m=0}^{\infty} \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{l=0}^{\infty} \{ [\varphi_m(x_s) \varphi_m(x)] \times [\varphi_n(y_s) \varphi_n(y)] \times [\varphi_l(z_s) \varphi_l(z)] \\ \times F_{m,n,l,k}(D, Q, t - t_k) \} \quad (A13)$$

where

$$F_{m,n,l,k}(D, Q, t - t_k) = \begin{cases} 0 & ; \quad t < t_k \\ g_k \times \frac{\alpha_k \left[ [(\beta_{m,n,l,k} - \alpha_k)(t - t_k) - 1] \exp\{-\alpha_k(t - t_k)\} + \exp\{-\beta_{m,n,l,k}(t - t_k)\} \right]}{(\beta_{m,n,l,k} - \alpha_k)^2} & ; \quad t \geq t_k \end{cases} \quad (A14)$$

with

$$\beta_{m,n,l,k}(D, Q) = \left[ \left( \frac{m\pi}{L_1} \right)^2 + \left( \frac{n\pi}{L_2} \right)^2 + \left( \frac{l\pi}{L_3} \right)^2 \right] D + Q \quad (A15)$$

# Article n°5

*« Modelling occupational inhalation exposure to concentration peaks of organic solvents and associated health risk assessment »*

*Accepted in Annals of Occupational Hygiene.*

# **Modelling Occupational Inhalation Exposure to Concentration Peaks of Organic Solvents and Associated Health Risk Assessment**

RENAUD PERSOONS<sup>1,2\*</sup>, ANNE MAITRE<sup>1,2</sup>, and DOMINIQUE J. BICOUT<sup>1,3\*</sup>

*Keywords:* exposure modelling; health risk; peaks; formaldehyde; toluene; hazard ratios

<sup>1</sup> *Environment and Health Prediction in Population Unit, TIMC Laboratory, UMR CNRS 5525, Joseph Fourier University, Grenoble, France*

<sup>2</sup> *Occupational and Environmental Toxicology Unit, Biochemistry Toxicology Pharmacology Department, Biology and Pathology Institute, Grenoble Teaching Hospital, Grenoble, France*

<sup>3</sup> *Biomathematics and Epidemiology, VetAgro Sup, Veterinary Campus of Lyon, 69280 Marcy l'Etoile, France*

\* Corresponding authors at:

Environment and Health Prediction in Populations Unit – TIMC Laboratory, UMR CNRS 5525, Joseph Fourier University, Domaine de la Merci, 38706 La Tronche Cedex, France.  
Tel: +33 476637506; fax: +33 476637502.

E-mail addresses: [RPersoons@chu-grenoble.fr](mailto:RPersoons@chu-grenoble.fr), [Dominique.Bicout@imag.fr](mailto:Dominique.Bicout@imag.fr)

## Abstract

**Objectives:** The aims of this study were to estimate inhalation exposure to chemicals and the resulting acute health risks for working scenarios characterized by successive peaks of pollutant concentrations.

**Methods:** A stochastic two-zone model combining a time-varying emission function and field-derived probabilistic distributed input parameters was used to predict both instantaneous and 15-min averaged pollutant concentrations during the decanting operations performed in a pathology laboratory. The location of the workers was taken into account in the model for computing probability distributions of inhalation exposures and for subsequently characterizing Hazard Quotients for health risk purposes. The model was assessed by comparison with repeated individual monitoring performed on the workers during the same tasks.

**Results:** Modelled inhalation exposure profiles revealed 15-min average concentrations of 1.7 and 208 mg.m<sup>-3</sup> for Formaldehyde (FA) and Toluene (TOL), respectively. The individual monitoring performed showed similar average concentrations, with 1.2 and 175 mg.m<sup>-3</sup> for FA and TOL. No more than 3 to 5 successive FA concentration peaks were generally sufficient in the modelling exercise to provide 15-min estimated exposures exceeding Short-Term Exposure Limits (STEL). Modelled Hazard Quotients higher than unity and STEL exceedance probabilities higher than 0.5 were found for FA, whereas estimated TOL health risks were notably lower according to high exposure limits. Estimated inhalation exposure distributions frequently ranged over one order of magnitude for the two pollutants, reflecting both the natural exposure variability and the uncertainty of some of the two-zone model input parameters.

**Conclusions:** these findings indicate that the developed approach may be useful for modelling occupational exposures and acute health risks related to chemicals in situations involving time-varying emission sources. Modelled exposure distributions may also be used within Bayesian Decision Analysis frameworks for making exposure judgements and refining risk management measures.

## Introduction

Biology and pathology activities are commonly characterized by the repetitive use of a large number of chemicals. The various tasks handled in these laboratories such as decanting chemicals, mixing reagents or diluting solvents can lead to the evaporation of chemicals within the working environment. Inhalation exposure profiles resulting from such activities usually consist of successive peaks of concentration. As working tasks are both numerous and diverse, the systematic monitoring of concentration peaks is generally precluded and such an exposure assessment strategy moreover does not provide many informations about the mechanisms governing the exposure. Nevertheless, the assessment of short-term occupational exposure to chemicals is of great importance as it was shown that temporal variability increases with decreasing averaging times (Wallace *et al.*, 1994).

As an alternative to monitoring, mathematical modelling turns out to be a valuable tool for assessing inhalation exposure to chemicals and several modelling approaches have been implemented over the last decade. The European REACH legislation has for instance initiated several mechanistic inhalation exposure models, among which Tier 1 generic screening tools (ECETOC Targeted Risk Assessment tool, Stoffenmanager, EMKG-Expo-Tool) or more sophisticated Tier 2 exposure models (Advanced REACH Tool) (Schinkel *et al.*, 2011). Such exposure models are now widely used in order to produce exposure estimates for various chemicals and exposure scenarios.

In addition, physical-chemical models are increasingly used within exposure assessment strategies (zero-ventilation, well-mixed box, two-zone, diffusion) (AIHA *et al.*, 2009). Few studies have successfully used deterministic exposure models to predict solvent concentrations within laboratories (Keil and Nicas, 2003; Keil and Murphy, 2006). Among physical models, the two-zone model has often provided exposure estimates within a factor of ½- to 2-fold of measured values (AIHA *et al.*, 2009). This model is of particular interest in situations where concentration gradients may occur and where inhalation exposures close to emission sources are to be estimated. However, most of the studies using this model have mainly restricted their focus to atmospheric concentrations and health risk issues have generally not been addressed directly. In a recent paper, Jayjock *et al.* combined both the two-zone model and a Hazard Index (HI) approach in order to estimate health risks posed by fluorinated solvents in a workplace spill scenario. This study provided useful recommendations for risk management measures (Jayjock *et al.*, 2011). Such modelling



exercises enabling the estimation of both inhalation exposures and health risks are necessary to help industrial hygienists in their risk management strategies.

Knowing emission characteristics is of great importance in exposure models as emission rates govern both the rate and amplitude of the atmospheric concentrations to be estimated. Modelling studies are sometimes limited by the lack of data concerning emission sources and attempts have thus been made to improve the characterization of emission rates in this context (Keil *et al.*, 2001). Time-varying emission functions have shown their usefulness for characterizing the concentration profiles observed for various activities (Nicas *et al.*, 2006; Nicas and Neuhaus, 2008; Jones RM *et al.*, 2011). Field-derived emission rates have also been determined successfully (Boelter *et al.*, 2009), but such data are sparse in the laboratory field.

Another limitation for some modelling studies lies in the fact that input parameters are generally considered as point estimates, which does not reflect both the variability of such parameters and the uncertainty surrounding them. In this context, Monte Carlo simulations are increasingly being used in conjunction with exposure models for making exposure judgements (Vadali M *et al.*, 2009; Adgate JL *et al.*, 2011). More generally, Bayesian statistical techniques combining different sources of information, among which exposure models, are being recommended in recent exposure assessment strategies (Hewett P *et al.*, 2006; Ramachandran G, 2008).

In a previous study, we used a two-zone model integrating a time-varying emission function to reproduce the time profiles of organic pollutant concentrations observed within a pathology laboratory, and field-derived emission parameters were further characterized (Persoons *et al.*, 2011). Given the variable and potentially high inhalation exposures modelled in this preliminary work, an in-depth analysis was worthwhile in order to characterize both exposure variability and health risk assessment. Accordingly, the aims of the current study were i) to predict the variability of worker inhalation exposure to pollutants using a stochastic two-zone model involving distributions of the field-derived input parameters, ii) to assess acute health risks that may result from such successive concentration peaks, and, if required iii) to recommend risk management measures to the laboratory staff.

## **Materials / Methods:**

### *Work task description*

As described in the previous work (Persoons *et al.*, 2011), the study was performed in an experimental room [volume  $V = 62.9 \text{ m}^3$ ] at a teaching hospital pathology laboratory. The operations under study were performed by laboratory assistants at the beginning of their work shifts prior to other activities. The work tasks involved successive decanting operations consisting in manually emptying and filling tissue processor reagent reservoirs (capacity of 5 litres) with either formalin or toluene (TOL). Two formalin and 4 TOL containers were generally decanted using the same working procedures but on different days. Decanting tasks lasted from 2 to 4 min for formalin and from 3 to 8 min for TOL and they were followed by cleaning tasks (duration: 15-20 min), which were carried out in the same room. The workers were located in the immediate vicinity of the emission sources during decanting and far away from these sources ( $> 2\text{m}$ ) during the subsequent cleaning tasks. No respiratory protective equipment was worn by the laboratory assistants performing these tasks.

### *Exposure modelling*

In the modelling exercise, the room volume was divided into two conceptual well-mixed zones: a Near-Field (NF) zone modelled as a hemisphere (radius  $R = 1 \text{ m}$  and volume  $V_N = 2.09 \text{ m}^3$ ) centred on the emission source and including the worker's breathing zone, and a Far-Field (FF) zone representing the volume of the rest of the room ( $V_F = V - V_N = 60.81 \text{ m}^3$ ) where the cleaning tasks were performed.

Although this model is limited by several assumptions (perfect air mixing within each theoretical box, sharp discontinuity in concentration as one moves away from NF to FF zone), the instantaneous exposure  $E(t)$  to formaldehyde (FA) and TOL during the work tasks (decanting followed by cleaning) was described within the framework of a two-zone model such as:

$$E(t) = p(t)C_{NF}(t) + [1 - p(t)]C_{FF}(t) \quad (1)$$

where  $C_{NF}(t)$  and  $C_{FF}(t)$  are the pollutant concentrations in the NF and FF zones at time  $t$ ,  $p(t) = H(\tau_{NF} - t)$  is the probability of finding the worker in the NF zone at time  $t$ , in which  $\tau_{NF}$  denotes the sojourn time in the NF zone;  $H(x)$  is the Heaviside function defined as  $H(x) = 1$  for  $x \geq 0$  and  $H(x) = 0$  for  $x < 0$ . By definition,  $\tau_{NF}$  starts at  $t=0$  and only includes the duration of the decanting operations, the subsequent cleaning tasks (duration:  $\tau_{FF}$ ) being

considered to start immediately after the completion of the decanting operations.  $\tau_{NF}$  was assumed to approximate to a Gaussian distribution (conditional that  $\tau_{NF}$  is larger than or equal to the duration of all emission peaks) based upon several observations of the workers location during the decanting tasks (see Table 1 for parameter definitions / units and Table 2 for the distributions of input parameters).

According to Persoons *et al.*, 2011, the pollutant concentration time profiles in NF and FF zones resulting from this type of work task can be described by a two-zone model with a time-varying emission source function, such as follows :

$$\begin{cases} \frac{dC_{NF}}{dt} = -\beta_N C_{NF} + \beta_N C_{FF} + S(t) \\ \frac{dC_{FF}}{dt} = \beta_F C_{NF} - (\beta_F + Q/V_F) C_{FF} \end{cases} \quad (2)$$

where  $\beta$  is the interzonal airflow rate and  $\beta_N$  and  $\beta_F$  are defined such that  $\beta = V_N \beta_N = V_F \beta_F$ ,  $Q$  is the room airflow rate and  $S(t)$  the time-varying emission source function expressed by:

$$S(t) = \sum_{k=1}^N g_k \alpha_k (t - t_k) \exp\{-\alpha_k (t - t_k)\} H(t - t_k) ; t_k = \sum_{i=1}^{k-1} \Delta t_i \quad (3)$$

where  $t_k$ ,  $g_k$  and  $\alpha_k$  respectively represent the starting time, the amplitude and the decay rate of  $k_{th}$  emission event;  $N$  is the number of emission events.

Solutions of the systems of Equations (2) with source term given in Eq.(3) and initial conditions  $C_{NF}(0) = C_{FF}(0) = 0$ , is given by [Persoons *et al.*, 2011]:

$$\begin{cases} C_{NF}(t) = \sum_{k=1}^N [u_{11} F_{1,k}(\lambda_1, t - t_k) + v_{11} F_{2,k}(\lambda_2, t - t_k)] \\ C_{FF}(t) = \sum_{k=1}^N [u_{21} F_{1,k}(\lambda_1, t - t_k) + v_{21} F_{2,k}(\lambda_2, t - t_k)] \end{cases} \quad (4)$$

where,

$$\begin{cases} \lambda_1 = \frac{1}{2} \left[ \beta_N + \beta_F + Q/V_F + \sqrt{(\beta_N + \beta_F + Q/V_F)^2 - 4\beta_N Q/V_F} \right] \\ \lambda_2 = \frac{1}{2} \left[ \beta_N + \beta_F + Q/V_F - \sqrt{(\beta_N + \beta_F + Q/V_F)^2 - 4\beta_N Q/V_F} \right] \end{cases} \quad (5)$$

and,

$$\begin{bmatrix} u_{11} \\ u_{21} \end{bmatrix} = \frac{\beta_F}{\beta_N \beta_F + (\beta_N - \lambda_1)^2} \begin{bmatrix} \beta_N \\ \beta_N - \lambda_1 \end{bmatrix} ; \quad \begin{bmatrix} v_{11} \\ v_{21} \end{bmatrix} = \frac{\beta_F}{\beta_N \beta_F + (\beta_N - \lambda_2)^2} \begin{bmatrix} \beta_N \\ \beta_N - \lambda_2 \end{bmatrix} \quad (6)$$

with, for  $n = 1, 2$ , we have  $F_{n,k}(\lambda_n, t - t_k) = 0$  for  $t \leq t_k$  and for  $t > t_k$

$$F_{n,k}(\lambda_n, t - t_k) = g_k \times \begin{cases} \frac{\alpha_k (t - t_k)^2}{2} e^{-\alpha_k (t - t_k)} & ; \lambda_n = \alpha_k \\ \frac{\alpha_k [(\lambda_n - \alpha_k)(t - t_k) - 1] e^{-\alpha_k (t - t_k)} + \alpha_k e^{-\lambda_n (t - t_k)}}{(\lambda_n - \alpha_k)^2} & ; \lambda_n \neq \alpha_k \end{cases} \quad (7)$$

Distributions for emission source function parameters ( $\Delta t_k$ ,  $g_k$  and  $\alpha_k$ ) and for airflow rates ( $Q$  and  $\beta$ ) were characterized in Persoons *et al.* (2011 study) and are detailed in Table 2. Choices concerning probability distributions and associated boundaries were determined by using either goodness-of-fit techniques with our experimental data or by referring to literature data.

### Health Risk modelling

Acute health risks that may result from such short exposures to toxic pollutants were estimated using Hazard Quotients (HQ). This approach consists in the comparison of an estimated exposure with a reference dose level below which adverse health effects are unlikely to occur. The HQ approach was justified by the acute deterministic effects of the studied pollutants (irritative properties for FA and effects on the central nervous system for TOL), for which both incidence and severity increase as a function of dose above a certain threshold. Stochastic effects (cancer) resulting from chronic exposures to FA were not covered by the scope of this study.

HQ was calculated using the ratio of the modelled exposure to the reference concentration, with  $HQ > 1$  being considered as potentially causing health risks. To this end, instantaneous and 15-min average inhalation exposure distributions were compared to Ceiling Values (CV) and Short-Term Exposure Limits (STEL), respectively. In order to assess the distributions and probabilities of Occupational Exposure Limit (OEL) exceedance, two indexes,  $HQ_{15}$  and  $HQ_m$ , were calculated as follows:

$$HQ_{15} = \frac{E_{15}}{STEL} = \frac{\left[ \int_0^{15 \text{ min}} E(t) dt \right] / 15 \text{ min}}{STEL} \quad (8)$$

where  $E_{15}$  in the numerator denotes the Time-Weighted Average (TWA) inhalation exposure, and ,

$$HQ_m = \frac{E_m}{CV} = \frac{\max[E(t), 0 \leq t \leq 15 \text{ min}]}{CV} \quad (9)$$

where  $E_m$  denotes the maximum instantaneous concentration within a 15-min time window. Various exposure limits and recommended levels from different countries were tested in the simulations (Table 3) in order to study the potential different interpretations that may result from this modelling exercise.

As the exposure  $E(t)$  ( $E_T$  and  $E_m$  are both random variables) is a stochastic variable due to the distribution of the parameters used in the exposure calculations (see Table 2), the results for  $HQ_{15}$  and  $HQ_m$  are given in terms of distributions and probabilities.

In order to test the predictive performance of the model, workers inhalation exposures were measured on two lab assistants at the time of the study. To this end, seven FA and eight TOL individual air samples were collected in the workers' breathing zones during the working tasks under study. The sampling duration was systematically set at 15 min in order to cover both the NF decanting tasks and the subsequent FF cleaning tasks, but also to determine compliance with French short-term exposure limits (STEL). Air samples were analyzed according to laboratory quality standards and quantitation limits were respectively 0.25  $\mu\text{g}$  for FA and 0.02  $\mu\text{g}$  for TOL.

#### *Data and variability / uncertainty analysis*

All calculations were performed using Matlab software (Matlab® for Windows, release 7.6). Stability in model predictions was obtained with  $2 \times 10^4$  simulations whereby a value for all input parameters from each of the respective distributions was randomly selected. 1-Dimensional (1-D) and 2-Dimensional (2-D) Monte Carlo (MC) simulations were used to compute  $C_{NF}$ ,  $C_{FF}$  and  $E$ . By 1-D, we assume that we have a single set of variables ( $N$ ,  $\Delta t_k$ ,  $g_k$ ,  $\alpha_k$ ,  $Q$ ,  $\beta$ ,  $\tau_{NF}$  and  $\tau_{FF}$ ). 1-D MC simulations sample probability distribution for each variable and the corresponding HQ distributions are calculated. When running calculations for the two-zone model with the parameters in Table 2, only simulations with the maximum of instantaneous concentrations smaller or equal to 50 and 5,000  $\text{mg m}^{-3}$  for FA and TOL, respectively, were considered for further statistical analyses.

In order to improve our understanding about the factors influencing inhalation exposures and to distinguish between variability and uncertainty in the modelling approach, a 2-D MC simulation was also implemented. For 2-D, we now use two sets of variables having different



meanings. Uncertainty was assumed as mainly originating from the lack of knowledge about pollutants dispersion characteristics (room airflow rate  $Q$  and interzonal airflow rate  $\beta$ ). Variability was considered as mainly resulting from emission heterogeneity ( $N$ ,  $\Delta t_k$ ,  $g_k$ ,  $\alpha_k$ ) and from differences in working practices (sojourn times  $\tau_{NF}$  and  $\tau_{FF}$ ). Hazard Quotient (HQ) distributions reflecting variability and uncertainty were then estimated using 2-D MC method ( $800 \times 800 = 6,4 \times 10^4$  simulations with random selection of input parameters values).

