



**HAL**  
open science

# De l'exposition professionnelle aux hydrocarbures aromatiques polycycliques à l'estimation du risque de cancers professionnels

Pascal Petit

► **To cite this version:**

Pascal Petit. De l'exposition professionnelle aux hydrocarbures aromatiques polycycliques à l'estimation du risque de cancers professionnels. Médecine humaine et pathologie. Université Grenoble Alpes, 2016. Français. NNT : 2016GREAS025 . tel-01692845

**HAL Id: tel-01692845**

**<https://theses.hal.science/tel-01692845>**

Submitted on 25 Jan 2018

**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 LA COMMUNAUTÉ UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES**

Spécialité : **Modèles, Méthodes et Algorithmes  
en Biologie, Santé et Environnement**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

**Pascal PETIT**

Thèse dirigée par **Anne MAITRE** et par **Dominique BICOUT**

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**

## **De l'exposition professionnelle aux hydrocarbures aromatiques polycycliques à l'estimation du risque de survenue de cancers professionnels**

Thèse soutenue publiquement le **16 novembre 2016**,  
devant le jury composé de :

**Pr Gérard LASFARGUES**

Professeur des universités – praticien hospitalier en Médecine et Santé au Travail, Université Paris-Est Créteil, Rapporteur

**Pr David VERNEZ**

Directeur de l'IST à Lausanne, Rapporteur

**Pr Barbara CHARBOTEL COING-BOYAT**

Professeur des universités – praticien hospitalier en Médecine et Santé au Travail, Université Claude Bernard Lyon 1, Présidente

**Dr Laurence BOULANGE**

Responsable Prévention chez Eiffage Infrastructures à Vélizy-Villacoublay, Examinatrice

**Pr Anne MAITRE**

Professeur des universités – praticien hospitalier en Médecine et Santé au Travail, responsable de l'équipe EPSP-TIMC et de l'UM Toxicologie Professionnelle du CHU de Grenoble, Directrice

**Dr Dominique J. BICOUT**

Physicien Modélisateur, EPSP-TIMC, Vetagro Sup Lyon, Directeur





## THÈSE

Pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR DE LA COMMUNAUTÉ UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES**

Spécialité : **Modèles, Méthodes et Algorithmes  
en Biologie, Santé et Environnement**

Arrêté ministériel : 7 août 2006

Présentée par

**Pascal PETIT**

Thèse dirigée par **Anne MAITRE** et par **Dominique BICOUT**

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**

## **De l'exposition professionnelle aux hydrocarbures aromatiques polycycliques à l'estimation du risque de survenue de cancers professionnels**

Thèse soutenue publiquement le **16 novembre 2016**,  
devant le jury composé de :

### **Pr Gérard LASFARGUES**

Professeur des universités – praticien hospitalier en Médecine et Santé au Travail, Université Paris-Est Créteil, Rapporteur

### **Pr David VERNEZ**

Directeur de l'IST à Lausanne, Rapporteur

### **Pr Barbara CHARBOTEL COING-BOYAT**

Professeur des universités – praticien hospitalier en Médecine et Santé au Travail, Université Claude Bernard Lyon 1, Présidente

### **Dr Laurence BOULANGE**

Responsable Prévention chez Eiffage Infrastructures à Vélizy-Villacoublay, Examinatrice

### **Pr Anne MAITRE**

Professeur des universités – praticien hospitalier en Médecine et Santé au Travail, responsable de l'équipe EPSP-TIMC et de l'UM Toxicologie Professionnelle du CHU de Grenoble, Directrice

### **Dr Dominique J. BICOUT**

Physicien Modélisateur, EPSP-TIMC, Vetagro Sup Lyon, Directeur





# REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je souhaiterais grandement remercier et exprimer ma gratitude envers mes directeurs de thèse pour la confiance qu'ils m'ont accordée, pour l'aide, les conseils et la disponibilité qu'ils m'ont apportés tout au long de ce doctorat et enfin pour m'avoir donné l'opportunité d'effectuer cette thèse :

- Dr Dominique J. Bicout, physicien et modélisateur au sein de l'équipe EPSP, Université Grenoble Alpes. Merci beaucoup Dominique pour ton encadrement et ton implication durant ce projet, pour tes précieux conseils, nos échanges et discussions toujours très enrichissants et pour m'avoir fait partager ta vision du monde de la recherche. Merci également de m'avoir initié au travail de chercheur et permis d'acquérir les compétences et capacités de recherche que je possède aujourd'hui.
- Pr Anne Maître, professeure de médecine et santé au travail, toxicologue au CHU de Grenoble et responsable de l'équipe EPSP, Université Grenoble Alpes. Merci beaucoup Anne de m'avoir accueilli au sein de ton équipe, de m'avoir encadré tout au long de ce travail, pour tes précieux conseils, ton soutien et ton grand investissement. Merci également de m'avoir transmis les données qui m'ont permis d'accomplir ce travail, de m'avoir guidé et permis de développer mon potentiel de chercheur dans le domaine de la santé au travail.