## Results:

Fig.1 A and B illustrates the distribution of the FA and TOL emission function and two-zone model input parameters used for health risk assessment.

The wide boundaries assigned to the emission rates ( $g_k$ ) reflect the diversity of emission profiles observed for the same decanting tasks over several working days, for both FA and TOL. The similar  $\Delta t_k$  distributions for FA and TOL reflect the same frequency of decanting operations for both chemicals. The large distribution used for the interzonal exchange rate ( $\beta$ ) reflects our lack of knowledge about local ventilation rates. Although the ventilation rate measurements performed within the experimental room showed a small variability (similar room volume air changes per unit of time centred around 10 ACH), the large range assigned to  $Q/V$  in the modelling exercise (5-20 ACH) accounts for the uncertainty surrounding this parameter.

Examples of modelled emission profiles, NF and FF concentration profiles and modelled individual exposures are presented in Fig.2 A and B. A right shift of  $\sim 10$  sec between emission peaks and concentration peaks is generally observed in the simulations. This corresponds to the pollutant diffusion time from the container to the worker's respiratory tract. A slow increase of pollutant concentrations is observed in the FF the zone, with maximum levels being reached 30 to 40 sec after the occurrence of the concentration peaks in the NF zone. The ratio between NF and FF concentrations generally falls within a factor of 3 to 10, depending on the values assigned to the interzonal airflow rate ( $\beta$ ) and to the room airflow rate ( $Q$ ). After the last concentration peak, similar NF and FF concentrations are observed after 60 to 90 sec, thus illustrating the moderate ventilation rate in the experimental room. The rapid successive decanting operations preclude the decrease of FF concentrations

during the task. Therefore, rising concentrations are predicted in the FF zone during the time of decanting operations.

Modelled NF and FF concentrations and modelled individual exposures obtained following 1-D MC analysis are summarized in Table 4 as well as the results of individual exposures measured during air monitoring. On average, the 15-min NF concentration estimates are twice higher than the FF concentration estimates. On the other hand, the predicted NF concentration peaks are 11 times higher (FA) and 7 times higher (TOL) than the predicted FF peaks. Modelled individual exposures are very similar to 15-min NF concentration estimates, which is due to the presence of workers in the NF zone during the decanting task (which contributes the most to the overall exposure). Both modelled NF and FF concentration and exposure estimate distributions are large, with 95<sup>th</sup> percentiles frequently being 2 to 3 times higher than mean values. Mean estimated exposures exceed some of the tested OEL, especially in the case of ceiling values.

The 15-min FA and TOL exposure estimates are very similar to the individual exposures measured on laboratory assistants during these work tasks. Ratios between modelled and measured median exposures are of 1.1 for FA and 1.2 for TOL, respectively.

In order to investigate the effect of room airflow rate (Q) on inhalation exposure, we used the fact that Q and  $\beta$  are positively correlated (Persoons et al., 2011). Therefore, changing the mean value of airflow rate  $Q_{\text{mean}}$  will result in changing  $\beta_{\text{mean}}$  as well, according to the relation  $\beta'_{\text{mean}} = \beta_{\text{mean}} \times Q'_{\text{mean}} / Q_{\text{mean}}$ , where  $Q_{\text{mean}}$  and  $\beta_{\text{mean}}$  are previous values for ventilation input parameters,  $Q'_{\text{mean}}$  is the alternative room airflow rate and  $\beta'_{\text{mean}}$  is the alternative interzonal air exchange rate based on correlations between Q and  $\beta$ . Considering mean room volume air changes per unit of time ranging from 8 to 15 ACH, the relation above was used to estimate correlated  $\beta$  variations and modelled mean  $E_{15}$  values ranged from 1.39 to 1.85 mg.m<sup>-3</sup> for FA and from 156.8 to 250.7 mg.m<sup>-3</sup> for TOL, respectively. Similarly, modelled mean  $E_m$  values ranged from 17.3 to 20.2 mg.m<sup>-3</sup> for FA and from 1084 to 1664 mg.m<sup>-3</sup> for TOL. Not surprisingly, lower ventilation rates generated higher individual exposure estimates and vice-versa. Proportionally higher variations of predicted exposure were observed when using correlations between Q and  $\beta$  in comparison with simulations where both parameters were considered as independent.

Examples of modelled  $HQ_{15}$  and  $HQ_m$  distributions following 1-D MC analysis are presented in Fig.3 A and B for FA and TOL. Modelled median  $HQ_{15}$  and  $HQ_m$  are respectively 1.1 and 0.7 for FA, 0.5 and 0.7 for TOL, illustrating higher acute health risks for FA than for TOL.

The mean exceedance probabilities of exposure limits for FA and TOL are presented in Table 5. The FA modelled exceedance probabilities are systematically higher than 0.2, both for CV and STEL. On the other hand, much lower TOL exceedance probabilities are estimated, with values rarely exceeding 0.2. These results are in accordance with the low short-term exposure limits assigned to irritative FA whereas higher limits are generally assigned to TOL. Estimated acute health risks thus appear to be of concern in the case of FA, whereas TOL exposures are less likely to cause acute effects for workers. Similarly to the large distributions of modelled inhalation exposures, estimated STEL and CV exceedance probabilities show large distributions both for FA and TOL.

Modelled  $HQ_{15}$  and  $HQ_m$  distributions following 2-D MC analysis are presented in Fig.4 A and B for FA and TOL. The reasonable maximum  $HQ_{15}$  and  $HQ_m$  (represented by the upper whisker of HQ distributions for 95<sup>th</sup> percentile along the variability axis) are respectively 4.3 and 1.9 for FA, 1.7 and 2.1 for TOL. Input parameters reflecting variability (emission characteristics and working practices) seem to greatly influence inhalation exposures in the studied examples. Indeed, there is about one order of magnitude in medians of  $HQ_{15}$  or  $HQ_m$  between the 5<sup>th</sup> and 95<sup>th</sup> percentiles along the variability axis. Similarly, input parameters reflecting uncertainty (interzonal and room airflow rates) also appear to have a strong influence on inhalation exposures, with up to one order of magnitude in Interquartile Ranges (IQR) between the 5<sup>th</sup> and 95<sup>th</sup> percentiles.

## Discussion

This study aimed at assessing health risks for workers using either formalin or TOL during decanting tasks. To this end, we used a stochastic two-zone model integrating a time-varying emission function and probabilistic distributed input parameters in order to estimate both the potential variability of inhalation exposure and the probabilities of exceeding STEL or CV.

The selection of the two-zone model was determined by the observation in a preliminary study of higher concentrations near emission sources, as well as by satisfying fits obtained between measured and predicted concentrations when using this model. Given the high pollutant concentrations observed, the study concluded that health risks were to be assessed and that the two-zone model may be used efficiently for this purpose (Persoons *et al.*, 2011).

Some of the input parameters that were being used in our study are generally easy to obtain (workers location, constant emission rates that can be derived from emission factors or from mass balances on the materials used in the process) or to measure (general ventilation rates). Some others request more in-depth analyses in order to assign input distributions (interzonal airflow rate  $\beta$ , emission rates in the case of time-varying emission sources). To this end, available data about emission factors (pollutant releases in terms of some process variable) can sometimes help the hygienist characterizing emission rates or emission profiles (US-EPA, 1995).

The interest of the present study is that all input parameters were considered as probabilistic distributions. This approach enables the calculation of exposure distributions rather than point estimates, which provides a better idea of the natural variability of occupational exposure. Moreover, input parameter distributions were based on goodness-of-fit techniques for several variables, which improve our confidence in relation to the estimated inhalation exposures. The large distributions assigned to  $t_k$ ,  $g_k$ ,  $\alpha_k$  variables basically reflect the high variability of pollutant emission resulting from varying workload and working practices, whereas the large ranges assigned to  $Q$  and  $\beta$  mostly illustrate the uncertainty in assigning an appropriate value to these parameters. As a consequence, modelled exposures showed large distributions, with ratios between 5<sup>th</sup> and 95<sup>th</sup> percentile estimates frequently within a factor 5 to 15, both for 15-min average concentrations and for concentration peaks. Given the small room volume and the medium ventilation rates, the modelled ratios between the NF and FF 15-min concentrations (frequently in the range 2 to 3-fold) comply with previous simulations performed with similar air exchange rates ( $\beta$ ) (Cherrie, 1999 and 2011). Workers located in the FF zone during the decanting tasks under study may thus be exposed to high levels of FA or TOL. This justifies the study of the workers' sojourn times in both NF and FF zones. Increasing pollutant concentrations modelled within the FF zone during the successive decanting operations indicate an insufficient general ventilation rate and the need for an additional Local Exhaust Ventilation (LEV) system.

The inhalation exposure modelling results are close to the results obtained during the individual monitoring performed on the workers, as the ratios between the 15-min modelled and measured exposures are systematically within a factor of 2. This confirms the interest of the two-zone model for predicting concentrations near a pollutant source, as mentioned by other authors in recent years (Spencer and Plisko, 2007; Nicas and Neuhaus, 2008; Boelter *et al.*, 2009).

The 'What if' analyses performed by simultaneously varying correlated  $Q$  and  $\beta$  values within the two-zone model indicate the need for taking into account potential correlations between input parameters as this may significantly impact the predicted exposure profiles. As a next step to this study, it may be useful to refine the modelling approach by considering all potential correlations between input parameters. Other studies have also indicated potential correlations between variables and their influence on concentrations, with for instance, a pronounced airflow direction effect on both  $\beta$  and concentration levels (Zhang *et al.*, 2009).

The risk assessment method used in this analysis was based on a classical Hazard Quotient approach, which is suitable for pollutants with deterministic effects. The use of this method in the current study was justified by the potential acute effects of the substances under study i.e. irritative effects for the eyes and respiratory tract for FA, effects on the central nervous system for TOL, respectively. It is clear that alternative methods may be needed to estimate potential FA chronic (carcinogenic) effects. The characterization of peak exposures is nevertheless of importance in FA chronic toxicity as cytotoxicity is assumed to play an important role in the carcinogenesis of FA in nasal tissues (IARC, 2006). Our modelling approach may therefore be used for chronic risk assessment as well in the particular case of FA, due to the specific carcinogenic mechanism of action.

The HQ approach has recently been used in order to model health risks due to fluorinated solvents in a spill scenario. This model was used for recommending risk management measures in the case of non-routine exposure events (Jayjock *et al.*, 2011). Our work followed a similar strategy but also computed HQ exceedance probabilities by integrating both the potential variability of the exposure scenario and the uncertainty of input parameters. In this study, workers' exposures to pollutants and associated health risks seem to be influenced both by parameters reflecting variability (emission characteristics and individual practices) and by parameters reflecting uncertainty (local and general airflow rates). Another interest of 2-D MC analysis for risk assessment purposes lies in the fact that we were able to estimate the distribution of 95<sup>th</sup> percentile of  $HQ_{15}$  and  $HQ_m$  rather than a point estimate. With this type of probabilistic distribution, exposure assessment results may be more suitable for rating exposure control strategies following the AIHA approach using 95<sup>th</sup> percentile exposure distributions (AIHA, 2006).

The studied examples illustrated the discrepancy between national OEL, with exposure limits frequently ranging over one order of magnitude from one country to another. In this context, the large distribution of modelled exceedance probabilities basically reflects the variability of the exposure limits under consideration. The studied exposure scenarios frequently fall within



the highest category (>5% exceedance of the OEL also being equivalent to 95<sup>th</sup> percentile > OEL) in the suggested exposure ratings (AIHA, 2006). Risk management measures are thus warranted to reduce occupational exposures. The implementation of a LEV system and the use of Respiratory Protective Equipments (RPE) may be strongly recommended during the decanting tasks under study. Formaldehyde-free fixatives may also be tested in order to replace traditional formalin. The implementation of an automatic reagent transfer may also be considered in the context of frequent tasks using large quantities of toxic substances.

The tested modelling approach may be useful in order to determine working conditions where RPE may be recommended. In addition, we think that the current approach may serve as an informative prior in the context of Bayesian Decision Analysis (BDA), which is becoming increasingly popular and presents several advantages including the availability of decision probabilities (Hewett *et al.*, 2006). Our findings support the idea that the two-zone model with a time-varying emission source function may be an adequate mathematical tool for work scenarios characterized by repetitive pollutant concentration peaks. The model-based priors may then be used in combination with exposure measurements to reach a more refined decision category, as recommended by Vadali *et al.*, 2009.

## **Conclusions**

This study modelled inhalation exposures to chemicals and associated health risks for workers in a pathology laboratory. Probabilistic distributed field-derived input parameters were integrated into a stochastic two-zone model and health risks were estimated by both Hazard Quotients and OEL exceedance probabilities. Modelled 15-min FA and TOL inhalation exposures were found to be similar to the individual concentrations measured on the workers. This indicates that this model may be adequate for exposure assessment purposes in similar situations.

The prediction of inhalation exposure and HQ in the form of probabilistic distributions rather than point estimates provides a better idea of the potential variability of occupational exposures, with large within- and between-worker variabilities frequently observed in field studies. Another advantage of the current modelling exercise is that both the variability and uncertainty of input parameters were taken into account within the mechanistic model. This

approach may thus help risk managers to define appropriate risk management measures, in addition to or as an alternative to monitoring data.

Our results finally suggest that the tested modelling approach may be suitable for predicting exposure profiles and acute health risks in situations where time-varying emission sources are involved. This methodology may be particularly interesting to use in working scenarios involving tasks such as filling of drums / bottles or shaking liquids, where exposures are frequently highly variable and where numerous monitorings are commonly needed to provide accurate health risk assessments.

## REFERENCES

Adgate JL, Cho SJ, Alexander BH, Ramachandran G, Raleigh KK, Johnson J et al. (2011) Modeling community asbestos exposure near a vermiculite processing facility: Impact of human activities on cumulative exposure. *J Expo Sci Environ Epidemiol*; 2011 Feb 23 [Epub ahead of print]. doi:10.1038/jes.2011.8.

AIHA, Keil CB, Simmons CE, Anthony TR, editors. (2009) *Mathematical models for estimating occupational exposure to chemicals*. 2<sup>nd</sup> edition. Fairfax, VA USA: AIHA. ISBN 978 1 935082 10 1

Boelter FW, Simmons CE, Berman L, Scheff P. (2009) Two-zone model application to breathing zone and area welding fume concentration data. *J Occup Environ Hyg*; 6: 298-306.

Cherrie JW. (1999) The effect of room size and general ventilation on the relationship between near and far-field concentrations. *Appl Occup Environ Hyg*; 14: 539-46.

Cherrie JW, Maccalman L, Fransman W, Tielemans E, Tischer M and Van Tongeren M. (2011) Revisiting the effect of room size and general ventilation on the relationship between Near- and Far-Field air concentrations. *Ann Occup Hyg*; 55(9): 1006-1015.

Hewett P, Logan P, Mulhausen J, Ramachandran G, Banerjee S. (2006) Rating exposure control using Bayesian decision analysis. *J Occup Environ Hyg*; 3: 568-581.

International Agency for Research on Cancer (IARC). (2006) *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Volume 88. Formaldehyde, 2-butoxyethanol and 1-tert-butoxypropan-2-ol. Lyon, France : IARC. ISBN 92 832 1288 6.

Jayjock M, Logan P, Mader B, Owens J, Eldridge J, Costello M et al. (2011) Modeled comparisons of health risks posed by fluorinated solvents in a workplace spill scenario. *Ann Occup Hyg*; 55(2): 202-213.

Jones RM, Simmons C, Boelter F. (2011) Development and evaluation of a semi-empirical two-zone dust exposure model for a dusty concentration trade. *J Occup Environ Hyg*; 8: 337-348.

Keil CB, Akbar-Khanzadeh F, Konecny KA. (2001) Characterizing formaldehyde emission rates in a gross anatomy laboratory. *Appl Occup Environ Hyg*; 16: 967-72.

Keil CB, Nicas M. (2003) Predicting room vapor concentrations due to spills of organic solvents. *AIHA J*; 64: 445-54.

Keil C, Murphy R. (2006) An application of exposure modeling in exposure assessments for a university chemistry teaching laboratory. *J Occup Environ Hyg*; 3: 99-106.

Nicas M, Plisko MJ, Spencer JW. (2006) Estimating benzene exposure at a solvent parts washer. *J Occup Environ Hyg*; 3: 284-91.

Nicas M, Neuhaus J. (2008) Predicting benzene vapor concentrations with a near field/far field model. *J Occup Environ Hyg*; 5: 599-608.

US Environmental Protection Agency. (1995) AP-42, Fifth edition, January 1995. Compilation of air pollutant emission factors. Volume I: stationary point and area sources. Washington (USA) : US Environmental Protection Agency.

Persoons R, Maitre A, Bicout DJ. (2011) Modelling the time profiles of organic solvent concentrations for occupational assessment purposes. *Ann Occup Hyg*; 55(4): 421-435.

Ramachandran G. (2008) Toward better exposure assessment strategies – the new NIOSH initiative. *Ann Occup Hyg*; 52(5): 297-301.

Schinkel J, Warren N, Fransman W, Van Tongeren M, Mc Donnell P, Voogd E et al. (2011) Advanced REACH Tool (ART): calibration of the mechanistic model. *J Environ Monit*;13(5):1374-82.

Spencer JW, Plisko MJ. (2007) A comparison study using a mathematical model and actual exposure monitoring for estimating solvent exposures during the disassembly of metal parts. J Occup Environ Hyg; 4: 253-9.

Vadali M, Ramachandran G, Mulhausen J. (2009) Exposure modeling in occupational hygiene decision making. J Occup Environ Hyg; 6: 353-362.

Wallace LA, Duan N, Ziegenfus R. (1994) Can long-term exposure distributions be predicted from short-term measurements ? Risk Anal;14(1):75-85.

Zhang Y, Banerjee S, Yang R, Lungu C, Ramachandran G. (2009) Bayesian modeling of exposure and airflow using two-zone models. Ann Occup Hyg; 53: 409-24.



## Tables

Table 1: parameter definitions and units used for the modelling approach

<i>Parameter</i>	<i>Modelling step</i>	<i>Definition</i>	<i>Unit</i>
$S(t)$	Source emission function	Source emission rate	mg/sec
$t_k$		Starting time of $k^{\text{th}}$ emission event	sec
$\Delta t_k$		Duration between two successive emission events	sec
$g_k$		$k^{\text{th}}$ emission event amplitude	mg/m <sup>3</sup> .sec
$\alpha_k$		Decay rate of $k^{\text{th}}$ emission event	s <sup>-1</sup>
$N$		Number of emission events	unitless
$C_{\text{NF}}$	Two-zone exposure model	Near-Field concentrations	mg/m <sup>3</sup>
$C_{\text{FF}}$		Far-Field concentrations	mg/m <sup>3</sup>
$\beta_{\text{N}}$		NF zone volume air changes per unit of time	s <sup>-1</sup>
$\beta_{\text{F}}$		FF zone volume air changes per unit of time	s <sup>-1</sup>
$V_{\text{N}}$		Near-Field volume	m <sup>3</sup>
$V_{\text{F}}$		Far-Field volume	m <sup>3</sup>
$\beta$		Interzonal Airflow rate	m <sup>3</sup> /sec
$Q$		Room Airflow rate	m <sup>3</sup> /sec
$\tau_{\text{NF}}$		Worker sojourn time in NF zone (corresponding to decanting task duration)	sec
$\tau_{\text{FF}}$		Worker sojourn time in FF zone (corresponding to cleaning task duration)	sec
$E_{15}$	Risk assessment	15-min averaged inhalation exposure estimate	mg/m <sup>3</sup>
$E_{\text{m}}$		Maximum instantaneous concentration estimate over a 15-min period	mg/m <sup>3</sup>
$\text{HQ}_{15}$		Hazard Quotient relative to 15-min exposures	unitless
$\text{HQ}_{\text{m}}$		Hazard Quotient relative to instantaneous concentrations	unitless

Table 2: Distributions of input parameters used in the inhalation exposure model.

Entities	Parameter	Distribution	FA			TOL		
			Mean	SD	[min, max]	Mean	SD	[min, max]
Variability	N	Poisson	2.5	–	–	3.67	–	–
	$\Delta t_k$ (s)	Log-normal			[20, 100]			[20, 100]
		<i>Arithmetic</i>	43.3	14.4		51.6	35.8	
		<i>Geometric</i>	41.2	1.4		45.0	1.6	
	$g_k$ (mg m <sup>-3</sup> s)	Log-normal			[0, 100]			[0, 1000]
		<i>Arithmetic</i>	15.8	23.9		280	270	
		<i>Geometric</i>	6.7	4.1		160	4.8	
	$\alpha_k$ (s <sup>-1</sup> )	Log-normal			[0.033, 1]			[0.033, 1]
		<i>Arithmetic</i>	0.31	0.24		0.18	0.19	
		<i>Geometric</i>	0.23	2.2		0.12	3.1	
	$\tau_{NF}$ (s)	Gaussian	180	30	[120, 240]	315	67.5	[180, 450]
	$\tau_{FF}$ (s)	Gaussian	900	30	[840, 960]	900	30	[840, 960]
Uncertainty	Q/V (ACH)	Gaussian	10	5.1	[5, 20]	10	5.1	[5, 20]
	$\beta$ (m <sup>3</sup> min <sup>-1</sup> )	Gaussian	10.3	3.5	[1, 30]	11.1	2.2	[1, 30]

N: number of emission events;  $\Delta t_k$ : time between two successive emission events (s);  $g_k$ : amplitude of the k-th emission event (mg m<sup>-3</sup> s);  $\alpha_k$ : decay rate of the k-th emission event (s<sup>-1</sup>); Q: room airflow rate (expressed as Room Air Changes per Hour, ACH = 0.0175 m<sup>3</sup>/h);  $\beta$ : interzonal airflow rate (m<sup>3</sup> s<sup>-1</sup>);  $\tau_{NF}$  /  $\tau_{FF}$ : sojourn time in NF / FF zones (s).

All Normal and Log-normal distributions are bounded within the interval [min, max]. SD stands for standard deviation.

Table 3: Occupational Exposure Limits used to estimate the Hazard Quotient in the modelling approach.

Solvent	ACGIH TLV		US-EPA	OSHA PEL		NIOSH	French OEL		ANSES <sup>a</sup>
	STEL (ppm)	CV (ppm)	AEGL <sup>b</sup> (ppm)	STEL (ppm)	CV (ppm)	IDLH <sup>g</sup> (ppm)	STEL (ppm)	CV (ppm)	STEL (ppm)
FA*		0.3	0.9 <sup>c</sup> 14 <sup>d</sup> 100 <sup>e</sup>	2		20	1		0.2
TOL*			200 <sup>c</sup> 3100 <sup>d</sup>	500 <sup>f</sup>		500	100		

<sup>a</sup>French sanitary agency ANSES STEL recommendation (Dec 2008). <sup>b</sup>Acute Exposure Guideline Levels (AEGL) for a 10-min exposure duration. <sup>c</sup>AEGL-1, <sup>d</sup>AEGL-2, <sup>e</sup>AEGL-3. <sup>f</sup>10-min peak per 8-hr shift.

<sup>g</sup>Immediately Dangerous to Life or Health (IDLH) Concentrations.

\* Conversion factors: 1 ppm = 1.25 mg.m<sup>-3</sup> (FA); 1 ppm = 3.84 mg.m<sup>-3</sup> (TOL)

Table 4: Modelled distribution of NF / FF concentrations and individual exposures for FA / TOL (1-D Monte Carlo analysis) and comparisons with individual exposure monitoring results.

		FA				TOL				
		AM	Median	SD	95 <sup>th</sup> perc	AM	Median	SD	95 <sup>th</sup> perc	
		(mg.m <sup>-3</sup> )	(mg.m <sup>-3</sup> )	(mg.m <sup>-3</sup> )	(mg.m <sup>-3</sup> )	(mg.m <sup>-3</sup> )	(mg.m <sup>-3</sup> )	(mg.m <sup>-3</sup> )	(mg.m <sup>-3</sup> )	
Modelled concentrations	NF	C <sub>15</sub> <sup>a</sup>	1.74	1.40	1.3	4.32	211.4	178.3	137.7	482.7
		C <sub>m</sub> <sup>b</sup>	19.5	16.9	12.1	43.4	1422	1250	782.0	2956
	FF	C <sub>15</sub> <sup>a</sup>	0.76	0.60	0.6	1.94	98.7	82.1	67.6	231.7
		C <sub>m</sub> <sup>b</sup>	1.77	1.45	1.3	4.29	214.6	184.6	131.7	473.7
Modelled Inhalation Exposure	E <sub>mod</sub>	E <sub>15</sub> <sup>c</sup>	1.69	1.37	1.2	4.14	208.0	176.0	134.5	472.1
		E <sub>m</sub> <sup>d</sup>	19.4	16.8	12.1	43.4	1420	1247	780.8	2953
Measured Inhalation Exposure		E <sub>meas</sub> E <sub>ind-15</sub> <sup>e</sup>	1.17	1.23	0.22		174.5	144.9	138.4	

<sup>a</sup>15-min concentration estimates. <sup>b</sup>Maximum concentration estimates. <sup>c</sup>15-min inhalation exposure estimates. <sup>d</sup>Maximum inhalation exposure estimates. <sup>e</sup>15-min individual exposures measured by individual air samplings. AM: arithmetic mean, SD: standard deviation,

Table 5: Modelled mean  $HQ_{15}$  /  $HQ_m$  exceedance probabilities for FA / TOL solvents depending on Exposure Limits.

Exceedance probabilities	Exposure limits	FA	TOL
		Mean	Mean
<prob> ( $HQ_{15}>1$ )	OSHA STEL	0.22	<0.001
	French STEL	0.54	0.11
	ANSES STEL recommendation	0.97	--
<prob> ( $HQ_m>1$ )	NIOSH IDLH	0.29	0.23
	AEGL-2	0.48	<0.001
	AEGL-1	0.99	0.79



## Figures Captions

Fig. 1A / 1B. Distributions of the emission function and of two-zone model input parameters (resulting from Persoons et al., 2011 study) for FA and TOL.

Fig. 2A / 2B. Illustration of NF and FF concentrations and Exposure profiles modelled for FA and TOL.

The dashed vertical line indicates the border between the worker's sojourn time in the NF zone (left) and his/her sojourn time in the FF zone (right). Curves in bold characters represent the exposure of the workers in the NF then FF zones. The "S" dotted curves represent the successive pollutant emission peaks preceding the concentration peaks.

Fig. 3A / 3B. Distribution of modelled Hazard Quotients and Exposure Limits exceedance probabilities for FA and TOL following 1-D MC analysis.

Illustration for French STEL and NIOSH IDLH values: STEL = 1 ppm and IDLH = 20 ppm for FA, STEL = 100 ppm and IDLH = 500 ppm for TOL.

The dashed vertical lines indicate the mean probability.

Fig. 4A / 4B. Distribution of modelled Hazard Quotients for FA and TOL following 2-D MC analysis.