Je remercie fortement tous les membres du jury du temps et de l'attention qu'ils ont consacrés pour évaluer ce travail :

- Pr Gérard Lasfargues en qualité de rapporteur, professeur des universités – praticien hospitalier à l'Université Paris-Est Créteil, directeur général adjoint scientifique de l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES).
- Pr David Vernez en qualité de rapporteur, professeur associé de l'UNIL, spécialiste de l'hygiène du travail, directeur de l'Institut universitaire Romand de Santé au Travail (IST).
- Pr Barbara Charbotel Coing-Boyat en qualité de présidente, professeur des universités – praticien hospitalier, directrice adjointe de l'UM Recherche Épidémiologique et de Surveillance Transport Travail Environnement à l'Université Claude Bernard Lyon 1.
- Dr Laurence Boulangé en qualité d'examinatrice, responsable Prévention chez Eiffage Infrastructures.

Je tiens aussi à exprimer ma gratitude envers le Dr Renaud Persoons, praticien hospitalier, toxicologue, docteur en sciences, Université Grenoble Alpes, pour sa participation, l'aide et les nombreux conseils qu'il m'a donné.

Je remercie également le Dr. Damien Barbeau, praticien hospitalier, toxicologue, docteur en sciences, Université Grenoble Alpes, pour son aide et ses conseils précieux.

Je tiens à remercier le Pr Vincent Bonnetterre, professeur de médecine, responsable du service médecine et santé au travail du CHU de Grenoble pour m'avoir fait découvrir la base RNV3P.

Merci à Sylvette Liaudy, documentaliste de l'équipe, pour son aide sur les références bibliographiques et ses différents conseils.

Merci également au MacGyver de l'équipe, « Franckyky » (Franck Balducci), biostatisticien, pour tes nombreux conseils et ton aide, pour les pauses café, tes blagues, ta bonne humeur et pour m'avoir fait découvrir les paysages de rêves que tu as pu visiter ou les personnes que tu as pu rencontrer (et notamment mémé) lors de tes nombreux voyages.

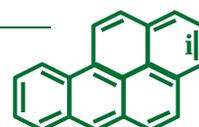
Je tiens à remercier Marie Marques, Claire Hervé et Sarah Montlevier, techniciennes de labo, de m'avoir permis d'aller sur le terrain avec elles et de m'avoir aidé à compléter et nettoyer la base E-HAP.

Merci beaucoup à Christine Buisson pour son aide et sa gentillesse.

Merci à Aurélie Augier, Stéphanie Diho, Jennyfer Foray, secrétaires/assistantes de l'équipe EPSP, pour leur disponibilité, leur aide et leur sympathie.

Je tiens à remercier les personnes avec qui j'ai pu partager mon bureau et notamment Cécile Fauconnet qui a dû me supporter pendant ma période de rédaction.

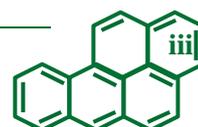
Je tiens aussi à remercier chaleureusement les différents stagiaires de M1 et M2 ainsi que les doctorants de l'équipe et plus particulièrement mes collègues de bureau Delphine Rieutort, Marie Delauney, Camille Génies et Simon Lutier.





## ABREVIATIONS

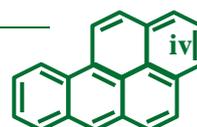
<b>1-OHP</b>	1-hydroxypyrrène
<b>3-OHBaP</b>	3-hydroxybenzo[a]pyrrène
<b>Acen</b>	Acénaphène
<b>ACP</b>	Analyse en composantes principales
<b>ANSES</b>	Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail
<b>Ant</b>	Anthracène
<b>BaA</b>	Benzo[a]anthracène
<b>BaP</b>	Benzo[a]pyrrène
<b>BaPeq</b>	Benzo[a]pyrrène équivalent toxique
<b>BaPteq6</b>	Benzo[a]pyrrène équivalent toxique tenant compte de tous les HAP classés comme cancérigène certain ou probable par l'UE pour le cancer du poumon
<b>BbF</b>	Benzo[b]fluoranthène
<b>BDD</b>	Base de données
<b>BeP</b>	Benzo[e]pyrrène
<b>BghiP</b>	Benzo[ghi]pérylène
<b>BjF</b>	Benzo[j]fluoranthène
<b>BkF</b>	Benzo[k]fluoranthène
<b>BMD</b>	Benchmark dose
<b>Chr</b>	Chrysène
<b>CITP</b>	Classification internationale type des professions
<b>CIRC</b>	Centre International de Recherche sur le Cancer
<b>C<sub>max</sub></b>	Concentration maximale
<b>CMB</b>	Chemical Mass Balance
<b>CMR</b>	Cancérigène, Mutagène et Reprotoxique
<b>CSF</b>	Cancer Slope Factor
<b>DahA</b>	Dibenzo[a,h]anthracène
<b>DCF</b>	Degré de confiance accordé à l'estimation d'un effet toxique
<b>ECHA</b>	Agence européenne des produits chimiques
<b>EEA</b>	European Environment Agency
<b>E-HAP</b>	Base de données Exporisq-HAP
<b>E<sub>G</sub></b>	Evenness des HAP gazeux
<b>E<sub>P</sub></b>	Evenness des HAP particuliers
<b>EPC</b>	Equipement de Protection Collective
<b>EPI</b>	Equipement de Protection Individuelle
<b>EPSP</b>	Environnement et Prédiction de la Santé des Populations
<b>ERI</b>	Excès de risque individuel
<b>ERS</b>	Evaluation des Risques Sanitaires
<b>ERU</b>	Excès de risque unitaire
<b>FET</b>	Facteur d'Equivalence
<b>FET</b>	Facteur d'Equivalence Toxique
<b>FluaG</b>	Fluoranthène gazeux
<b>FluaP</b>	Fluoranthène particulaire
<b>Fluo</b>	Fluorène
<b>FPE</b>	Facteur de Puissance Equivalente, Potency Equivalency Factor en anglais
<b>FPR</b>	Facteur de Puissance Relative, Relative Potency Factor en anglais
<b>GDF</b>	Groupes d'exposition avec la description la plus fine existante à l'heure actuelle dans E-HAP
<b>GFES</b>	Groupe de fonction d'exposition similaire
<b>GHE</b>	Groupe Homogène d'Exposition, également appelé par certain groupe d'exposition homogène (GEH) ou groupe d'exposition similaire (GES)
<b>GM</b>	Moyenne géométrique