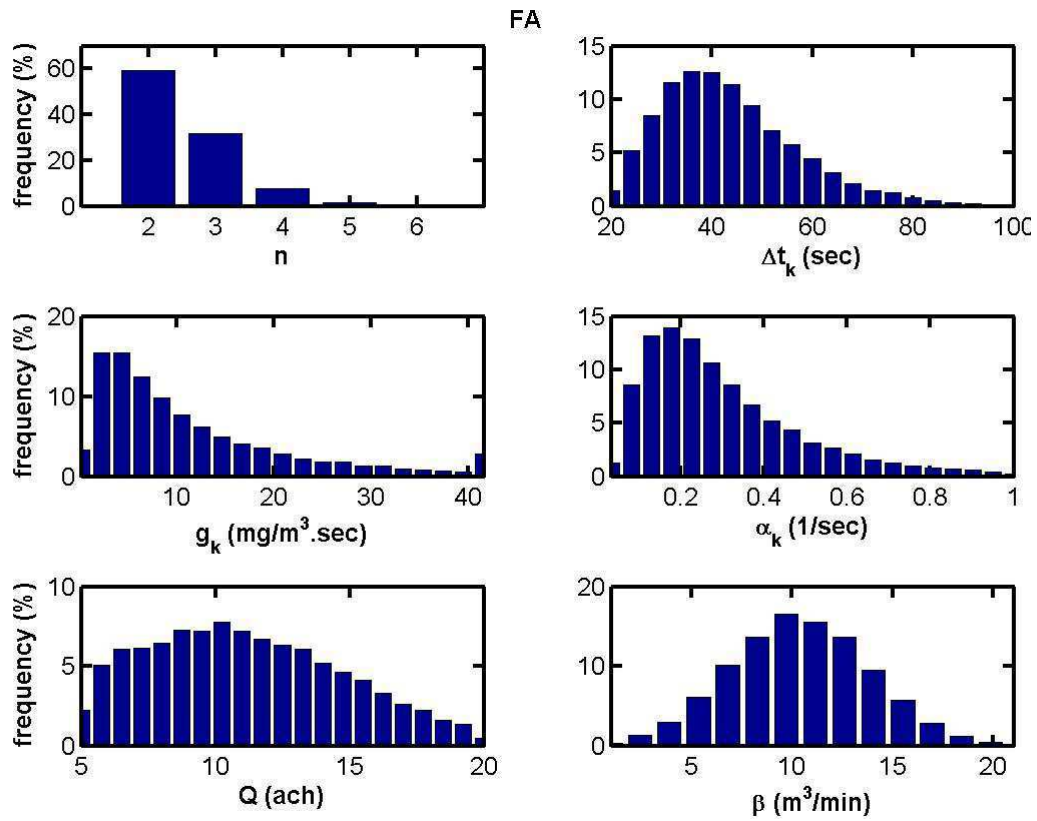


Fig. 1A

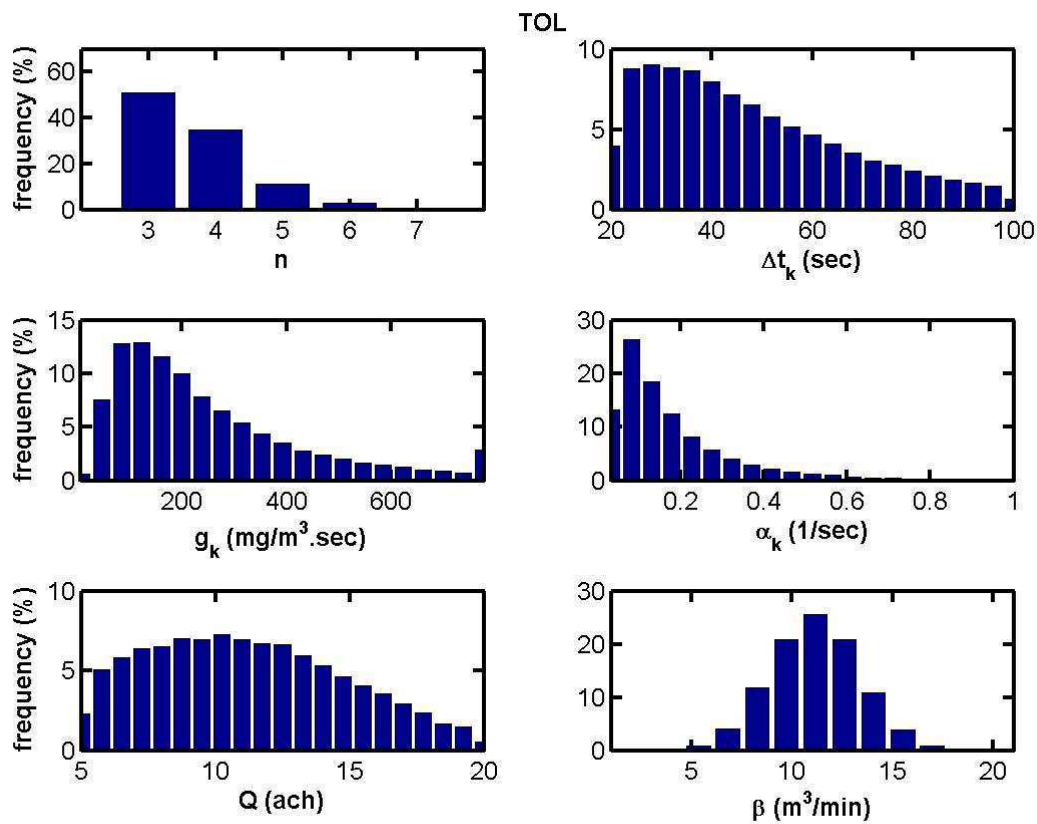


Fig. 1B

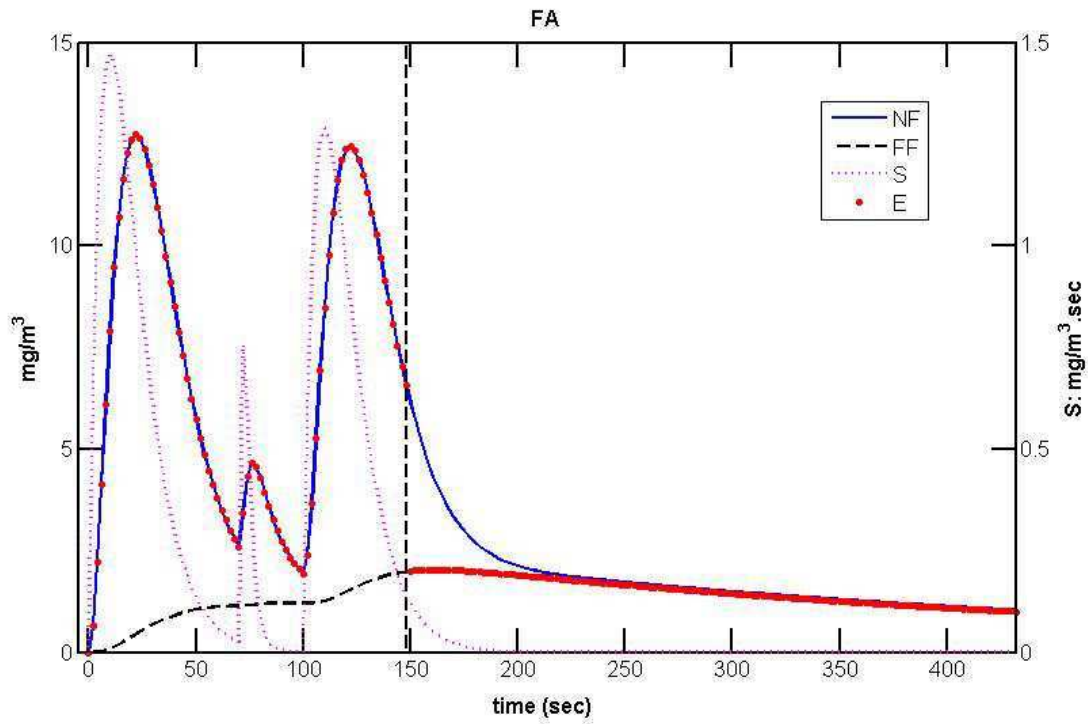


Fig. 2A

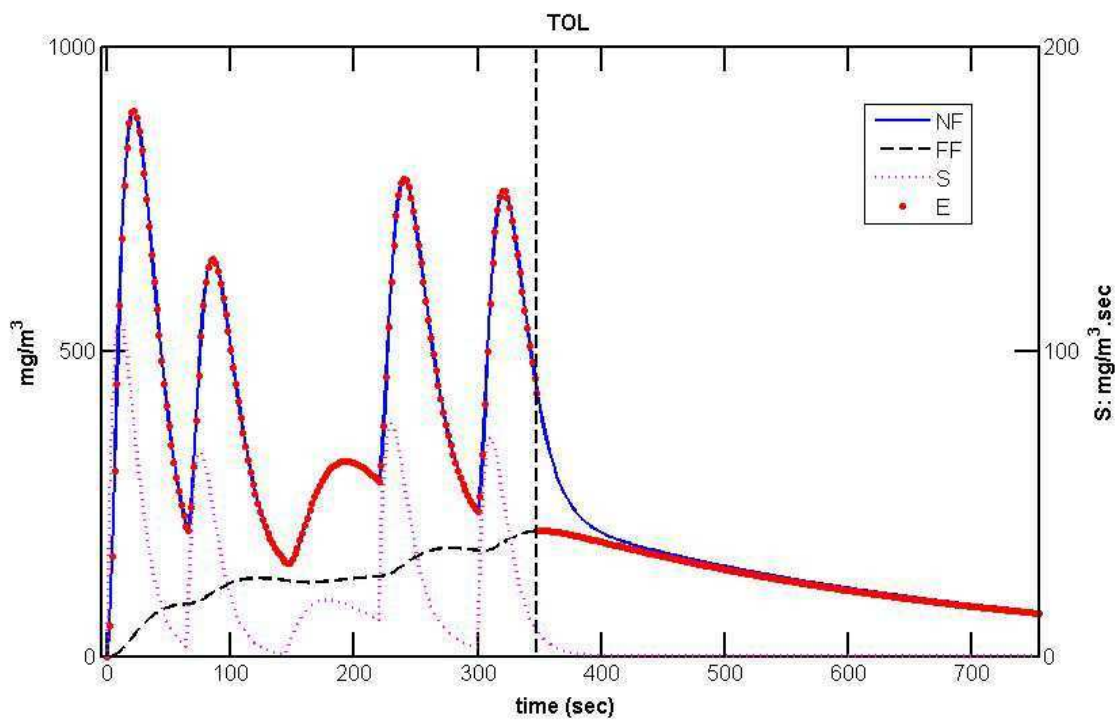


Fig. 2B

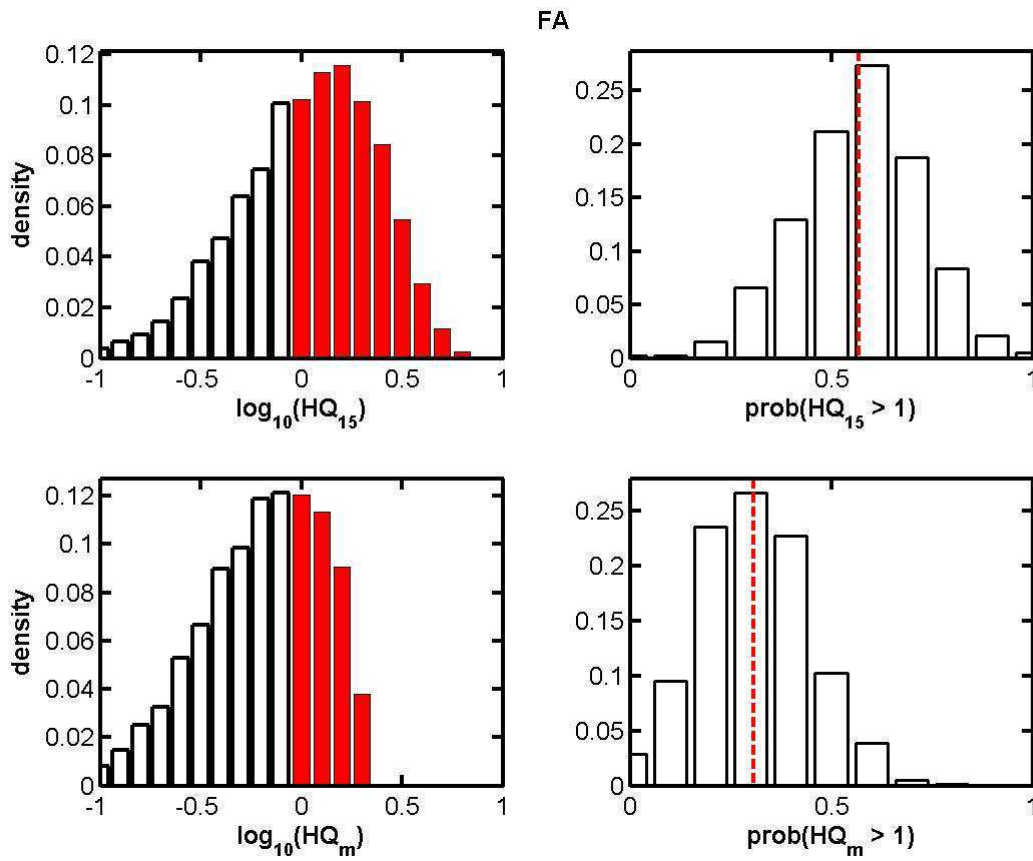


Fig. 3A

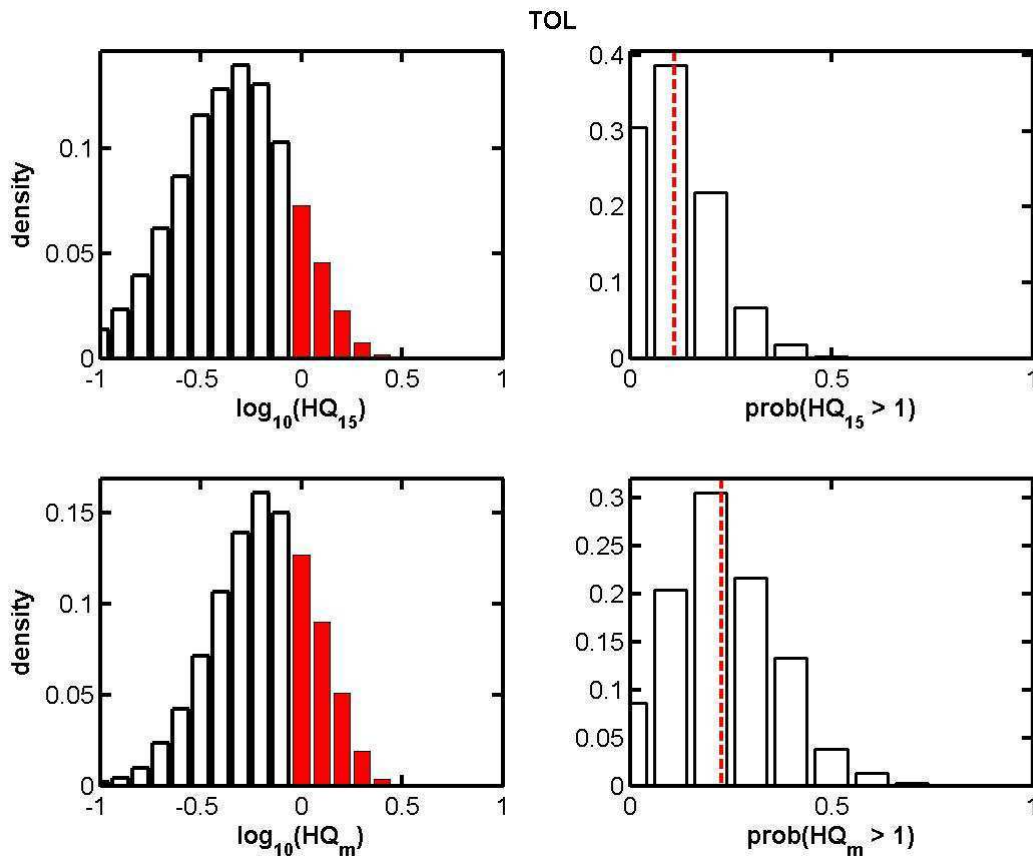


Fig. 3B

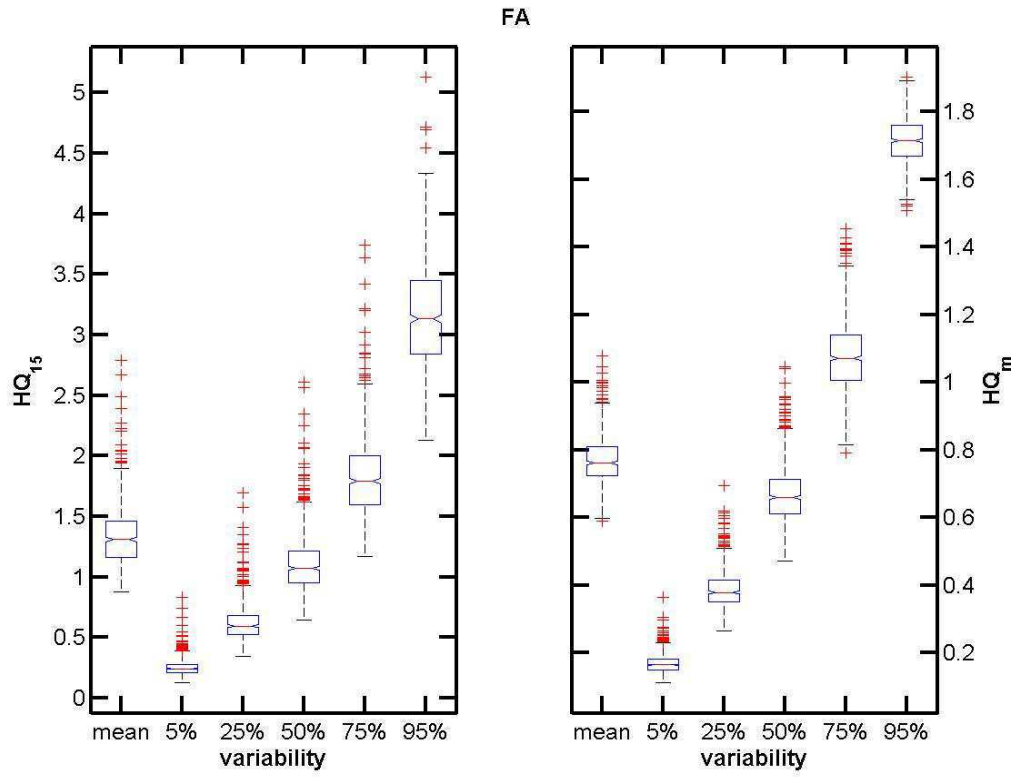


Fig. 4A

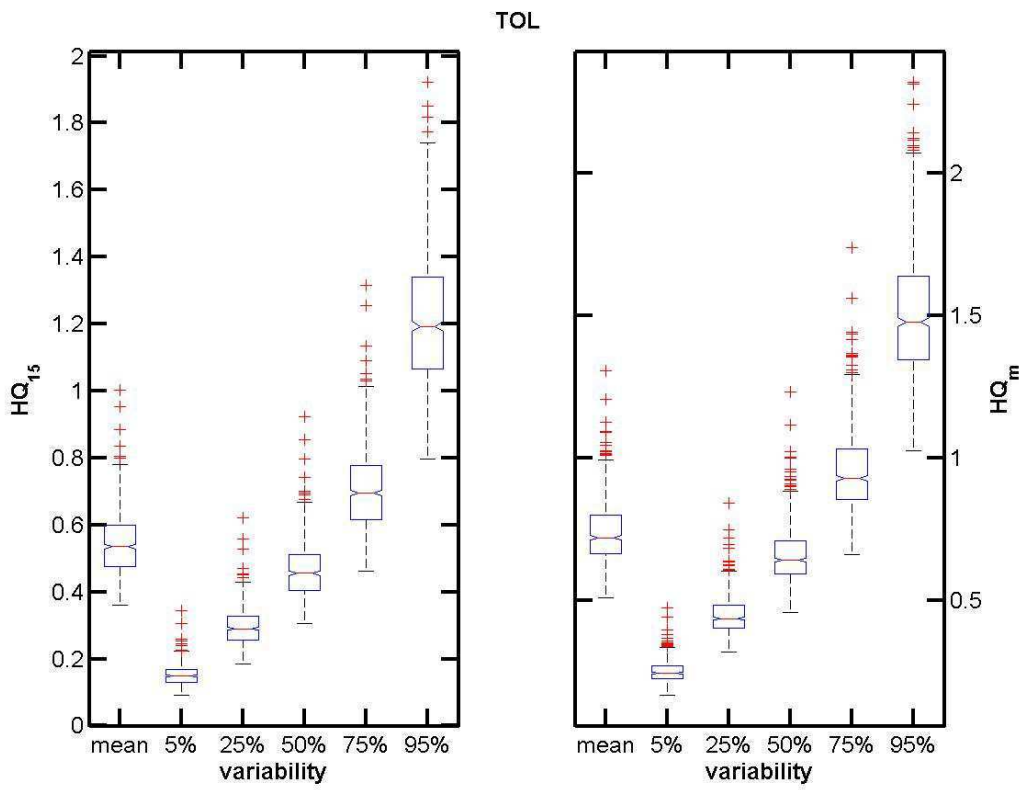


Fig. 4B





**Chapitre - 5 -**  
**Discussion générale et**  
**perspectives**



## RESUME

Dans ce chapitre, nous dégageons les forces et faiblesses des différentes approches testées, suggérons les indications de leur utilisation et définissons des perspectives à notre travail.

Les méthodes qualitatives sont des démarches utiles en première intention pour hiérarchiser les risques mais elles ne peuvent pas prétendre à l'estimation des expositions ni à l'évaluation des risques sanitaires. Les modèles empiriques, bien que de performances très variables, peuvent servir d'outils de prédiction des expositions atmosphériques. Les modèles statistiques se révèlent intéressants pour caractériser les déterminants de l'exposition spécifiques d'un polluant ou d'un secteur d'activité mais la nécessité de disposer de nombreuses métrologies pour leur construction rend leur utilisation systématique impossible. Enfin, les modèles physiques apparaissent comme les approches ayant le plus de potentialités, permettant (par l'utilisation de modèles de complexité croissante) de cibler les situations d'exposition à risque puis d'estimer les niveaux d'exposition et leur évolution spatio-temporelle. Leur utilisation nécessite néanmoins de disposer de données sur les paramètres d'entrée, lesquelles ne sont pas toujours disponibles ou assorties d'incertitudes importantes. L'utilisation d'approches bayésiennes mêlant différents types de données (métrologies, jugement d'expert, modèle physique) apparaît intéressante afin d'utiliser au mieux toutes les informations disponibles et d'estimer un niveau d'exposition de façon fiable et à moindre coût.

Au-delà de l'exposition par inhalation ayant fait l'objet de ce travail, il apparaît important comme perspective d'aller vers la modélisation des doses internes de polluants afin de compléter les données relatives à l'exposition atmosphérique et de se rapprocher de l'estimation du risque sanitaire.

Le Tableau n°16 résume les forces / faiblesses des démarches étudiées et synthétise nos préconisations pour l'évaluation de l'exposition atmosphérique et les risques sanitaires.

Approches	Points forts	Limites	Suggestions d'utilisation
<b><u>Méthodes qualitatives</u></b> ☞ CHU <sub>1/2</sub> ☞ INRS ☞ UIC ☞ STOF	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hiérarchisation des risques</li> <li>▪ Simples d'utilisation</li> <li>▪ Petit nombre de variables</li> <li>▪ Expertise non nécessaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tâche dépendants</li> <li>▪ Pas d'estimation quantitative de l'exposition</li> <li>▪ Variabilité spatio-temporelle non accessible</li> <li>▪ Evaluation des risques impossible</li> <li>▪ Mécanismes d'émission/transport non accessibles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hiérarchisation initiale des risques afin d'identifier les scénarios d'exposition prioritaires</li> </ul>
<b><u>Modèles empiriques</u></b> ☞ STOF ☞ EMKG-Expo ☞ ECETOC TRA ☞ ART	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Evaluation des risques possible</li> <li>▪ Simples d'utilisation</li> <li>▪ Estimation quantitative de l'exposition</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tâche dépendants</li> <li>▪ Variabilité spatio-temporelle non accessible</li> <li>▪ Connaissances en hygiène industrielle</li> <li>▪ Modèles souvent protecteurs</li> <li>▪ Mécanismes d'émission/transport non accessibles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estimation des niveaux d'exposition atmosphérique et des risques sanitaires pour les scénarios prioritaires (à la suite des méthodes qualitatives)</li> </ul>
<b><u>Modèles statistiques</u></b> ☞ Régression linéaire multivariée	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Evaluation des risques possible</li> <li>▪ Estimation quantitative de l'exposition</li> <li>▪ Identification de variables spécifiques</li> <li>▪ Expertise non nécessaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nécessité de nombreuses mesures météorologiques</li> <li>▪ Pas d'informations sur la variabilité spatio-temporelle des expositions</li> <li>▪ Mécanismes d'émission/transport non accessibles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Caractérisation de déterminants spécifiques de l'exposition dans des contextes particuliers</li> </ul>
<b><u>Modèles physiques mécanistiques</u></b> ☞ Well-Mixed Box ☞ Two-zone ☞ Diffusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Evaluation des risques possible</li> <li>▪ Estimation quantitative de l'exposition</li> <li>▪ Compréhension des mécanismes d'émission et de transport</li> <li>▪ Caractérisation de la variabilité spatio-temporelle des expositions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Mesures météorologiques nécessaires pour valider le modèle</li> <li>▪ Connaissances en modélisation</li> <li>▪ Difficulté à déterminer précisément certaines variables (taux d'émission, coefficients <math>\beta</math> et D)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estimation des niveaux d'exposition atmosphérique et des risques sanitaires</li> <li>▪ Caractérisation des profils spatio-temporels d'exposition</li> <li>▪ Description des mécanismes à l'origine de l'exposition</li> </ul>

Tableau 16 : synthèse des points forts et limites des méthodes / modèles d'exposition étudiés et préconisations d'utilisation.



Ce travail de thèse a permis d'étudier et de comparer différentes méthodes et modèles permettant de caractériser l'exposition atmosphérique aux polluants chimiques, et de les tester notamment dans le cas des solvants organiques. Dans ce cadre ont été étudiées les approches suivantes :

- ⇒ méthodes qualitatives basées sur le calcul de scores d'exposition (*Articles n° 1 et 2*),
- ⇒ modèles empiriques quantitatifs calibrés grâce à des bases de données métrologiques,
- ⇒ modèles statistiques reposant sur des régressions linéaires multivariées (*Article n°3*),
- ⇒ modèles physiques mécanistiques utilisant les lois physico-chimiques d'émission et de diffusion des polluants (*Articles n° 4 et 5*).

Les objectifs principaux de notre travail visaient à définir la place de chacune de ces approches dans l'évaluation des risques sanitaires et à participer à leur validation dans la mesure où ces méthodes / modèles n'ont pour certaines pas ou peu fait l'objet d'études de validation dans la littérature. Malgré cette faiblesse, ces approches sont en effet très utilisées tant au niveau industriel que de la recherche pour les raisons suivantes :

- nombre important de substances chimiques utilisées industriellement (100 000 au niveau européen) rendant impossible les métrologies individuelles systématiques,
- absence de méthodes de mesure validées et de VLEP pour de très nombreuses substances chimiques,
- très forte variabilité inter- et intra-individuelle des expositions (Kromhout *et al.* 1993, Rappaport *et al.* 1993, Symanski *et al.* 2006) qui rend nécessaire la réalisation d'un nombre important de mesures pour pouvoir disposer de données représentatives,
- importance comme outils rapides de hiérarchisation des risques à partir desquels des stratégies de prévention peuvent être définies,
- impossibilité pour les mesures métrologiques de rendre compte d'expositions futures ou passées (non mesurables) aux polluants chimiques,
- utilité pour les rapports sur la sécurité chimique dans le cadre de l'application du règlement REACH.

La discussion qui suit est organisée en trois parties principales :

- place des modèles utilisés dans la démarche d'évaluation des risques sanitaires,
- construction et interprétation des modèles,
- perspective principale de travail.

## ***5.1 Place des modèles utilisés dans l'évaluation des risques sanitaires***

### **5.1.1 Méthodes qualitatives :**

Les méthodes qualitatives permettent une hiérarchisation des expositions professionnelles mais ne sauraient être considérées comme des méthodes d'évaluation des risques. En effet, les scores d'exposition, même s'ils peuvent être assez bien corrélés aux expositions individuelles, ne sont généralement pas prédictifs d'un niveau d'exposition et ne peuvent de ce fait pas être confrontés à des seuils de toxicité. La méthode 'CHU' développée dans ce travail a permis de confirmer l'utilité de ces approches pour discriminer les situations d'exposition les unes par rapport aux autres et caractériser les scénarios prioritaires. De même, cette méthode a permis d'illustrer qu'un nombre limité de déterminants de l'exposition semble suffisant pour l'objectif fixé. Ces observations permettent d'autoriser l'utilisation de ces méthodes en première intention comme outils de hiérarchisation des risques et de priorisation des actions de prévention.

#### Perspectives :

Nos perspectives visent à étendre l'utilisation de la méthode CHU<sub>2</sub> dans d'autres établissements de santé afin d'en valider l'intérêt en tant qu'outil de hiérarchisation des risques. Les tests à effectuer devront concerner suffisamment de scénarios d'exposition et de produits différents afin de s'assurer de son potentiel discriminant. La confrontation des scores d'exposition avec des données métrologiques individuelles permettra d'affiner le poids attribué à chaque variable et les valeurs associées à chaque modalité de variable.

### **5.1.2 Modèles empiriques :**

Les modèles empiriques testés révèlent des potentiels prédictifs très variables. Seuls les modèles avancés intégrant un nombre important de variables ('Tier 2') tels que le modèle ART permettent des prédictions de concentrations moyennes ne différant pas plus d'un

facteur 2 à 6 par rapport aux concentrations moyennes réelles (Schinkel *et al.* 2011). Les modèles de 1<sup>er</sup> niveau (EMKG-Expo-Tool, ECETOC TRA, Stoffenmanager) sont souvent volontairement protecteurs et de ce fait surestiment parfois largement les expositions réelles. Bien que limitées à certains solvants et activités de laboratoire, nos conclusions sur ces modèles sont cohérentes avec celles d'autres auteurs (Tischer *et al.* 2003, Jones and Nicas 2006a/b, Marquart *et al.* 2008, Lee *et al.* 2009, Lee *et al.* 2011).

De ces constatations, on peut suggérer l'utilisation en première intention des modèles de 1<sup>er</sup> niveau afin d'estimer les expositions maximales susceptibles d'être atteintes dans les situations les plus défavorables, ce qui constitue une première approche du risque sanitaire. Les modèles avancés (ART) semblent suffisamment performants pour estimer précisément les expositions professionnelles pour de nombreux scénarios d'exposition. Néanmoins, des études récentes laissent suggérer que des adaptations ou affinements seront nécessaires pour certains secteurs d'activité (Mc Donnell *et al.* 2011b).

#### Perspectives :

Nos perspectives seraient de tester ces modèles empiriques pour d'autres substances ainsi que pour d'autres scénarios d'exposition. A la lueur des performances variables de ces modèles pour les 3 polluants testés (formol, toluène, méthanol) dont les caractéristiques physico-chimiques diffèrent, il apparaît important d'étudier l'influence de certains déterminants (tension de vapeur, densité des gaz, concentration de la substance au sein du mélange) sur les prédictions de ces modèles. L'étude de leur performance pour des polluants présents sous forme particulaire (métaux, HAP) doit également être entreprise. La nature spécifique de certaines tâches étudiées dans notre travail (étude macroscopique de tissus imprégnés de fixateur, mise en cassette de biopsies) se prête pour l'instant difficilement à un classement au sein des procédés proposés par les modèles testés. Une autre perspective serait d'étudier l'impact du nombre et de la formation des utilisateurs de ces modèles sur leurs performances. Des études récentes montrent en effet l'impact positif de l'accroissement du nombre d'évaluateurs et de la standardisation du recueil des données sur l'efficacité des prédictions issues des modèles empiriques (Friesen *et al.* 2011).

### 5.1.3 Modèles statistiques :

Les modèles statistiques testés reposent sur la caractérisation des déterminants influençant significativement les niveaux d'exposition. Ils sont de ce fait plus précis que les modèles précédents car ils permettent de ne considérer que les variables d'intérêt (expliquant la majorité de la variabilité des concentrations) dans l'estimation d'une exposition. Leur construction nécessite néanmoins de disposer de suffisamment de métrologies pour identifier ces variables d'intérêt. Par ailleurs, les déterminants pertinents identifiés pour un polluant ou un secteur d'activité ne sont pas nécessairement extrapolables à d'autres polluants ou secteurs. Leur usage peut être recommandé lorsque l'on souhaite étudier précisément un secteur d'activité dans le cadre d'une problématique sanitaire, comme cela a été illustré dans l'Article n°3.

#### Perspectives :

Il apparaît important de rationaliser le choix des déterminants utilisés dans ces modèles statistiques. Des techniques existent afin de définir a priori une série de modèles utilisables en fonction de la nature des déterminants disponibles, puis de retenir secondairement le meilleur modèle par des approches d'inférence multi-modèles (*'Multimodel Inference'*). Ces démarches sont de plus en plus utilisées en hygiène industrielle (Burnham and Anderson 2002, Lavoué *et al.* 2009, Lavoué *et al.* 2011) et constituent une des perspectives de notre travail afin de rendre plus transparent le choix des modèles utilisés et d'en améliorer la performance comme outils de prédiction des expositions.

### 5.1.4 Modèles physiques mécanistiques:

Les modèles physiques mécanistiques sont construits tout à fait différemment puisqu'ils utilisent les lois de mécanique des fluides pour estimer un niveau d'exposition. Leur force principale est leur capacité à reproduire un processus d'émission-transport de polluants chimiques dans l'air des lieux de travail. De plus, ces modèles permettent d'accéder à la variabilité temporelle (la plupart des modèles) et spatiale (modèles les plus avancés) des expositions. A la différence de la plupart des modèles empiriques précédemment décrits, les

modèles physiques permettent, à condition de disposer d'informations sur les profils temporels d'émission, de caractériser les expositions sur différentes périodes de temps (expositions instantanées ou moyennées sur une journée de travail) et de prendre en compte la position des sujets au sein des locaux. Ils permettent donc théoriquement d'évaluer plus précisément les risques sanitaires aigus et chroniques, et d'améliorer les connaissances des évaluateurs sur les mécanismes à l'origine des expositions professionnelles, orientant donc les préventeurs vers les mesures de prévention / protection à décider.

Leur utilisation n'est pour l'instant pas aussi généralisée que les modèles empiriques du fait du manque fréquent d'informations sur les paramètres d'entrée (débit d'émission, coefficient  $\beta$  d'échange inter-zones et coefficient D de diffusion) et de la nécessité de connaissances minimales en modélisation. Une amélioration des prédictions nécessite probablement d'adapter certaines hypothèses de ces modèles. Des travaux ont par exemple montré la nécessité d'adapter la forme et les dimensions de la zone proche aux conditions des scénarios d'exposition étudiés (sources directionnelles, vitesse de l'émission, turbulences dans la zone proche) afin de mieux refléter la distribution spatiale des concentrations (Bruzzi 2007).

#### Perspectives :

Nos perspectives visent notamment à poursuivre la caractérisation de fonctions d'émission variables dans le temps afin de mieux refléter les profils de concentration observés dans différentes circonstances d'exposition. S'agissant du modèle Two-zone, il nous apparaît souhaitable de mieux caractériser la zone proche (forme, dimensions) ainsi que le coefficient d'échange  $\beta$  (en fonction de la taille de la zone, du taux de ventilation Q) dont la connaissance est partielle et l'incertitude importante. En particulier, la prise en compte des corrélations possibles entre certaines variables du modèle ( $\beta$  et Q par exemple) initiée dans l'Article n°4 doit être poursuivie.

## ***5.2 Construction et interprétation des modèles***

### **5.2.1 Déterminants de l'exposition :**



Toutes les approches testées reposent sur l'utilisation de déterminants de l'exposition, variables qualitatives ou quantitatives (discrètes ou continues) supposées avoir une influence sur les niveaux d'exposition aux polluants. Des revues de la littérature ont été réalisées afin de définir les principaux déterminants de l'exposition (Burstyn and Teschke 1999). Parmi les déterminants retenus, on peut citer le type d'entreprise et son âge, la nature des procédés et leur automatisation, la nature des équipements utilisés et leur proximité vis-à-vis des travailleurs, le nombre et l'expérience des travailleurs, la nature des tâches réalisées et les pratiques professionnelles, le niveau de formation des sujets, les conditions ambiantes (travail intérieur ou extérieur, température et humidité relative), les caractéristiques de ventilation (générale et à la source), le degré de confinement des procédés, les équipements de protection individuelle utilisés.

Ces déterminants peuvent être regroupés en 3 catégories principales : ceux ayant une influence sur l'émission des polluants, ceux ayant une influence sur leur diffusion dans les locaux de travail et ceux pouvant influencer l'absorption respiratoire des polluants. S'agissant des méthodes qualitatives et des modèles empiriques, toutes les approches testées utilisent des déterminants de ces trois catégories, leur différence résidant dans le nombre et dans les scores attribués à chaque variable. Les modèles statistiques reposent également sur la caractérisation des déterminants influençant significativement les niveaux d'exposition mais les variables retenues, souvent spécifiques d'un polluant ou d'un secteur d'activité, ne sont pas nécessairement regroupables au sein des mêmes catégories. Enfin, les déterminants utilisés dans les modèles physiques, bien que se référant également à l'émission (débit d'émission) et au transport des polluants (ventilation générale, coefficient  $\beta$  dans le modèle Two-zone, coefficient de diffusion turbulente), sont utilisés au sein de systèmes d'équations différentielles afin de refléter les phénomènes physiques associés et de décrire l'évolution spatio-temporelle des concentrations atmosphériques.

Les principaux déterminants de l'exposition aux polluants chimiques en milieu fermé sont globalement connus même si des études sont rendues nécessaires dans certains cas, comme par exemple pour les nanoparticules manufacturées dont le comportement physique est différent des particules de dimension supérieure (Schneider *et al.* 2011). Mais l'influence des pratiques professionnelles individuelles et du niveau de formation / sensibilisation des travailleurs au risque pourrait constituer également des déterminants probablement importants de l'exposition aux polluants chimiques (Hopkins *et al.* 1986a et 1986b, Garrod *et al.* 2007). Bien qu'étant parfois évoqués, ils ne sont pour l'instant pas encore intégrés aux variables utilisées dans les modèles empiriques du fait de la difficulté de les estimer et de leur attribuer

des scores (Fransman *et al.* 2009). Certaines études évoquent aussi l'influence de l'orientation et des déplacements des travailleurs par rapport à la source de polluant sur les niveaux d'exposition. Lee et al. (2007) ont par exemple mis en évidence des concentrations 20% plus élevées lorsque le travailleur fait face à la source (en comparaison à une position opposée) et 30% plus élevées lorsque le travailleur est en mouvement (en comparaison avec une position fixe), mettant en évidence l'importance de ces déterminants. L'intégration de nouveaux déterminants dans des modèles physiques existants fait l'objet de travaux récents visant à utiliser au mieux les informations disponibles au poste de travail pour caractériser plus précisément les expositions, notamment dans la zone proche (Bruzzi 2007).

Une des difficultés rencontrées dans le développement de ces modèles est de trouver un équilibre entre le nombre de déterminants utilisés (conditionnant la précision du modèle) et la facilité d'utilisation de ces approches (d'autant plus grande que le nombre de déterminants est faible et que leur cotation est aisée). En ce sens, les modèles statistiques sont intéressants car ils permettent théoriquement de définir une liste restreinte de déterminants expliquant une part importante de la variabilité des expositions étudiées. Leur inconvénient principal est qu'ils nécessitent des métrologies individuelles pour valider le choix de ces déterminants.

#### Perspectives :

Une perspective de ce travail vise à étudier l'influence des comportements individuels sur les niveaux d'exposition professionnelle. L'étude des pratiques professionnelles individuelles (respect des règles d'hygiène et de sécurité, mode opératoire de manipulation des substances, orientation par rapport aux sources) devrait permettre de définir de nouveaux déterminants et de quantifier leur importance relative en comparaison des principaux déterminants déjà utilisés dans les modèles d'exposition.

## **5.2.2 Variabilité et incertitude:**

Deux notions importantes dans l'interprétation des modèles d'exposition sont la variabilité et l'incertitude. La variabilité de l'exposition provient de l'hétérogénéité ou de la diversité spatiale, temporelle ou inter-/ intra-individuelle au sein de la population pour laquelle l'évaluation des risques est entreprise. L'incertitude reflète quant à elle notre manque

de connaissance sur les scénarios d'exposition étudiés et sur la façon dont l'exposition se produit (Cherrie *et al.* 2004).

S'agissant de la variabilité des expositions, une des limites principales des méthodes qualitatives et de certains modèles empiriques testés réside dans le fait que les scores d'exposition ou concentrations estimées sont déterministes. Les résultats de ces approches ne reflètent au mieux qu'une valeur centrale (ou extrême selon la philosophie des modèles) de la distribution des expositions modélisées mais pas la distribution elle-même des expositions. Deux stratégies sont possibles afin de refléter la variabilité des expositions ou de limiter celle des scénarios d'exposition étudiés. La première (estimation de la variabilité des expositions) consiste à utiliser une approche probabiliste en affectant à chaque variable non pas une valeur isolée mais une distribution de valeurs possibles. Cette approche, bien que rarement utilisée en raison du manque fréquent d'informations disponibles sur les valeurs extrêmes et le type de distribution des variables étudiées, est à notre avis la démarche plus pertinente et nous l'avons illustrée dans une partie de ce travail (Article n°5). La solution alternative utilisée par différents modèles empiriques testés (Stoffenmanager, ART) consiste à utiliser des données sur la variabilité des expositions issues tant de la littérature que des bases de données ayant servi à calibrer ces modèles. Le modèle ART permet par exemple d'un côté l'estimation de la valeur centrale (déterministe) de l'exposition pour le scénario étudié, et de l'autre une estimation de la variabilité (percentiles de la distribution théorique) de l'exposition à partir des deux sources d'information précisées ci-dessus (Fransman *et al.* 2009).

L'autre stratégie (limitation de la variabilité des scénarios d'expositions) consiste à affiner la spécificité des GEH construits. Il a en effet été démontré qu'une stratégie approfondie de définition des groupes d'exposition conduit à l'observation de variabilités inter-individuelles de concentrations plus faibles (Tielemans *et al.* 2007). Dans ce cas, la valeur centrale estimée se rapporte à une distribution des expositions plus resserrée autour de la moyenne.

S'agissant de l'incertitude associée aux prédictions, celle-ci peut résulter de l'incertitude du scénario, de l'incertitude des paramètres d'entrée du modèle étudié et de l'incertitude du modèle lui-même. L'incertitude relative au scénario étudié peut être prise en compte en s'appuyant sur une approche bayésienne intégrant plusieurs sources d'information. L'incertitude des modèles peut être réduite (ou du moins estimée) par le développement d'un cadre conceptuel expliquant la façon dont les différents paramètres d'entrée du modèle sont introduits et combinés entre eux pour permettre une estimation de l'exposition (Tielemans *et al.* 2007). Enfin, l'incertitude des paramètres du modèle peut être réduite en procédant à des mesures (taux de ventilation) ou en s'appuyant sur les données scientifiques disponibles dans

la littérature. L'utilisation d'approches probabilistes permet, au même titre que pour la variabilité, de prendre en compte l'incertitude des paramètres du modèle.

Perspectives :

La démarche consistant à utiliser les déterminants de l'exposition sous forme probabiliste nous paraît importante et constitue une perspective pour la plupart des modèles étudiés. Cette approche doit en effet permettre de mieux refléter la variabilité des paramètres des modèles / déterminants de l'exposition et leur incertitude.

Dans ce but, une réflexion sur la cotation des variables d'entrée des modèles (forme des distributions, bornes inférieure et supérieure) devra être menée et appliquée aux méthodes qualitatives et aux modèles empiriques notamment.

### **5.2.3 Validation des modèles :**

Force est de constater que nombreux des modèles testés sont encore non complètement validés ou nécessitent une validation continue dans le temps. Les modèles empiriques les plus aboutis (ART) font actuellement l'objet d'études de calibration et de vérification de leur pertinence pour différents secteurs d'activité (Schinkel *et al.* 2011, Mc Donnell *et al.* 2011a). Les études de validation sont fondamentales dans la mesure où certains de ces modèles (Stoffenmanager, ART) sont largement utilisés dans le cadre de la réglementation REACH pour prédire les niveaux d'exposition et définir les mesures de prévention à appliquer pour les utilisateurs des produits chimiques. Les documentations techniques de l'ECHA (ECHA 2008) sur l'estimation de l'exposition professionnelle indiquent clairement la nécessité d'études de validation pour certains modèles comme ECETOC TRA ou ART.

Les modèles physiques mécanistiques (non mentionnés dans les démarches d'estimation de l'exposition par l'ECHA) font également l'objet d'études de validation pour différents scénarios d'exposition et polluants (Spencer and Plisko 2007, Nicas and Neuhaus 2008, Boelter *et al.* 2009).

#### Perspectives :

La méthode CHU<sub>2</sub> développée nécessite des études de validation afin de vérifier que les scores d'exposition sont corrélés avec les niveaux d'exposition individuelle mesurés pour différentes tâches et toxiques.

Parmi les autres perspectives figure la poursuite des comparaisons des estimations des modèles empiriques (Stoffenmanager et ART principalement) et physiques (Two-zone notamment) avec des données métrologiques, afin de pouvoir conclure sur leur pertinence pour le secteur d'activité étudié des laboratoires de biologie. Ces comparaisons nécessiteront de considérer les principales tâches réalisées en laboratoire (mélanges, évaporations, dilutions, chauffage...) et de tester la performance des modèles pour chacune de ces tâches.

#### **5.2.4 Jugement d'expert :**

Au-delà de la performance de ces modèles, il est important de se poser la question de la fiabilité du jugement d'experts dans la saisie des données d'entrée des modèles. En effet, la performance des modèles testés et l'incertitude de leurs prédictions sont intimement liées à la fiabilité des données saisies. Même si les variables d'entrée sont définies de façon suffisamment précise, l'utilisation de ces modèles nécessite une formation minimale. Cette formation est indispensable afin que les cotations utilisées résultent d'éléments objectifs et non de l'appréciation subjective des situations de travail par les évaluateurs. Certaines études ont en effet montré l'importance de l'entraînement des évaluateurs, aussi bien pour l'interprétation de données limitées d'exposition (Logan *et al.* 2009) que pour l'utilisation des modèles empiriques (McDonnell *et al.* 2011c). Ces travaux illustrent la nécessité d'une bonne compréhension des modèles et d'une formation initiale afin que les prédictions de ces modèles ne dépendent pas des compétences des utilisateurs. En effet, même si le jugement d'experts présente certains avantages (expérience de scénarios d'exposition similaires, caractérisation des déterminants critiques) et a longtemps été la principale alternative aux métrologies, sa fragilité réside dans le fait qu'il est intimement lié aux compétences de chaque expert.

#### Perspectives :

La perspective principale concernant ce travail va consister dans la comparaison des cotations des variables issues de plusieurs « experts » pour les méthodes qualitatives et modèles empiriques testés. Les modèles décrits dans ce manuscrit n'ont en effet été testés que par un ou deux évaluateurs, rendant nécessaire des comparaisons avec d'autres utilisateurs afin de s'assurer de l'homogénéité des pratiques. Il est de ce fait nécessaire d'évaluer l'importance de l'effet « expert » sur les prédictions des modèles et standardiser le recueil et la description des déterminants de l'exposition pour tous les modèles utilisés.

### **5.2.5 Approche bayésienne :**

Dans la mesure où chacune des approches précédemment décrites présente des avantages / inconvénients et que la nature des informations mises à la disposition de l'évaluateur de risques varie souvent d'un scénario d'exposition à l'autre, il peut être intéressant de combiner ces différentes méthodes dans une approche bayésienne. Cette approche permet d'utiliser toute l'information disponible afin d'obtenir des prédictions d'exposition plus fiables et à un moindre coût. L'approche bayésienne fait l'objet de publications croissantes (Ramachandran 2008, Sottas *et al.* 2009, Vadali *et al.* 2009, Zhang *et al.* 2009) qui soulignent son intérêt dans la mise à disposition d'éléments permettant la prise de décisions, le meilleur reflet des connaissances et de l'incertitude associées à un scénario d'exposition. Cette approche permet également d'améliorer secondairement le jugement d'expert grâce au retour d'expérience acquis (Hewett *et al.* 2006).

Dans la plupart des outils développés, les différentes sources d'information utilisées (jugement d'experts, modèles physiques, modèles empiriques, données métrologiques) sont combinées en accordant à chaque source un poids (ou une confiance) équivalent. Dans la réalité la confiance qu'un évaluateur de risque accorde à chacune de ces informations n'est pas nécessairement identique. Il apparaît de ce fait intéressant de pondérer la cotation de chaque source d'information en fonction de sa fiabilité. Cette démarche basée sur le jugement de l'utilité relative des différentes sources d'information est appliquée dans certains modèles



experts bayésiens (IST). Elle permet, même si cela repose sur une part de subjectivité, de prioriser les informations utilisées dans le modèle.