## Abréviations

---

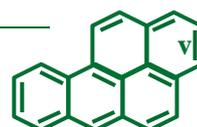
<b>GSD</b>	Ecart-type géométrique
<b>GSS</b>	Groupe de Signaux Similaires
<b>HAP</b>	Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
<b>HAP<sub>C</sub></b>	HAP cancérigènes (classés comme cancérigène certain ou probable par l'UE pour le cancer du poumon)
<b>∑HAP<sub>C</sub></b>	Somme des HAP cancérigènes (classés comme cancérigène certain ou probable par l'UE pour le cancer du poumon) : BaA + BaP + BbF + BkF + Chr + DahA
<b>HAP<sub>G</sub></b>	HAP gazeux
<b>∑HAP<sub>G</sub></b>	Somme des HAP gazeux : Acen + Ant + FluaG + Fluo + Naph + Phe + PyrG
<b>HAP<sub>P</sub></b>	HAP particulaires
<b>∑HAP<sub>P</sub></b>	Somme des HAP particulaires : BaA + BaP + BbF + BkF + Chr + DahA + BghiP + FluaP + PyrP
<b>∑HAP<sub>tot</sub></b>	Somme de tous les HAP : HAP <sub>P9</sub> + HAP <sub>G7</sub>
<b>HPLC</b>	Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance
<b>ILCR</b>	Risque de cancer différentiel vie entière, Incremental lifetime cancer risk en anglais
<b>INERIS</b>	Institut National de l'Environnement Industriel et des RISques
<b>INRS</b>	Institut National de Recherche et de Sécurité
<b>INSEE</b>	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
<b>InVS</b>	Institut National de Veille Sanitaire
<b>IP</b>	Indéno[1,2,3-cd]pyrène
<b>IR</b>	Indicateur de risque
<b>LCR</b>	Indicateur de risque appelé Risque de cancer par inhalation
<b>LD</b>	Limite de Détection
<b>LQ</b>	Limite de Quantification
<b>MA</b>	Mesurage d'Ambiance
<b>NAF</b>	Nomenclature d'activités française
<b>NAICS</b>	North American industry classification system, Système nord Américain de classification des industries en anglais
<b>Naph</b>	Naphtalène
<b>NHMRC</b>	National Health and Medical Research Council
<b>NOHSAC</b>	National Occupational Health and Safety Advisory Committee
<b>NMCPHC</b>	Navy and Marine Corps Public Health Center
<b>NRC</b>	National Research Council
<b>OEHHA</b>	Office of Environmental Health Hazard Assessment
<b>OIT</b>	Organisation Internationale du Travail
<b>PCD</b>	Prélèvement individuel de courte durée ( $\leq 120$ minutes)
<b>PDV</b>	Probabilité de Dépassement de la Valeur limite
<b>Phe</b>	Phénanthrène
<b>PLD</b>	Prélèvement individuel de longue durée ( $> 120$ minutes)
<b>PMF</b>	Factorisation par matrice positive, Positive Matrix Factorization en anglais
<b>PNSE</b>	Plan National Santé-Environnement
<b>PST</b>	Plan Santé au Travail
<b>PyrG</b>	Pyrène gazeux
<b>PyrP</b>	Pyrène particulaire
<b>PyrT</b>	Pyrène total : PyrG + PyrP
<b>RC</b>	Indicateur de risque appelé risque de cancer
<b>RD</b>	Ratio de danger
<b>REACH</b>	Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals ; Enregistrement, Evaluation, Autorisation et Restriction des produits Chimiques
<b>RIVM</b>	Netherlands National Institute for Public Health and the Environment
<b>RM</b>	Indicateur de risque appelé risque modifié
<b>RNV3P</b>	Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles
<b>SGA</b>	Similar Group Analysis ; Analyse des Groupes Similaires



## Abréviations

---

<b>SST</b>	Service de Santé au Travail
<b>UE</b>	Union Européenne
<b>US EPA</b>	Agence américaine de protection de l'environnement
<b>UT</b>	Unité de Travail
<b>VGf</b>	Valeur Guide Française
<b>VLB</b>	Valeur Limite Biologique
<b>VLEP</b>	Valeur Limite d'Exposition Professionnelle
<b>V<sub>réf</sub></b>	Valeur de référence
<b>VTR</b>	Valeur Toxicologique de Référence



# LISTE DES TABLEAUX

## Partie 1

<b>Tableau 1</b> : Principales bases de données toxicologiques .....	7
<b>Tableau 2</b> : Définition des VTR.....	11
<b>Tableau 3</b> : Principales bases de données d'exposition.....	16
<b>Tableau 4</b> : Règles de décision pour estimer les risques à partir du ratio de danger .....	22
<b>Tableau 5</b> : Formules de risque .....	23
<b>Tableau 6</b> : Paramètres des formules de risque .....	23
<b>Tableau 7</b> : Classification des niveaux de risque .....	24
<b>Tableau 8</b> : Définition des VLEP.....	25
<b>Tableau 9</b> : Etudes épidémiologiques montrant une association significative entre exposition professionnelle aux HAP et cancer chez l'homme.....	31
<b>Tableau 10</b> : Classification des principaux HAP suivant leur toxicité .....	33
<b>Tableau 11</b> : Produits et secteurs d'activités émettant des HAP classés par le CIRC .....	35
<b>Tableau 12</b> : VTR des HAP disponibles pour une exposition par inhalation .....	36
<b>Tableau 13</b> : Concentrations atmosphériques de BaP dans les principaux secteurs industriels .....	39
<b>Tableau 14</b> : Bases de données d'exposition compilant les mesurages d'HAP et/ou de leurs métabolites.....	43
<b>Tableau 15</b> : Principaux ratios caractéristiques des HAP.....	48
<b>Tableau 16</b> : Valeurs limites professionnelles disponibles pour les HAP pour une exposition par inhalation ....	51
<b>Tableau 17</b> : Paramètres des formules de risque pour les HAP .....	52
<b>Tableau 18</b> : Liste des facteurs d'équivalence pour différents HAP .....	53

## Partie 2

<b>Tableau 19</b> : Liste des informations supplémentaires associées à chaque mesurage .....	67
<b>Tableau 20</b> : Liste de tous les groupes d'exposition (niveau 1, 2 et 3) contenu dans E-HAP .....	69
<b>Tableau 21</b> : Liste des groupes possibles de niveau 4 .....	89
<b>Tableau 22</b> : Pistes de secteurs/sources à explorer pour compléter E-HAP .....	91
<b>Tableau 23</b> : Principales caractéristiques du contenu de la base E-HAP .....	94
<b>Tableau 24</b> : Suivi temporel des niveaux de BaP de 15 groupes d'activités professionnelles .....	113
<b>Tableau 25</b> : Dépassement de la valeur de référence pour les groupes d'exposition composés de 3 à 5 PLD... ..	120
<b>Tableau 26</b> : Estimation des risques au sein des groupes de niveau 1 – ratio de danger .....	123
<b>Tableau 27</b> : Probabilité de dépassement de la VLEP-8h française de BaP des différents groupes d'exposition .....	125
<b>Tableau 28</b> : Valeurs choisies pour les paramètres permettant de calculer les IR.....	127
<b>Tableau 29</b> : Poids obtenus avec les trois modèles pour calculer l'indicateur de risque unique .....	130
<b>Tableau 30</b> : Règles de décision pour estimer les risques à partir d'une probabilité de survenue d'un effet toxique sans seuil .....	130
<b>Tableau 31</b> : Estimation des probabilités de survenue d'effets toxiques sans seuil au sein des groupes de niveau 1 .....	133

## Partie 3

<b>Tableau 32</b> : Définition des durées d'exposition.....	141
---	-----



# LISTE DES FIGURES

## *Aide à la lecture du manuscrit*

**Figure 1** : Plan sommaire du manuscrit de thèse ..... xv

### *Partie 1*

**Figure 2** : Les quatre étapes de l'évaluation des risques sanitaires ..... 4

**Figure 3** : Concentrations annuelles en BaP en France en 2013..... 28

**Figure 4** : Evolution des émissions d'HAP atmosphériques en France métropolitaine depuis 1990 ..... 38

**Figure 5** : Questions pouvant être posées dans le cadre de l'ERS aux HAP ..... 56

**Figure 6** : Plan détaillé du manuscrit de thèse ..... 58

### *Partie 2*

**Figure 7** : Organisation d'E-HAP : exemple du secteur de production de silicium ..... 66

**Figure 8** : Illustration du contenu de la base E-HAP ..... 68

**Figure 9** : Distribution des GSD du BaP en fonction des niveaux de description ..... 85

**Figure 10** : Distribution des GSD du BaP des activités professionnelles au sein de chaque groupe de niveau 1 d'E-HAP ..... 86

**Figure 11** : Matrice niveaux de description – classes d'homogénéité : GSD ..... 87

**Figure 12** : Pourcentage de groupe de niveaux 1, 2, 3 et 4 ayant des GSD  $\leq 3$ ,  $\leq 6$  et  $\leq 10$ , pour chaque HAP .. 88

**Figure 13** : Fiche d'identité du secteur de production d'aluminium..... 109

**Figure 14** : Représentation graphique du suivi temporel des niveaux de BaP et de la composition chimique moyenne des mélanges d'HAP de trois activités de la production de silicium ..... 114

**Figure 15** : Evolution temporelle des concentrations d'HAP (moyenne géométrique) ..... 115

**Figure 16** : Composition chimique des mélanges d'HAP de chaque groupe de niveau 1 ..... 116

**Figure 17** : Composition chimique des mélanges d'HAP au sein de la production d'aluminium ..... 117

**Figure 18** : Ratio de danger – risques de cancer du poumon et de lésions nasales pour les groupes de niveau 1 ..... 122