Perspectives :

Nos perspectives sont de pouvoir utiliser les différentes sources d'information à notre disposition (jugement d'experts, métrologies individuelles, modèles empiriques et physiques) dans une approche bayésienne afin de refléter la variabilité des expositions étudiées en fonction des modalités des variables. L'utilisation de systèmes experts permettant de moduler la fiabilité des déterminants en fonction de leur nature sera testée. Parmi les substances étudiées dans ce manuscrit, le méthanol se prête a priori bien à cette approche car les situations à modéliser sont complexes et les sources d'information (métrologies, jugement d'expert, modèle physique) variées mais souvent incomplètes.

### **5.2.6 Evaluation de l'exposition à des mélanges :**

L'évaluation des expositions professionnelles aux substances chimiques et des risques sanitaires associés nécessite de prendre en compte les mélanges auxquels les travailleurs sont exposés et les potentielles interactions entre les substances de ces mélanges. Une des limites des modèles étudiés dans ce manuscrit réside dans le fait que leurs prédictions ne concernent qu'une substance à la fois et pas les différentes substances des mélanges auxquels les travailleurs peuvent être exposés. Les éventuelles interactions (effets additifs, synergiques, antagonistes) ne sont par conséquent pas étudiées. Des travaux ont montré l'importance d'une étude simultanée de l'exposition aux différentes substances d'un mélange et l'intérêt de regrouper les substances en fonction de leur toxicité ou de leurs caractéristiques physico-chimiques (Vyskocil *et al.* 2007, Rice *et al.* 2008).

Perspectives :

Une des perspectives de ce travail pourrait consister à reprendre les scénarios d'exposition étudiés et à considérer l'ensemble des substances auxquelles les agents sont susceptibles d'être exposés au cours d'une journée de travail. Cette étude permettrait de modéliser l'exposition globale aux solvants organiques et d'estimer certains effets sanitaires communs à divers solvants (effet chronique sur le système nerveux central par exemple). Cette approche est parfois utilisée dans la métrologie des expositions sous la forme d'Indices d'Exposition (IE) (INRS 2005), mais n'a que peu fait l'objet d'études à partir des modèles d'exposition.

### ***5.3 Perspective: modélisation des profils spatio-temporels d'exposition***

Un autre aspect qui n'a pas été abordé dans ce manuscrit concerne la caractérisation des profils spatio-temporels d'exposition aux polluants chimiques, intégrant la chronologie des différentes tâches réalisées par les travailleurs sur une journée de travail. Les estimations d'exposition issues des modèles testés se réfèrent généralement aux conditions d'exposition valables pour une tâche ou un scénario d'exposition ('*task-based*'). Ces estimations ne reflètent donc l'exposition chronique des travailleurs que si la tâche étudiée est répétée tout au long de la journée de travail.

Parmi les approches permettant d'estimer l'exposition chronique aux polluants chimiques figurent les Matrices Emploi-Exposition (MEE). Ces matrices qui génèrent des tableaux de correspondance entre intitulés d'emplois et indices d'expositions, présentent l'avantage de ne nécessiter que le recueil des cursus professionnels (BEH 2006). Elles sont maintenant largement utilisées (Tielemans *et al.* 1999, Laier Johnsen *et al.* 2008) mais leur inconvénient principal est qu'elles ne tiennent pas compte de la variabilité des expositions à l'intérieur d'un emploi. Cette approche n'est donc pas suffisante pour caractériser les variations de l'exposition professionnelle, notamment pour les métiers aux profils d'exposition très variés vis-à-vis desquels les matrices peuvent conduire à de mauvaises classifications.

Afin de pallier cette limite, des Matrices Tâches-Exposition (MTE) ont été proposées, ciblant non plus un métier mais chacune des tâches constituant ce métier et tentant d'associer à chaque tâche un indice d'exposition (Benke *et al.* 2000). Ces matrices tâches-exposition ont été appliquées dans de nombreux secteurs d'activité et pour divers polluants (Fevotte *et al.* 2006, Hyland *et al.* 2010, Dick *et al.* 2010). La caractérisation des tâches composant un métier n'est cependant pas non plus adaptée lorsque la position des individus vis-à-vis des sources d'émission est variable pendant la durée d'une tâche, ou lorsque la nature et la fréquence des tâches varie de façon importante pour un même poste de travail.

Ces situations nécessitent l'étude des déplacements des agents pendant les tâches, laquelle peut être réalisée sous la forme de Budgets Espace-Temps (BET) individuels. Un BET permet de caractériser le temps passé par un individu dans différentes zones géographiques, ces données spatio-temporelles pouvant être couplées à la chronologie de réalisation de tâches polluantes pour estimer une exposition professionnelle. Les BET présentent l'avantage

d'intégrer les deux dimensions spatiale et temporelle dans l'étude des profils d'exposition, ce qui les rend intéressants dans les scénarios d'exposition caractérisés par plusieurs sources de polluants et par une forte variabilité des concentrations atmosphériques de polluants autour de chaque source. Des études récentes s'intéressent également aux déplacements des individus et aux durées cumulées d'exposition afin d'estimer des expositions chroniques à certaines substances chimiques (Adgate *et al.* 2011).

Perspectives :

Une des perspectives de ce travail consistera à étudier les déplacements des agents des laboratoires et la chronologie des tâches étudiées afin de modéliser des trajectoires individuelles d'exposition. Ces trajectoires permettront de définir des séquences d'activité (enchaînement chronologique de tâches au cours d'une journée) et d'estimer pour chaque individu la probabilité qu'il réalise une tâche polluante à chaque instant de la journée. La distribution de la durée d'exposition journalière aux polluants sera ainsi estimée en fonction du métier et des séquences d'activité. Ces trajectoires d'exposition seront ensuite combinées avec les concentrations atmosphériques mesurées pour chaque tâche polluante afin d'estimer les distributions d'exposition atmosphérique journalière des agents et les risques sanitaires.

# Conclusion

Ce travail a permis d'étudier et de définir la place des différentes approches d'évaluation de l'exposition professionnelle atmosphérique aux polluants chimiques. Les modèles utilisés sont restreints à l'exposition respiratoire, n'intègrent pas l'efficacité d'éventuels EPI et (surtout) ne prennent pas en compte la voie d'absorption cutanée, laquelle peut représenter une part importante de l'exposition totale notamment pour les solvants organiques. Cette évaluation de la dose externe de toxique susceptible d'être absorbée par les travailleurs devra être ultérieurement complétée par d'autres approches permettant d'estimer la dose interne réellement absorbée, afin de se rapprocher de l'estimation du risque sanitaire.

Les méthodes qualitatives étudiées se révèlent très utiles en première intention afin de hiérarchiser les risques (scores d'exposition) et d'identifier les expositions potentiellement importantes. Nous avons développé puis amélioré une nouvelle méthode qualitative afin de caractériser l'exposition aux solvants organiques dans les laboratoires. Les résultats de cette méthode, qui ne nécessite que peu de déterminants, sont bien corrélés aux concentrations atmosphériques individuelles, ce qui justifie de poursuivre sa validation.

Les modèles empiriques étudiés sont plus précis car ils permettent d'estimer un niveau de concentration atmosphérique de polluant. Mais le nombre important de déterminants utilisés en limite l'usage systématique. De plus, la majorité de ces modèles tendent à surestimer les expositions individuelles. Seul le modèle le plus complexe (ART) semble en mesure d'estimer les concentrations atmosphériques de façon relativement précise. Mais ce modèle récent nécessite encore une validation et probablement des adaptations selon les secteurs d'activité dans lesquels il est appliqué, du fait d'une utilisation croissante pour estimer les expositions dans le règlement REACH.

Les modèles statistiques de régression linéaire multivariée permettent, à la différence des modèles empiriques dont les variables sont fixées, de prendre en compte de très nombreux déterminants. Ces modèles sont donc intéressants pour caractériser précisément l'exposition professionnelle dans un contexte particulier, ce que nous avons illustré lors de l'exposition

aux bioaérosols et MCOV dans le compostage des déchets. En revanche, ces modèles nécessitent un nombre important de données météorologiques pour leur construction puis leur validation, ce qui exclut leur utilisation en première intention.

Les modèles physiques que nous avons appliqués à des profils complexes d'exposition aux solvants organiques en laboratoire sont d'un grand intérêt pour caractériser rapidement un niveau d'exposition et comprendre les mécanismes qui en sont à l'origine. Ces modèles peuvent être utilisés aussi bien de manière prospective que rétrospective. Bien que certaines données d'entrée (débit d'émission, coefficient d'échange entre les deux zones, coefficient de diffusion turbulente) soient parfois difficiles à caractériser, ils permettent de reproduire les profils spatio-temporels d'exposition individuelle ce qui constitue un avantage certain par rapport aux autres méthodes. L'approche probabiliste développée dans notre travail montre la pertinence de ces modèles pour évaluer la distribution des expositions atmosphériques associées à la réalisation d'une tâche, ainsi que la possibilité d'évaluer les risques sanitaires sous la forme d'une distribution de ratios de danger.

Une des perspectives principales de ce travail est l'étude de la distribution des expositions atmosphériques journalières aux solvants et l'évaluation des risques sanitaires chroniques. Nous envisageons dans ce but la caractérisation des profils d'exposition individuelle par une approche de Budgets Espace-Temps (BET) associée à des mesures météorologiques individuelles ciblées sur les différentes tâches polluantes.

Quels que soient les méthodes ou modèles utilisés, il faut garder à l'esprit qu'ils ne peuvent pas systématiquement se substituer à la métrologie individuelle, laquelle reste la méthode de référence pour évaluer l'exposition professionnelle et permet souvent leur validation. Néanmoins, la métrologie n'est pas envisageable dans de nombreux cas (absence de méthode de mesure, expositions passées ou futures). Ces modèles constituent donc une des stratégies de diagnostic de l'exposition des travailleurs aux substances chimiques qui doit être encouragée et améliorée.

# Références

Adgate JL, Cho SJ, Alexander BH, Ramachandran G, Raleigh KK, Johnson J, et al. Modeling community asbestos exposure near a vermiculite processing facility : impact of human activities on cumulative exposure. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2011 Feb 23 [Epub ahead of print].

AFNOR. Atmosphères des lieux de travail - Conseils pour l'évaluation de l'exposition aux agents chimiques aux fins de comparaison avec des valeurs limites et stratégie de mesurage. NF EN 689, X43-279, juillet 1995, Groupe AFNOR, Paris.

AIHA, Keil CB, Simmons CE, Anthony TR. Mathematical models for estimating occupational exposure to chemicals. 2<sup>nd</sup> edition. Fairfax (VA. USA): AIHA; 2009.

Akaike H. A new look at statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control* 1974;AU-19:716-722.

Arrêté du 15 décembre 2009 relatif aux contrôles techniques des valeurs limites d'exposition professionnelle sur les lieux de travail et aux conditions d'accréditation des organismes chargés des contrôles. Ministère du Travail, des relations sociales, de la famille, de la solidarité et de la ville. *Journal Officiel*. 17 décembre 2009:1-10 .

Arts JH, Rennen MA, de Heer C. Inhaled formaldehyde: evaluation of sensory irritation in relation to carcinogenicity. *Regul Toxicol Pharmacol* 2006;44:144–60.

Baldwin PE, Maynard AD. A survey of wind speeds in indoor workplaces. *Ann Occup Hyg* 1998;42: 303–13.

Balsat A, de Graeve J, Mairiaux P. A structured strategy for assessing chemical risks, suitable for small and medium-sized enterprises. *Ann Occup Hyg*. 2003;47(7):549-56.

BAuA (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin). Einfaches MaßnahmenKonzept für Gefahrstoffe (EMKG). Dortmund: BAuA; 2005.



Bémer D, Dessagne JM, Aubertin G. Evaluation of the emission rate from a gaseous source : development of a method using a helium tracer. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1999;60:354-362.

Benke G, Sim M, Fritschi L, and Aldred G. Beyond the Job Exposure Matrix (JEM): the Task Exposure Matrix (TEM). *Ann Occup Hyg* 2000;44(6):475-482.

Bennett JS, Feigley CE, Underhill DW et al. Estimating the contribution of individual work tasks to room concentration: method applied to embalming. *Am Ind Hyg Assoc J* 1996;57:599–609.

Bennett JS, Feigley CE, Khan J, Hosni MH. Comparison of mathematical models for exposure assessment with computational fluid dynamic simulation. *Appl Occup Environ Hyg.* 2000;15(1):131-144.

Bennett JS, Feigley CE, Khan J, Hosni MH. Comparison of emission models with computational fluid dynamic simulation and a proposed improved model. *Am Ind Hyg Assoc J.* 2003;64:739-754.

Bertrand N, Vincent R. Modélisation des expositions professionnelles aux agents chimiques. Bilan et perspectives. Note documentaire ND 2333. *Hygiène et sécurité du travail.* 2010;(220):21-33.

Boelter FW, Simmons CE, Berman L, Scheff P. Two-zone model application to breathing zone and area welding fume concentration data. *J Occup Environ Hyg.* 2009;6:298–306.

Brendiek-Kämper S. Do EASE scenarios fit workplace reality? A validation study of the EASE model. *Estimation and Assessment of Substance Exposure.* *Appl Occup Environ Hyg.* 2001;16:182-187.

Brooke IM. A UK scheme to help small firms control health risks from chemicals: toxicological considerations. *Ann Occup Hyg.* 1998;42(6):377-390.

Bruzzi R, Vernez D, Droz PO, De Batz A. Beliefs and practices in the assessment of workplace pollutants. *Soz Praventivmed.* 2006;51(1):5-13.

Bruzzi R. New developments and applications in modelling occupational exposure to airborne contaminants. Thèse de Doctorat ès sciences de la vie, Faculté de Biologie et de médecine de l'université de Lausanne, Lausanne, 2007, 211 pages.

Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. Numéro thématique : Risques professionnels : quelle veille sanitaire ? Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. 2006 21 novembre; 46-47:362-370.

Burdorf A, Van Tongeren M. Commentary: variability in workplace exposures and the design of efficient measurement and control strategies. *Ann Occup Hyg.* 2003;47(2):95-99.

Burgaz S, Erdem O, Cakmak G et al. Cytogenetic analysis of buccal cells from shoe-workers and pathology and anatomy laboratory workers exposed to n-hexane, toluene, methyl ethyl ketone and formaldehyde. *Biomarkers* 2002; 7:151–61.

Burnham KP, Anderson DR. *Model Selection and MultiModel Inference. A practical information – theoretic approach.* 2<sup>nd</sup> edn, 2002, Springer-Verlag, New York Inc.

Burstyn I, Teschke K. Studying the determinants of exposure: a review of methods. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1999;60(1):57-72.

Burstyn I. Measurement error and model specification in determining how duration of tasks affects level of occupational exposure. *Ann Occup Hyg.* 2009;53(3):265-70.

Chemical Industries Association (CIA). *The Control of Substances Hazardous to Health (COSHH): Guidance on Allocating Occupational Exposure Bands (Regulation 7).* London: CIA; 1997.

Cherrie JW, Schneider T, Spankie S, Quinn M. A new method for structured, subjective assessments of past concentrations. *Occupational Hygiene.* 1996;3:75-83.

Cherrie JW, Schneider T [a]. Validation of a new method for structured subjective assessment of past concentrations. *Ann Occup Hyg.* 1999;43(4):235-245.

Cherrie JW [b]. The effect of room size and general ventilation on the relationship between near and far-field concentrations. *Appl Occup Environ Hyg.* 1999;14:539–46.

Cherrie JW, Tickner J, Friar J, Creely KS, Soutar AJ, Hughson G, Rae R, Warren ND, Pryde DE. Evaluation and further development of the EASE model 2.0. Research Report 136. Health and Safety Executive; 2003: 127 p.

Cherrie JW, Soutar A, Tran CL, Cowie HA. Variability and uncertainty in chemical exposures for regulatory risk assessments. Research Report TM/04/04. Edinburgh: Institute of Occupational Medicine; December 2004: 100 pages.

Cherrie JW, Hughson GW. The validity of the EASE expert system for inhalation exposures. *Ann Occup Hyg.* 2005;49(2):125-34.

Cherrie JW, Maccalman L, Fransman W, Tielemans E, Tischer M and M Van Tongeren. Revisiting the effect of room size and general ventilation on the relationship between near- and far-field air concentrations. *Ann Occup Hyg.* 2011;55(9):1006-1015.

Coffey CC, Pearce TA, Lawrence RB et al. Measurement capability of field portable organic vapor monitoring instruments under different experimental conditions. *J Occup Environ Hyg* 2009; 6: 1–8.

Commission Européenne. Outil "Bayesian Exposure Assessment Toolkit" (BEAT) pour l'évaluation réglementaire des substances biocides (en développement).

Costa S, Coelho P, Costa C et al. Genotoxic damage in pathology anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde. *Toxicology* 2008; 252: 40–8.

Creely KS, Tickner J, Soutar AJ, Hughson GW, Pryde DE, Warren ND, et al. Evaluation and further development of EASE model 2.0. *Ann Occup Hyg.* 2005 Mar;49(2):135-45.

Dick FD, Semple SE, Van Tongeren M, Miller BG, Ritchie P, Scherriff D, et al. Development of a Task-Exposure Matrix (TEM) for pesticide use (TEMPEST). *Ann Occup Hyg* 2010; 54(4): 443-452.

Drivas PJ, Valberg PA, Murphy BL, Wilson R. Modeling indoor air exposure from short-term point source releases. *Indoor Air.* 1996;6:271-277.

Drolet D, Goyer N, Roberge B, Lavoué J, Coulombe M, Dufresne A. Stratégies de diagnostic de l'exposition des travailleurs aux substances chimiques. Substances chimiques et agents biologiques, Etudes et recherches, rapport R-665. Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail (IRSST), Montréal, septembre 2010, 88 pages.

ECETOC. Exposure assessment in the context of the EU Technical Guidance Documents on Risk Assessment of Substances. Document n°35. Brussels: ECETOC; 1997.

ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals). Targeted Risk Assessment. Technical Report n°93. Brussels : ECETOC; 2005: 223 p.

ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals). Addendum to ECETOC Targeted Risk Assessment Report n°93. Technical Report n°107. Brussels: ECETOC; 2009: 124 p.

ECHA (European Chemicals Agency) [a]. Uncertainty analysis, chapter R19. In: ECHA. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Guidance for the implementation of REACH. Helsinki: ECHA; May 2008: 1-36.

ECHA (European Chemicals Agency) [b]. Part D: Exposure scenario building. Version 1.1. In: ECHA. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Guidance for the implementation of REACH. Helsinki: ECHA; May 2008: 1-75.

ECHA (European Chemicals Agency) [a]. Use descriptor system, chapter R12. In: ECHA. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Guidance for the implementation of REACH. Helsinki: ECHA; Version 2, March 2010: 1-47.

ECHA (European Chemicals Agency) [b]. Occupational exposure estimation, chapter R14. In: ECHA. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Guidance for the implementation of REACH. Helsinki: ECHA; Version 2, May 2010: 1-62.

Elliott LJ, Oestenstad RK. Evaluation of the predictive abilities of a qualitative exposure assessment model. J Occup Environ Hyg. 2007;4(6):440-447.