**Figure 19** : Distribution des indicateurs de risque en fonction des concentrations de BaP ..... 128

**Figure 20** : Distribution des indicateurs de risque en fonction des concentrations de Naph ..... 129

**Figure 21** : Risques de survenue de cancer du poumon et d'adénomes et neuroblastes épithéliaux des voies nasales des groupes de niveau 1 ..... 131

**Figure 22** : Risques de survenue de cancers et tumeurs au sein de l'industrie de production de silicium..... 132

### *Partie 3*

**Figure 23** : Distribution des durées de prélèvements dans E-HAP ..... 142

**Figure 24** : Exemple de dendrogramme obtenu en tenant compte de 16 HAP individuels pour les prélèvements sur des demi-journées de travail..... 143

**Figure 25** : Evolution du nombre de GFES en fonction du degré d'homogénéité et du seuil de tolérance ..... 144

**Figure 26** : Représentation spatiale de l'origine des sources des GFES..... 161

**Figure 27** : Evenness gazeux en fonction de l'evenness particulière ..... 162

**Figure 28** : Niveaux de concentration de 16 HAP pour chaque GFES..... 164

**Figure 29** : Composition chimique des mélanges de chaque GFES ..... 165

**Figure 30** : Matrices de corrélations des GFES..... 167

**Figure 31** : Corrélation du BaP avec tous les autres HAP pour chaque GFES..... 168

**Figure 32** : Réseaux de corrélations des HAP – marqueur caractérisant la multi-exposition atmosphérique .... 170

**Figure 33** : Risque de survenue des différents effets toxiques à seuil pour chaque GFES ..... 173

**Figure 34** : Probabilité de dépassement de la VLEP-8h du BaP des GFES ..... 173

**Figure 35** : Risque de survenue des différents effets toxiques sans seuil pour chaque GFES ..... 175

### *Annexe 1*

**Figure 36** : Etapes à suivre pour concevoir et implémenter une base de données ..... 225

### *Annexe 3*

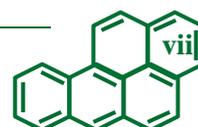
**Figure 37** : Etapes principales de l'approche généralisée..... 234

**Figure 38** : Itemisation : exemple de la réorganisation d'E-HAP en items ..... 235

**Figure 39** : Illustration de la constitution d'un item et de leur projection ..... 236

**Figure 40** : Illustration des phases permettant l'identification des GSS ..... 238

**Figure 41** : Analyse des réseaux de corrélations – détermination d'élément(s) irréductible(s)..... 240



#### Annexe 4

<b>Figure 42</b> : Interface RStudio® .....	242
<b>Figure 43</b> : Compilation et lancement de l'analyse SGA .....	243
<b>Figure 44</b> : Graphique d'aide à l'utilisateur pour le choix de la tolérance et du degré d'homogénéité .....	245
<b>Figure 45</b> : Graphique d'aide à l'utilisateur pour le choix du seuil de corrélation .....	246
<b>Figure 46</b> : Dossiers contenant les résultats de l'analyse SGA .....	247
<b>Figure 47</b> : Fichier bilan résumant les étapes et les choix effectués durant SGA.....	248
<b>Figure 48</b> : Graphiques de description des evenness .....	249
<b>Figure 49</b> : Matrice de corrélations et analyse des réseaux .....	249
<b>Figure 50</b> : Messages d'erreur et d'avertissement .....	250

## LISTE DES EQUATIONS

### Partie 1

<b>Équation 1</b> : Formule du BaP <sub>eq</sub> .....	54
<b>Équation 2</b> : Formule du BaP <sub>teq6</sub> .....	54
<b>Équation 3</b> : Formule du BaP <sub>meq2</sub> .....	54

### Partie 2

<b>Équation 4</b> : Degré de confiance de l'estimation des risques.....	121
<b>Équation 5</b> : Calcul d'un indicateur unique – Modèle moyen pondéré.....	126
<b>Équation 6</b> : Calcul des poids – modèle de Winkler .....	126
<b>Équation 7</b> : Barycentre des rangs .....	126
<b>Équation 8</b> : Moyenne géométrique des rangs .....	126
<b>Équation 9</b> : Calcul des poids – variante du modèle de Winkler .....	127

### Partie 3

<b>Équation 10</b> : Evenness.....	162
<b>Équation 11</b> : Entropie de Shannon .....	162
<b>Équation 12</b> : Calcul de l'écart-type géométrique d'un mélange.....	163

### Annexe 3

<b>Équation 13</b> : Vecteur de distribution .....	235
<b>Équation 14</b> : Degré d'homogénéité d'un groupe .....	237
<b>Équation 15</b> : Ecart global entre la distribution $\alpha$ – item et le barycentre du groupe.....	237
<b>Équation 16</b> : Barycentre de la distribution des items.....	237
<b>Équation 17</b> : Vecteur $A_i$ .....	238
<b>Équation 18</b> : Distribution lognormale multivariée corrélée .....	239