Fehrenbacher MC, Hummel AA. Evaluation of the mass balance model used by the Environmental Protection Agency for estimating inhalation exposure to new chemical substances. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1996;57:526–36.

Feigley CE, Bennett JS, Khan J, Lee E. Performance of deterministic workplace exposure assessment models for various contaminant source, air inlet, and exhaust locations. *Am Ind Hyg Assoc J.* 2002;63:402-412.

Feigley CE, Do TH, Khan J, Lee E, Schnauffer ND, Salzberg DC. Deriving realistic source boundary conditions for a CFD simulation of concentrations in workroom air. *Ann Occup Hyg* 2011;55(4):410-420.

Fevotte J, Charbotel B, Muller-Beauté P, Martin JL, Hours M, Bergeret A. Case–Control Study on Renal Cell Cancer and Occupational Exposure to Trichloroethylene. Part I: Exposure Assessment. *Ann Occup Hyg* 2006;50(8):765-775.

Fischer G, Albrecht A, Jäckel U, Kämpfer P. Analysis of airborne microorganisms, MVOC and odour in the surrounding of composting facilities and implications for future investigations. *Int J Hyg Environ Health* 2008;211(1-2):132-142.

Fracchia L, Pietronave S, Rinaldi M, Martinotti MG. The assessment of airborne bacterial contamination in three composting plants revealed site-related biological hazard and seasonal variations. *J Appl Microbiol.* 2006;100(5):973-984.

Fransman W, Schinkel J, Meijster T, Van Hemmen J, Tielemans E, Goede H. Development and evaluation of an exposure control efficacy library (ECEL). *Ann Occup Hyg.* 2008;52(7):567-75.

Fransman W, Cherrie J, Van Tongeren M, Schneider T, Tischer M, Schinkel J, et al. Development of a mechanistic model for the Advanced REACH Tool (ART). Version 1.0, TNO report V9009. Zeist: TNO; 2010: 270 pages.

Fransman W, Van Tongeren M, Cherrie JW, Tischer M, Schneider T, Schinkel J et al. Advanced Reach Tool (ART): development of the mechanistic model. *Ann Occup Hyg.* 2011;55(9):957-979.

Friesen M, Coble JB, Katki HA, Ji BT, Xue S, Lu W, Stewart PA. Validity and reliability of exposure assessors' ratings of exposure intensity by type of occupational questionnaire and type of rater. *Ann Occup Hyg.* Apr 21. [Epub ahead of print]

Garnier R, Villa A, Chataigner D. Les dangers du formaldéhyde et du toluène justifient-ils une substitution systématique en milieu hospitalier et dans les laboratoires ? *Arch Mal Prof Environ* 2011 ; 72 : 252-255.

Garrod AN, Evans PG, Davy CW. Risk management measures for chemicals: the "COSHH essentials" approach. *J Expo Sci Environ Epidemiol*; 2007;17 Suppl 1:S48-54.

Gray DC. Solvent evaporation rates. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1974;35:675-710.

Groupe Rhodia. Méthode OHB semi-quantitative d'évaluation des risques chimiques. Classeur de formation. Boulogne Billancourt: Groupe Rhodia; 2000.

Guerra D, Ricciardi L, Laborde JC, Domenech S. Predicting gaseous pollutant dispersion around a workplace. *J Occup Environ Hyg.* 2007;4 :619-633.

Hein MJ, Waters MA, van Wijngaarden E, Deddens JA, Stewart PA. Issues when modeling benzene, toluene, and xylene exposures using a literature database. *J Occup Environ Hyg.* 2008;5(1):36-47.

Hemeon WCL. (1963) Plant and process ventilation. 2nd edn. New York, NY: Industrial Press.

Hewett P, Logan P, Mulhausen J, Ramachandran G, Banerjee S. Rating exposure control using Bayesian decision analysis. *J Occup Environ Hyg.* 2006;3(10):568-81.

Hewett P. IHDataAnalyst (IHDA). Version 1.05. [logiciel]. Morgantown, WV, USA : Exposure Assessment Solutions. Disponible en ligne sur [www.oesh.com](http://www.oesh.com).

Hopkins BL, Conard RJ, Dangel DF, Fitch HG, Smith MJ, Anger WK. Behavioral technology for reducing occupational exposures to styrene. *Journal of applied behavior analysis* 1986; 19 (1): 3-11.



Hopkins BL, Conard RJ, Smith MJ. Effective and reliable behavioral control technology. *Am Ind Hyg Assoc J* 1986; 47: 785-791.

<http://www.reach-clp-helpdesk.de/reach/en/Exposure/Exposure.html> (EMKG-Expo-Tool).

Hummel AA, Braun KO, Fehrenbacher MC. Evaporation of a liquid in a flowing airstream. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1996;57:519-525.

Hyland RA, Yates DH, Benke G, Sim M, Johnson AR. Occupational exposure to asbestos in New South Wales, Australia (1970-1989): development of an asbestos task exposure matrix. *Occup Environ Med*. 2010; 67(3): 201-6.

INRS. Stratégie d'évaluation de l'exposition et comparaison aux valeurs limites. Fiche METROPOL A1/V01, INRS, Décembre 2005.

Institut Universitaire Romand de Santé au travail (IST). SEEE, Système Expert d'Evaluation de l'Exposition. Logiciel version 1.1 beta. Lausanne: IST. Disponible en ligne sur [www.i-s-t.ch](http://www.i-s-t.ch)

International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 88. Formaldehyde, 2-butoxyethanol and 1-tert-butoxypropan-2-ol. Lyon, France, 2006. IARC. ISBN 92 832 1288 6.

International Labour Organization (ILO). International Chemical Control Toolkit. [http://www.ilo.org/legacy/english/protection/safework/ctrl\\_banding/toolkit/icct/index.htm](http://www.ilo.org/legacy/english/protection/safework/ctrl_banding/toolkit/icct/index.htm).

Jayjock MA. Assessment of Inhalation Exposure Potential from Vapors in the Workplace. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1988;49(8):380-385.

Jayjock MA, Hawkins NC. A proposal for improving the role of exposure modeling in risk assessment. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1993;54(12):733-741.

Jayjock MA. Back pressure modeling of indoor air concentrations from volatilizing sources. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1994;55(3):230-235.

Jayjock M, Logan P, Mader B, Owens J, Eldridge J, Costello M et al. Modeled comparisons of health risks posed by fluorinated solvents in a workplace spill scenario. *Ann Occup Hyg* 2011; 55(2): 202-213.

Johnston KL, Phillips ML, Esmen NA, Hall TA. Evaluation of an artificial intelligence program for estimating occupational exposures. *Ann Occup Hyg*. 2005;49(2):147-53.

Jones RM, Nicas M [a]. Evaluation of COSHH Essentials for vapor degreasing and bag filling operations. *Ann Occup Hyg*. 2006;50(2):137-47.

Jones RM, Nicas M [b]. Margins of safety provided by COSHH Essentials and the ILO Chemical Control Toolkit. *Ann Occup Hyg*. 2006;50(2):149-56.

Jones RM, Simmons C, Boelter F. Development and evaluation of a semi-empirical two-zone dust exposure model for a dusty concentration trade. *J Occup Environ Hyg* 2011; 8: 337-348.

Keil CB. The development and evaluation of an emission factor for a toluene parts-washing process. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1998;59(1):14-19.

Keil CB. A tiered approach to deterministic models for indoor air exposures. *Appl Occup Environ Hyg*. 2000;15(1):145-151.

Keil CB, Akbar-Khanzadeh F, Konecny KA. Characterizing formaldehyde emission rates in a Gross Anatomy Laboratory. *Appl Occup Environ Hyg*. 2001;16:967-972.

Keil CB, Nicas M. Predicting room vapor concentrations due to spills of organic solvents. *Am Ind Hyg Assoc J*. 2003;64:445–54.

Keil C, Murphy R. An application of exposure modeling in exposure assessments for a university chemistry teaching laboratory. *J Occup Environ Hyg*. 2006;3:99–106.

Keil CB. Modeling pollutant generation rates, chapter 3. In: AIHA, Keil CB, Simmons CE et al. *Mathematical models for estimating occupational exposure to chemicals*. 2<sup>nd</sup> edn., 2009, Fairfax, VA: AIHA.

Khan JA, Feigley CE, Lee E, Ahmed MR, Tamanna S. Effects of inlet and exhaust locations and emitted gas density on indoor air contaminant concentrations. *Building and Environment*. 2006;41(7):851-863.

Komilis DP, Ham RK, Park JK. Emission of volatile organic compounds during composting of municipal solid wastes. *Water Res* 2004;38(7):1707-1714.

Korpi A, Järnberg J, Pasanen AL. Microbial volatile organic compounds. *Crit Rev Toxicol* 2009;39(2):139-193.

Kromhout H, Symanski E, Rappaport SM. A comprehensive evaluation of within- and between-worker components of occupational exposure to chemical agents. *Ann Occup Hyg*. 1993;37(3):253-70.

Kumagai S, Matsunaga I. Changes in the distribution of short-term exposure concentration with different averaging times. *Am Ind Hyg Assoc J* 1995; 56: 24–31.

Kumagai S, Matsunaga I. Within-shift variability of short-term exposure to organic solvent in indoor workplaces. *Am Ind Hyg Assoc J* 1999; 60: 16–21.

Kumagai S. Peaks of inhalation exposure. [Letter to the editor]. *Ann Occup Hyg* 2004; 48: 653–4.

Laier Johnsen H, Hetland SM, Šaltytė Benth J, Kongerud J, and Søyseth V. Quantitative and Qualitative Assessment of Exposure among Employees in Norwegian Smelters. *Ann Occup Hyg* 2008;52(7):623-633.

Lavoué J, Beaudry C, Goyer N, Perrault G, Gérin M. Investigation of determinants of past and current exposures to formaldehyde in the reconstituted wood panel industry in Quebec. *Ann Occup Hyg*. 2005;49(7):587-602.

Lavoué J, Vincent R, Gérin M. Statistical modelling of formaldehyde occupational exposure levels in French industries, 1986-2003. *Ann Occup Hyg*. 2006;50(3):305-321.

Lavoué J, Droz PO. Multimodel inference and multimodel averaging in empirical modeling of occupational exposure levels. *Ann Occup Hyg*. 2009;53(2):173-80.

Lavoué J, Gérin M, Vincent R. Comparison of formaldehyde exposure levels in two multi-industry occupational exposure databanks using multimodel inference. *J Occup Environ Hyg.* 2011;8(1):38-48.

Lee E, Feigley CE, Khan JA, Hussey JR. The effect of temperature differences on the distribution of an airborne contaminant in an experimental room. *Ann Occup Hyg.* 2006;50(5):527-537.

Lee E, Khan JA, Feigley CE, Ahmed MR, Hussey JR [a]. An investigation of air inlet types in mixing ventilation. *Building and Environment.* 2007;42(3):1089-1098.

Lee E, Feigley CE, Khan J, Hussey JR [b]. The effect of worker's location, orientation, and activity on exposure. *J Occup Environ Hyg.* 2007;4(8):572-582.

Lee EG, Harper M, Bowen RB, Slaven J. Evaluation of COSHH essentials: methylene chloride, isopropanol, and acetone exposures in a small printing plant. *Ann Occup Hyg.* 2009;53(5):463-74.

Lee EG, Slaven J, Bowen RB, Harper M. Evaluation of the COSHH Essentials model with a mixture of organic chemicals at a medium-sized paint producer. *Ann Occup Hyg.* 2011;55(1):16-29.

Lennert A, Nielsen F, Breum NO. Evaluation of evaporation and concentration distribution models--a test chamber study. *Ann Occup Hyg.* 1997;41(6):625-41.

Lippmann M, Gomez MR, Rawls GM. Data elements for occupational exposure databases: guidelines and recommendations for airborne hazards and noise. *Appl Occup Environ Hyg.* 1996;11(11):1294-1311.

Liteplo RG, Meek ME. Inhaled formaldehyde: exposure estimation, hazard characterization, and exposure-response analysis. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2003;6:85-114.

Logan P, Ramachandran G, Mulhausen J, Hewett P. Occupational exposure decisions: can limited data interpretation training help improve accuracy ? *Ann Occup Hyg* 2009;53(4):311-24.

Maidment SC. Occupational hygiene considerations in the development of a structured approach to select chemical control strategies. *Ann Occup Hyg.* 1998;42(6):391-400.

Mark D. Validation of the EASE model. Report on HSE Contract Report n° R51.172. Birmingham, UK: Institute of Occupational Health, University of Birmingham; 1999.

Marquart H, Heussen H, Le Feber M, Noy D, Tielemans E, Schinkel J, West J, Van Der Schaaf D. 'Stoffenmanager', a web-based control banding tool using an exposure process model. *Ann Occup Hyg.* 2008;52(6):429-41.

Marquart H, Northage C, Money C. Exposure scenarios for workers. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2007;17:S16-S25.

Marquart H, Schneider T, Goede H, Tischer M, Schinkel J, Warren N et al. Classification of occupational activities for assessment of inhalation exposure. *Ann Occup Hyg.* 2011;55(9):989-1005.

Mc Donnell PE, Cherrie JW, Sleuwenhoek A, Gilles A, Coggins MA [a]. Refinement and validation of an exposure model for the pharmaceutical industry. *J Environ Monit.* 2011;13(3):641-8.

Mc Donnell PE, Schinkel JM, Coggins MA, Fransman W, Kromhout H, Cherrie JW, Tielemans EL [b]. Validation of the inhalable dust algorithm of the Advanced REACH Tool using a dataset from the pharmaceutical industry. *J Environ Monit* 2011;13:1597-1606.

Mc Donnell P, Schinkel J, Coggins M, Kromhout H, Fransman W, Tielemans E [c]. Reliability of the Advanced REACH Tool. Presentation, British Occupational Hygiene Society Annual Conference, Stratford upon Avon, United Kingdom, 6<sup>th</sup> April 2011. 20 pages. <http://www.bohs.org/OH2011Presentations/>

Millner PD, Olenchock S, Epstein E, Rylander R, Haines J, Wlaker J, et al. Bioaerosols associated with composting facilities. *Compost Sci Util.* 1994;2(4):8-57.

Ministère de l'Emploi, de la cohésion sociale et du logement. Circulaire DRT n° 12 du 24 mai 2006 relative aux règles générales de prévention du risque chimique et aux règles particulières

à prendre contre les risques d'exposition aux agents cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction; 2006: 58 p.

Ministère des affaires sociales, du travail et de la solidarité. Décret n°2003-1254 du 23 décembre 2003 relatif à la prévention du risque chimique. Journal Officiel de la République Française, 28 décembre 2003, pp 22329-22334.

Ministère du travail, des relations sociales, de la famille, de la solidarité et de la ville. Arrêté du 15 décembre 2009 relatif aux contrôles techniques des valeurs limites d'exposition professionnelle sur les lieux de travail et aux conditions d'accréditation des organismes chargés des contrôles. Journal Officiel de la République Française, 17 décembre 2009, 10p.

Money C, Bailey S, Smith M, Hay A, Hudspith B, Tolley D, et al. Evaluation of the utility and reliability of COSHH Essentials. *Ann Occup Hyg.* 2006;50(6):642-44.

Money CD. European experiences in the development of approaches for the successful control of workplace health risks. *Ann Occup Hyg.* 2003;47(7):533-40.

Naumann BD, Sargent EV, Starkman BS, Fraser WJ, Becker GT, Kirk GD. Performance-based exposure control limits for pharmaceutical active ingredients. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1996;57(1):33-42.

Nicas M. Estimating exposure intensity in an imperfectly mixed room. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1996;57:542-50.

Nicas M. Modeling turbulent diffusion and advection of indoor air contaminants by Markov chains. *Am Ind Hyg Assoc J.* 2001;62(2):149-158.

Nicas M, Armstrong TW. Using a spreadsheet to compute contaminant exposure concentrations given a variable emission rate. *Am Ind Hyg Assoc J.* 2003;64(3):368-75.

Nicas M, Plisko MJ, Spencer JW. Estimating benzene exposure at a solvent parts washer. *J Occup Environ Hyg* 2006;3:284-91.



Nicas M, Neuhaus J. Predicting benzene vapor concentrations with a near field/far field model. *J Occup Environ Hyg.* 2008;5(9):599-608.

Nicas M, Boelter FW, Simmons CE, Scheff P, Berman L. A three-zone model for welding fume concentrations. [Letter to the editor]. *J Occup Environ Hyg.* 2009;6(10):D69-D71.

National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH). Qualitative risk characterization and management of occupational hazards: Control Banding (CB). A literature review and critical analysis. DHHS (NIOSH), publication n°2009-152, Août 2009, 118 pages.

NRC (National Research Council). Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process. Washington, DC: National Academy Press, 1983.

Orsière T, Sari-Minodier I, Iarmarcovai G et al. Genotoxic risk assessment of pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde by use of personal air sampling and analysis of DNA damage in peripheral lymphocytes.. *Mutat Res.* 2006;605(1-2):30-41.

Paik SY, Zalk DM, Swuste P. Application of a pilot control banding tool for risk level assessment and control of nanoparticle exposures. *Ann Occup Hyg.* 2008;52(6):419-28.

Peretz C, Goren A, Smid T, Kromhout H. Application of mixed-effects models for exposure assessment. *Ann Occup Hyg.* 2002;46(1):69-77.

Persoons R, Dumas L. Evaluation des risques toxiques professionnels dans les laboratoires du CHU de Grenoble. Thèse d'exercice, Pharmacie, Université Lyon 1, Thèse d'exercice, Médecine, Université Joseph Fourier Grenoble 1.

Persoons R, Maitre A, Bicout DJ. Modelling the time profiles of organic solvent concentrations for occupational assessment purposes. *Ann Occup Hyg* 2011;55(4):421-435.

Poirot P, Subra I, Gérardin F et al. Determination of short-term exposure with a direct reading photoionization detector. *Ann Occup Hyg* 2004;48:75-84.

Preller L, Burstyn I, De Pater N et al. Characteristics of peaks of inhalation exposure to organic solvents. *Ann Occup Hyg* 2004;48:643-52.

Proietti L, Sandona` PB, Longo B et al. Occupational exposure to formaldehyde at a service of pathologic anatomy. [Article in Italian]. *G Ital Med Lav Ergon* 2002;24:32–4.

Rajan B, Alesbury R, Carton B, Gérin M, Litske H, Marquart H, Olsen E, Scheffers T, Stamm R, Woldbeak T. European proposal for core information for the storage and exchange of workplace exposure measurements on chemical agents. *Appl Occup Environ Hyg.* 1997;12(1):31-39.

Ramachandran G. Toward better exposure assessment strategies – the new NIOSH initiative. *Ann Occup Hyg.* 2008;52(5):297-301.

Rappaport SM, Kromhout H, Symanski E. Variation of exposure between workers in homogeneous exposure groups. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1993;54(11):654-62.

Rasouli F, Williams TA. Application of dispersion modeling to indoor gas release scenarios. *J Air Waste Manag Assoc.* 1995;45(3):191-195.

Rice G, MacDonnell M, Hertzberg RC, Teuschler L, Picel K, Butler J, et al. An approach for assessing human exposures to chemical mixtures in the environment. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;233:126-136.

Russell RM, Maidment SC, Brooke I, Topping MD. An Introduction to a UK Scheme to help small firms control health risks from chemicals. *Ann Occup Hyg.* 1998;42(6):367-376.