# GLOSSAIRE

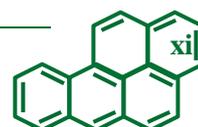
<b>Antagonisme</b>	Correspond à la diminution/inhibition de l'effet d'un composé exercé par un ou plusieurs autres composés.
<b>Attribut</b>	Caractéristique (propriété, relation) d'une entité (ex. : la couleur d'un véhicule automobile). Les attributs peuvent être perçus comme les variables explicatives. Un attribut peut être multiple.
<b>Base de données</b>	Ensemble, collection de données. Il en existe des non-informatiques (ex. : un annuaire téléphonique) et des informatiques, qui sont généralement organisées sous forme d'un ou plusieurs tableaux.
<b>Biomarqueur</b>	Indicateur utilisé pour réaliser la surveillance biologique.
<b>BMD</b>	Dose/concentration (limite inférieure de l'intervalle de confiance) correspondant à une augmentation de la fréquence ou de la sévérité particulière d'un effet par rapport aux sujets non exposés. Généralement l'augmentation de réponse est fixée à 1, 5 ou 10%.
<b>Chimio-marqueur</b>	HAP caractérisant la multi-exposition atmosphérique.
<b>Cancer slope factor</b>	Limite supérieure de la probabilité qu'a un individu de développer un cancer s'il est exposé durant toute sa vie à une unité de concentration d'un agent cancérigène. L'unité de cet indicateur est exprimée en proportion d'individus divisée par la quantité journalière inhalée (mg/kg/j).
<b>Danger</b>	Effet sanitaire néfaste sur la santé provoqué par la propriété intrinsèque d'un agent de nature chimique, biologique ou physique.
<b>Degré d'homogénéité</b>	Mesure la similarité entre les unités de travail au sein d'un groupe.
<b>Déterminant exposition</b>	Élément qui fournit des informations concernant les facteurs qui influencent les niveaux d'exposition.
<b>Donnée</b>	Peut correspondre à un chiffre, une date ou des chaînes de caractères.
<b>Données manquantes</b>	Valeurs qui ne sont pas disponibles et qui auraient été indispensables pour l'analyse si elles avaient été observées.
<b>Effet aigu</b>	Effet indésirable lié à une exposition courte à des doses élevées de polluant. En général leur apparition est immédiate et cesse quand il n'y a plus d'exposition.
<b>Effet chronique</b>	Effet susceptible d'apparaître suite à une exposition prolongée à des doses faibles de polluants. Un temps de latence, pouvant atteindre plusieurs décennies, est nécessaire avant la survenue de l'effet néfaste.
<b>Effet critique</b>	Premier effet nocif, jugé pertinent, survenant chez l'homme lors de l'augmentation de la dose.
<b>Effet local</b>	Effet touchant les tissus qui sont directement en contact avec l'agent dangereux.
<b>Effet systémique</b>	Lorsque l'agent pénètre dans l'organisme et exerce un effet sur un ou plusieurs organes distants du point de contact.
<b>Effet toxique à seuil</b>	Effet qui se déclenche à partir d'une dose minimale d'un agent dangereux pour une durée d'exposition donnée. La gravité de l'effet est proportionnelle à la dose qui est entrée dans l'organisme. En-dessous de la dose minimale, il est considéré que l'effet ne surviendra pas.
<b>Effet toxique sans seuil</b>	Effet qui survient quelle que soit la dose reçue, même infime. Ici, la gravité de l'effet n'est pas proportionnelle à la dose contrairement à la probabilité de survenue de l'effet qui elle augmente avec la dose et la durée d'exposition.
<b>Entité</b>	Correspond à l'objet, au sujet pour lequel une base de donnée est créée et utilisée (ex. : véhicules automobiles, concentration). L'entité peut être vue comme la variable à expliquer. Une entité peut être multiple.
<b>Enregistrement</b>	Correspond à une ligne du tableau de la base de données et contient les données de chacune des variables étudiées. Un enregistrement est toujours unique.
<b>Evenness</b>	Renseigne sur le profil de distribution de la proportion relative de chaque HAP au sein d'une phase. Lorsqu'il est proche de 0 cela signifie que tous les HAP au sein d'une phase sont présents en proportion relative similaire alors qu'un evenness proche de 1 signifie qu'un HAP est présent en plus grande proportion relative.