Sahmel J, Unice K, Scott P, Cowan D, Paustenbach D. The use of multizone models to estimate an airborne chemical contaminant generation and decay profile: occupational exposures of hairdressers to vinyl chloride in hairspray during the 1960s and 1970s. *Risk Anal.* 2009;29(12):1699-725.

Sargent EV, Kirk GD. Establishing airborne exposure control limits in the pharmaceutical industry. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1988;49(6):309-313.

Schinkel J, Fransman W, Heussen H, Kromhout H, Marquart H, Tielemans E. Cross-validation and refinement of the Stoffenmanager as a first tier exposure assessment tool for REACH. *Occup Environ Med.* 2010;67(2):125-32.

Schinkel J, Warren N, Fransman W, van Tongeren M, McDonnell P, Voogd E, et al. Advanced REACH Tool (ART): Calibration of the mechanistic model. *J Environ Monit.* 2011;13(5):1374-82.

Schneider T. Improving exposure assessment requires measurements and modeling. *Scand J Work Environ Health.* 2002;28(6):367-9.

Schneider T, Brouwer DH, Koponen IK, Jensen KA, Fransman W, Van Duuren-Stuurman B, Van Tongeren M, Tielemans E. Conceptual model for assessment of inhalation exposure to manufactured nanoparticles. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2011 Mar 2. [Epub ahead of print]

Sottas PE, Lavoué J, Bruzzi R, Vernez D, Charrière N, Droz PO. An empirical hierarchical Bayesian unification of occupational exposure assessment methods. *Statist Med.* 2009;28(1):75-93.

Spencer JW, Plisko MJ. A comparison study using a mathematical model and actual exposure monitoring for estimating solvent exposures during the disassembly of metal parts. *J Occup Environ Hyg.* 2007;4(4):253-9.

Stagg S, Bowry A, Kelsey A, Cook B. Bioaerosol emissions from waste composting and the potential for workers' exposure. HSE Research Report 786, 2010, HSE books, 120 p.

Swan JRM, Kelsey A, Crook B, Gilbert EJ. Occupational and environmental exposure to bioaerosols from composts and potential health effects – A critical review of published data. HSE Research Report 130, 2003, HSE books, 116p.

Symanski E, Maberti S, Chan W. A meta-analytic approach for characterizing the within-worker and between-worker sources of variation in occupational exposure. *Ann Occup Hyg.* 2006;50(4):343-57.

Taha MPM, Drew GH, Longhurst PJ, Smith R, Pollard SJT. Bioaerosol releases from compost facilities: evaluating passive and active source terms at a green waste facility for improved risk assessments. *Atmos Environ.* 2006;40(6):1159-1169.

Taha MPM, Drew GH, Tamer A, Hewings G, Jordinson GM, Longhurst PJ, et al. Improving bioaerosol exposure assessments of composting facilities – comparative modelling of

emissions from different compost ages and processing activities. *Atmos Environ.* 2007;41(21):4504-4519.

Teschke K, Olshan AF, Daniels JL, De Roos AJ, Parks CG, Schulz M, et al. Occupational exposure assessment in case-control studies: opportunities for improvement. *Occup Environ Med.* 2002 Sep;59(9):575-93.

Tielemans E, Heederik D, Burdorf A, Vermeulen R, Veulemans H, Kromhout H et al. Assessment of occupational exposures in a general population: comparison of different methods. *Occup Environ Med* 1999;56:145-151.

Tielemans E, Marquart H, De Cock J, Groenewold M, Van Hemmen J. A proposal for evaluation of exposure data. *Ann Occup Hyg* 2002;46(3):287-297.

Tielemans E, Warren N, Schneider T, Tischer M, Ritchie P, Goede H, Kromhout H, Van Hemmen J, Cherrie JW. Tools for regulatory assessment of occupational exposure: development and challenges. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2007;17 Suppl 1:S72-80.

Tielemans E, Noy D, Schinkel J, Heussen H, Van Der Schaaf D, West J, Fransman W. Stoffenmanager exposure model: development of a quantitative algorithm. *Ann Occup Hyg.* 2008;52(6):443-54.

Tischer M, Bredendiek-Kämper S, Poppek U. Evaluation of the HSE COSHH Essentials exposure predictive model on the basis of BAuA field studies and existing substances exposure data. *Ann Occup Hyg.* 2003;47(7):557-569.

Triolet J, Héry M. Les méthodes d'évaluation des risques chimiques. Une analyse critique. Note documentaire ND 2312. *Hygiène et sécurité du travail.* 2009;(216):11-24.

UIC (Union des Industries Chimiques). Evaluation et prévention des risques professionnels liés aux agents chimiques. DT 80 révision 1. Paris: UIC; décembre 2008: 132 pages.

US-EPA. Compilation of air pollutant emission factors. AP-42, fifth edition. Washington: US Environmental Protection Agency; January 1995.

Vadali M, Ramachandran G, Mulhausen J. Exposure modeling in occupational hygiene decision making. *J Occup Environ Hyg.* 2009;6(6):353-62.

Van Tongeren M, Fransman W, Spankie S, Tischer M, Brouwer D, Schinkel J et al. Advanced REACH Tool: development and application of the substance emission potential modifying factor. *Ann Occup Hyg.* 2011;55(9):980-988.

Vernez DS, Droz PO, Lazor-Blanchet C, Jaques S. Characterizing emission and breathing-zone concentrations following exposure cases to fluororesin-based waterproofing spray mists. *J Occup Environ Hyg.* 2004;1(9):582-592.

Vimercati L, Carrus A, Dell'Erba A et al. Occupational exposure to formaldehyde in autopsy room and in pathologic anatomy laboratories. [Article in Italian]. *G Ital Med Lav Ergon* 2007; 29 (3 suppl): 266–8.

Vincent R, Bonthoux F, Mallet G, Iparraguirre JF, Rio S. Méthodologie d'évaluation simplifiée du risque chimique : un outil d'aide à la décision. *Notes Documentaires ND 2233. Hygiène et sécurité du travail.* 2005;(200):39-62.

Vyskocil A, Drolet D, Viau C, Lemay F, Lapointe G, Tardif R, et al. A web tool for the identification of potential interactive effects of chemical mixtures. *J Occup Environ Hyg.* 2007;4:281-287.

Wadden RA, Franke JE, Scheff PA, Conroy LM, Javor M, Keil CB, et al. Determination of VOC emission rates and compositions for offset printing. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1995;56(4):368-376

Wadden RA, Scheff PA, Franke JE et al. VOC emission rates and emission factors for a sheetfed offset printing shop. *Am Ind Hyg Assoc J* 1995;56:368–76.

Walker KD, Catalano P, Hammitt JK, Evans JS. Use of expert judgment in exposure assessment: part 2. Calibration of expert judgments about personal exposures to benzene. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 2003;13(1):1-16.

Walker KD, Evans JS, MacIntosh D. Use of expert judgment in exposure assessment. Part I. Characterization of personal exposure to benzene. *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 2001;11(4):308-22.

Wallace LA, Duan N, Ziegenfus R. Can long-term exposure distributions be predicted from short-term measurements ? *Risk Anal* 1994;14(1):75-85.

Wild P, Sauleau EA, Bourgard E, Moulin JJ. Combining expert ratings and exposure measurements: a random effect paradigm. *Ann Occup Hyg*. 2002;46(5):479-87.

Zalk DM, Kamerzell R, Paik S, Kapp J, Harrington D, Swuste P. Risk level based management system: a control banding model for occupational health and safety risk management in a highly regulated environment. *Ind Health*. 2010;48(1):18-28.

Zalk DM, Nelson DI. History and evolution of control banding: a review. *J Occup Environ Hyg*. 2008;5(5):330-46.

Zhang L, Tang X, Rothman N et al. Occupational exposure to formaldehyde, hematotoxicity, and leukemiaspecific chromosome changes in cultured myeloid progenitor cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:80–8.

Zhang Y, Banerjee S, Yang R, Lungu C, Ramachandran G. Bayesian modeling of exposure and airflow using two-zone models. *Ann Occup Hyg*. 2009;53(4):409-24.





# Valorisation des travaux

## ARTICLES SCIENTIFIQUES:

### **Persoos R, Dumas L, Stoklov M, Maitre A.**

Développement d'une nouvelle méthode d'évaluation des risques chimiques : application dans les laboratoires hospitaliers.

Arch Mal Prof Env 2005;66:326-334.

### **Persoos R, Stoklov M, Parat S, Maitre A.**

Professional exposure to microorganisms and Microbial Volatile Organic Compounds (MVOC) in a composting facility.

Epidemiology. 2006;17 suppl 6:S463-4.

### **Persoos R, Maitre A, Sawicki B, Dumont D, Denis MA, Karinthe-Doyon, et al.**

Outils d'aide à l'évaluation des risques chimiques en établissement de santé : retour d'expériences d'un réseau inter-CHU.

Arch Mal Prof Env 2009;70:3-12.

### **Persoos R, Parat S, Stoklov M, Perdrix A, Maitre A.**

Critical working tasks and determinants of exposure to bioaerosols and MVOC at composting facilities.

Int J Hyg Environ Health 2010;213:338-347.

### **Persoos R, Maitre A, Bicout DJ.**

Modelling the time profiles of organic solvent concentrations for occupational exposure assessment purposes.

Ann Occup Hyg 2011;55(4):421-435.

### **Persoos R, Maitre A, Bicout DJ.**

Modelling occupational inhalation exposure to concentration peaks of chemicals and associated health risk assessment.

Accepted in Ann Occup Hyg.

## COMMUNICATIONS ORALES:

### **Persoons R, Sawicki B, Denis MA, Dumont D, Touche S, Maitre A.**

Evaluation des risques chimiques en établissements de soins – exemple d’une démarche nationale conduite dans 5 CHU.

Salon Preventica, Strasbourg, Juin 2007.

### **Persoons R.**

Développement d’un outil d’évaluation des risques chimiques en vue de sa mutualisation au sein des établissements de santé.

2ème Journée sur la gestion des risques en établissements de santé en région Rhône-Alpes, Agence Régionale d’Hospitalisation, Lyon, 25 octobre 2007.

### **Persoons R, Mazzone C.**

Méthodes et modalités d’évaluation des expositions professionnelles dans la démarche d’évaluation des risques chimiques en entreprise.

9<sup>èmes</sup> journées d’étude du Groupement des Infirmier(e)s du travail, Grenoble, 10-12 juin 2009.

### **Persoons R, Bicout DJ, Maitre A.**

Modelling the time profiles of organic solvent concentrations for occupational exposure assessment in anatomic laboratories.

British Occupational Hygiene Society (BOHS) Annual Conference, Harrogate, United Kingdom, April 27-29 2010.

## COMMUNICATIONS AFFICHEES:

### **Persoons R, Bicout DJ, De Gaudemaris R, Maitre A.**

Modélisation de l’exposition atmosphérique professionnelle aux polluants chimiques. Application à un laboratoire hospitalier.

Journées de la Recherche Médicale, Université de Grenoble, UFR de Médecine, Grenoble, Avril 2008.

# Modélisation de l'exposition atmosphérique professionnelle aux polluants chimiques - Application à un laboratoire hospitalier

Renaud Persoons, Dominique Bicout, Régis De Gaudemaris, Anne Maître  
 Médecine et Santé au Travail, Pôle de Santé Publique, CHU de Grenoble  
 Equipe EPSP-TIMC (UMR 5525), Faculté de Médecine, Université Joseph Fourier  
 Tél 04.76.76.51.78, Fax : 04.76.76.56.64, RPersoons@chu-grenoble.fr

## CADRE DE LA RECHERCHE ET OBJECTIF SCIENTIFIQUE

L'évaluation de l'exposition professionnelle atmosphérique aux solvants volatils utilisés en laboratoire est nécessaire en raison de leur toxicité et de leur large utilisation, mais elle est difficile à réaliser systématiquement (disponibilité du personnel, matériel spécifique, coûts analytiques).

A partir des mesures de concentrations atmosphériques de solvants réalisées dans un laboratoire, l'objectif est de développer puis de valider un modèle mathématique permettant d'estimer le risque sanitaire encouru par le personnel exposé à divers polluants, sans avoir à recourir systématiquement à un nombre important d'analyses.

## METHODES

### PHASE 1 : CONSTRUCTION DU MODELE

- Evaluation initiale qualitative des risques chimiques  $\Rightarrow$  identification des polluants toxiques et des activités les plus à risque d'exposition respiratoire
- Evaluation quantitative de l'exposition atmosphérique individuelle aux principaux toxiques par prélèvements d'air et analyse chromatographique
- Caractérisation des déterminants de l'exposition atmosphérique par étude de poste et entretien avec le personnel du laboratoire

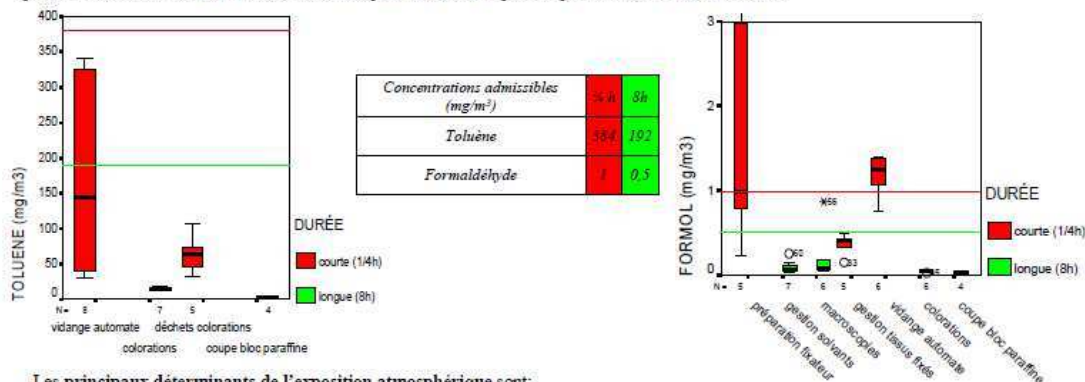
### PHASE 2 : MODELISATION DES RISQUES

- Construction d'un modèle mathématique tenant compte de la position et des déplacements du personnel par rapport aux sources de polluants  $\Rightarrow$  prédiction des concentrations atmosphériques individuelles par tâche ainsi que par journée de travail
- Calcul des probabilités de dépasser des concentrations seuils fixées pour une période d'exposition donnée (aiguë: 1/4h, chronique: 8h)  $\Rightarrow$  estimation du risque sanitaire pour le personnel du laboratoire.

## RESULTATS DE LA PHASE 1

L'évaluation initiale qualitative des risques met en évidence une exposition respiratoire potentiellement importante au formaldéhyde (cancérogène) et toluène (reprotoxique suspecté) lors de diverses activités courtes mais fortement polluantes.

La mesure des expositions atmosphériques individuelles confirme la présence de concentrations importantes de toluène et formaldéhyde, pouvant dépasser les valeurs admissibles pour des activités courtes (préparation fixateur et vidange automate). Les concentrations sur les prélèvements de 8h sont en revanche nettement plus faibles, ne dépassant pas 30% des seuils admissibles.



Les principaux déterminants de l'exposition atmosphérique sont:

- la source de pollution : paramètres physico-chimiques des polluants, type d'émission (continue / discontinue), durée et cinétique d'émission
- la dispersion atmosphérique des polluants : caractéristiques des locaux, position et efficacité des systèmes de ventilation et renouvellement d'air
- les facteurs individuels : durée d'exposition, distance des sources, nature des activités, équipements de protection collective ou individuelle

Les entretiens avec le personnel du laboratoire permettent également d'estimer le temps moyen passé dans les différentes zones de concentrations variables

## CONCLUSIONS

La caractérisation des déterminants de l'exposition individuelle nous permet actuellement de construire un modèle mathématique d'estimation des concentrations de polluants à différentes distances d'une source et pour différents scénarios d'exposition, ce qui permet d'envisager de lister les situations de travail pouvant être à l'origine d'un dépassement des expositions admissibles et d'émettre des recommandations de prévention pour le personnel.

Le modèle d'exposition sera ajusté et validé par l'analyse en continu des concentrations de polluants à l'aide de matériel spécifique (analyseur IR MIRAN®).

*Remerciements : les auteurs tiennent à remercier l'ensemble du personnel du laboratoire d'anatomo-pathologie du CHU de Grenoble pour sa participation à cette étude, notamment sous la forme d'entretiens individuels.*







## RESUME

La démarche d'évaluation des risques sanitaires inclue dans ses étapes l'évaluation de l'exposition professionnelle. S'agissant de l'exposition par inhalation, différents modèles sont disponibles pour caractériser ou estimer les niveaux d'exposition. Les objectifs de cette thèse sont d'étudier et comparer les principales démarches existantes, voire d'en développer de nouvelles, afin de participer à leur validation et de définir leur places respectives en complément de la métrologie quantitative.

Un premier chapitre présente les modèles existants et décrit leurs principes et applications. Une méthode qualitative est développée puis comparée à d'autres démarches similaires ainsi qu'à des modèles empiriques afin d'étudier leurs performances dans la caractérisation ou la prédiction des expositions aux solvants de laboratoire (chapitre 2). Nous suggérons l'utilisation en première intention des méthodes qualitatives afin de définir les situations d'exposition prioritaires vis-à-vis desquelles les modèles empiriques peuvent secondairement servir à estimer un niveau d'exposition. Les modèles statistiques de régression linéaire sont étudiés à travers une application dans le secteur du compostage des déchets, confirmant leur capacité à caractériser des déterminants spécifiques de l'exposition (chapitre 3). Les modèles physiques mécanistiques sont testés afin de reproduire des profils temporels de concentration, puis utilisés de façon probabiliste pour estimer la distribution des expositions et des risques sanitaires (chapitre 4). Ces modèles permettent d'approcher la variabilité spatio-temporelle des expositions et d'identifier les mécanismes à l'origine des expositions. Les forces et limites de ces différentes approches sont comparées et des préconisations d'utilisation sont définies, assorties de perspectives de travail (chapitre 5).

**Mots clefs** : exposition, risques, modèles, déterminants, prédictions, variabilité, incertitude.



## ABSTRACT

The health risk assessment method involves the assessment of occupational exposure to pollutants. Restricted to inhalation exposure, several models can be used in order to either characterize or estimate exposure levels. The objectives are to study and compare the main existing models, and eventually to develop new ones, in order to help validating them and also to define their usefulness in addition to traditional individual monitoring.

In a first chapter we present the existing models and describe their applications. A qualitative method is developed then compared to both other similar methods and empirical models in order to compare their performances in characterizing or predicting exposure to solvents in laboratories (chapter 2). From this work, we suggest the initial use of qualitative methods to define priority exposure scenarios, then the use of empirical models to predict inhalation exposure. Linear regression statistical models are studied in the field of waste composting, confirming their ability to identify specific determinants of exposure (chapter 3). Physical models are tested in order to reproduce observed time-varying exposure profiles, and then used to estimate the distribution of exposure and health risks (chapter 4). Such models are useful to describe the spatial and temporal variability of exposure, and help understanding the mechanisms of exposure. Strengths and weaknesses of all tested models are then compared and suggestions of use are made as well as work perspectives (chapter 5).

**Keywords**: exposure, risks, models, determinants, predictions, variability, uncertainty.