<b>Excès de risque collectif</b>	Excès de cas de l'effet délétère (ex. : cancer) attendus dans la population exposée. L'excès de risque collectif se calcule en multipliant l'excès de risque individuel au nombre total de personnes exposées.
<b>Excès de risque individuel</b>	Probabilité additionnelle (qui vient s'ajouter au risque de base non lié à cette exposition) de survenue de l'effet toxique pour des personnes exposées pendant la vie entière à l'agent dangereux. L'excès de risque individuel se calcule en multipliant l'excès de risque unitaire par l'exposition (concentration/dose).
<b>Excès de risque unitaire</b>	Probabilité additionnelle de survenue d'un effet toxique sans seuil pour une exposition vie entière à une unité d'exposition. Une seule unité suffit à déclencher l'effet, dont la probabilité augmente avec la dose d'exposition.
<b>Exposition</b>	Dose ou concentration de l'agent dangereux dans le(s) milieu(x) avec lequel(s) l'homme est en contact.
<b>Facteurs d'équivalence toxique</b>	Permettent d'estimer la toxicité relative d'un mélange en utilisant des tables d'équivalence de toxicité pour différents congénères en prenant comme référence le plus toxique.
<b>Fonction d'exposition</b>	Correspond aux caractéristiques d'un mélange d'HAP – concentrations des différents HAP individuels.
<b>Groupe de fonction d'exposition similaire</b>	Groupe composé d'unité de travail ayant des fonctions d'exposition similaires. Contrairement aux groupes homogènes d'exposition, ces groupes sont construits à partir de 16 HAP.
<b>Groupe de niveau</b>	Groupe d'exposition contenu dans la base Exporisq-HAP suivant trois niveaux de description croissante. Les groupes de niveau 1, les moins précis, correspondent à des secteurs industriels ou à des sources d'exposition (ex. : production de silicium, émission de gaz d'échappement de moteur). Les groupes de niveau 2, de précision intermédiaire, rassemblent à la fois des procédés, des localisations et des postes de travail (ex. : production d'anode pré-cuite, travail en tunnel). Les groupes de niveau 3, les plus précis, correspondent à des activités/tâches professionnelles telles que le chargement de matière première, les mécaniciens.
<b>Groupe homogène d'exposition</b>	Groupes de travailleurs effectuant la/les même(s) tâche(s) et étant ainsi supposés exposés de manières similaires. Ils sont établis pour un seul polluant (ex. : un HAP individuel comme le benzo[a]pyrène). Un groupe d'exposition est considéré comme groupe homogène d'exposition si l'écart-type géométrique des concentrations du polluant étudié est inférieur ou égal à 3.
<b>Limite de détection</b>	Concentration minimale d'un analyte qui peut être distinguée du bruit de fond.
<b>Limite de quantification</b>	Concentration minimale d'un composé à analyser dans un échantillon qui puisse être quantifiée avec une précision et une exactitude acceptables dans des conditions expérimentales indiquées.
<b>LO(A)EL</b>	Dose minimale entraînant un effet nocif.
<b>Métrologie atmosphérique</b>	Consiste à mesurer la concentration d'un agent dangereux dans un milieu donné (métrologie d'ambiance) ou au plus proche d'un individu (métrologie individuelle).
<b>Minimum risk level</b>	Quantité minimale pour que l'effet toxique à seuil se déclenche. Les personnes exposées sont en théorie hors de danger en-dessous de ce seuil.
<b>Modélisation</b>	Utilisation de modèles/fonctions mathématiques pour estimer les phénomènes de transfert d'un polluant depuis un milieu vers un autre média (ex. : air, eau, sol), pour prédire l'évolution temporelle des teneurs en agent dangereux ou encore pour estimer les concentrations/doses moyennes journalières auxquelles un individu peut être exposé.
<b>NO(A)EL</b>	Dose maximale ne déclenchant pas d'effet délétère.
<b>Ratio de danger</b>	Rapport entre l'exposition estimée (concentration/dose) de la population et du MRL. Si ce rapport est strictement inférieur à 1, alors la population est considérée hors de danger, tandis que si ce rapport est égal ou supérieur à 1 alors le déclenchement de l'effet délétère est possible.
<b>Relation dose-effet</b>	Renseigne, en fonction de l'exposition, sur la gravité ou la nature d'un effet néfaste.
<b>Relation dose-réponse</b>	Fournit la fréquence d'apparition d'un effet en fonction de l'exposition.
<b>Résolution</b>	Finesse à laquelle une entité, un attribut est étudié(e). Parmi les résolutions



<b>Risque</b>	communément utilisées il est possible de citer les échelles spatiales et temporelles.
<b>Seuil de tolérance</b>	Probabilité associée à un danger en fonction de l'exposition de l'individu.
<b>Synergie additive</b>	Différence maximale au-dessous de laquelle des éléments analogues de deux distributions d'unités de travail sont considérés comme différents.
<b>Synergie potentielle</b>	La synergie est dite additive lorsque l'effet toxique résultant de l'association de plusieurs composés est égal à la somme de l'effet de chacun des composés pris séparément.
<b>Thésaurus</b>	La synergie est dite potentielle lorsque l'association de plusieurs composés entraîne un effet supérieur à leur somme.
<b>Toxicocinétique</b>	Système de classification permettant d'intégrer l'ensemble des connaissances d'un domaine particulier.
<b>Toxicodynamique</b>	Devenir d'un toxique dans l'organisme.
<b>Transposition</b>	Mécanisme d'interaction entre une cible (molécule, cellule) et un toxique.
<b>Unité de travail</b>	Estimation utilisant des données générales (ex. : enquêtes nationales) ou relevées à un endroit différent que celui étudié.
<b>Valeur limite d'exposition professionnelle</b>	Niveau de description minimale du contexte professionnel dans un groupe de niveau 1 (secteur/source) et qui est constitué au minimum de six prélèvements. Suivant le nombre de prélèvements une unité de travail peut représenter soit un groupe de niveau 1, soit un groupe de niveau 2 (ex. : poste de travail au sein d'un secteur) ou encore un groupe de niveau 3 (ex. : une activité professionnelle d'un poste de travail au sein d'un secteur).
<b>Valeur limite d'exposition professionnelle contraignante</b>	Valeur à ne pas dépasser pour que le travailleur ne soit pas en danger.
<b>Valeur limite d'exposition professionnelle indicative</b>	Valeur fixée par décret en Conseil d'Etat qui ne doit en aucun cas être dépassée. Son dépassement constitue une infraction sanctionnable par la justice.
<b>Valeur plafond</b>	Valeur fixée par arrêté qui constitue un objectif à atteindre en matière de prévention.
	Concentration atmosphérique ne devant jamais être dépassée à n'importe quel moment de la journée et permettant ainsi de limiter les pics d'exposition.



# SOMMAIRE

Remerciements.....	i
Abréviations.....	iii
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures.....	vii
Liste des équations.....	viii
Glossaire.....	ix
Aide à la lecture du manuscrit.....	xv

## Partie 1 – Introduction générale ..... 1

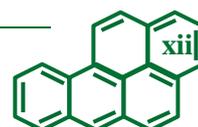
### Chapitre I – Evaluation des risques sanitaires ..... 3

1. Etape 1 : Identification et caractérisation des dangers.....	5
2. Etape 2 : Définition des relations dose-réponse et dose-effet.....	9
2.1 Effets toxiques déterministes (à seuil).....	9
2.2 Effets toxiques stochastiques (sans seuil).....	10
3. Etape 3 : Estimation des expositions.....	11
3.1 Groupe homogène d'exposition en hygiène industrielle.....	12
3.1.1 Construction des GHE.....	12
3.1.2 Stratégie de prélèvement.....	13
3.2 Surveillance atmosphérique des expositions professionnelles.....	13
3.3 Surveillance biologique des expositions.....	13
3.4 Bases de données.....	14
3.5 Caractérisation des expositions.....	21
4. Etape 4 : Caractérisation des risques sanitaires.....	22
4.1 Effets toxiques à seuil.....	22
4.2 Effets toxiques sans seuil.....	22
4.3 Interprétation des résultats au niveau professionnel.....	24
5. Conclusion.....	26

### Chapitre II – ERS appliquée aux HAP..... 28

1. Etape 1 : Identification et caractérisation des dangers.....	28
1.1 HAP : polluants organiques ubiquitaires.....	28
1.2 Sources d'exposition.....	28
1.3 Voies d'absorption.....	29
1.4 Devenir dans l'organisme.....	29
1.5 Effets des HAP sur la santé.....	29
1.5.1 Effets aigus.....	29
1.5.2 Effets chroniques.....	30
1.6 Classification.....	32
2. Etape 2 : Définition des relations dose-réponse.....	35
3. Etape 3 : Estimation des expositions.....	36
3.1 Surveillance.....	36
3.2 Niveau d'exposition.....	37
3.3 Bases de données.....	42
3.4 Caractérisation des sources.....	46
3.4.1 Ratios diagnostiques.....	46
3.4.2 Autres méthodes.....	47
4. Etape 4 : Caractérisation des risques sanitaires.....	50
4.1 Valeurs limites d'exposition.....	50
4.2 Quid des mélanges d'HAP.....	51
4.3 Quoi prendre pour caractériser les risques ?.....	52
4.3.1 HAP individuel.....	52
4.3.2 BaP <sub>eq</sub> .....	52
4.3.3 $\sum$ HAP <sub>tot</sub> .....	54
5. Conclusion.....	54

### Chapitre III – Objectifs du travail de thèse ..... 56



**Partie 2 – Le paysage industriel français aux HAP : approche HAP par HAP ..... 61**

**Chapitre IV – Structure de la base Exporisq-HAP ..... 64**

- 1. Contexte ..... 64
- 2. Objectifs d'Exporisq-HAP ..... 64
- 3. Construction d'une base de données d'exposition aux HAP ..... 65
  - 3.1 Conception d'E-HAP ..... 65
    - 3.1.1 Création du réseau régional ..... 65
    - 3.1.2 Structure de la base ..... 66
  - 3.2 Collecte d'information et implémentation des données dans E-HAP ..... 67
    - 3.2.1 Collecte de données ..... 67
    - 3.2.2 Contenu de la base ..... 67
  - 3.3 Approche heuristique ..... 68
  - 3.4 Homogénéité des groupes d'exposition ..... 68
  - 3.5 Article 1 : An approach for constructing a database of similar exposure groups: case of polycyclic aromatic hydrocarbons in occupational setting – E-HAP database ..... 70
  - 3.6 Dispersion des concentrations d'HAP au sein des groupes d'exposition ..... 85
- 4. Expansion d'E-HAP ..... 90

**Chapitre V – Description du paysage industriel français ..... 93**

- 1. Description du contenu d'E-HAP ..... 93
- 2. Description des niveaux d'exposition d'E-HAP ..... 94
  - 2.1 Article 2 : Exporisq-HAP database: Overview of occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons mixtures in French industry, 1995-2014 ..... 95
  - 2.2 Fiche d'identité des groupes de niveau 1 ..... 108
  - 2.3 Facteurs potentiels influençant les niveaux de concentration ..... 110
  - 2.4 Comparaison des niveaux de BaP avec la littérature ..... 111
  - 2.5 Evolution temporelle des niveaux de concentration atmosphérique des HAP ..... 112
- 3. Description de la composition chimique des mélanges d'HAP ..... 115

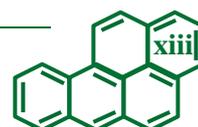
**Chapitre VI – Estimation des risques d'effets toxiques ..... 119**

- 1. Groupes d'exposition avec trois à cinq prélèvements ..... 119
- 2. Groupes d'exposition avec au moins six prélèvements ..... 121
  - 2.1 Ratio de danger ..... 122
  - 2.2 Probabilité de dépassement de la valeur limite recommandée pour le BaP ..... 124
  - 2.3 Probabilité d'occurrence d'un effet toxique sans seuil ..... 125
    - 2.3.1 Construction d'un indicateur de risque unique ..... 126
    - 2.3.2 Probabilités de survenue d'un effet toxique sans seuil à l'aide de l'IR unique ..... 130
- 3. Discussion ..... 133

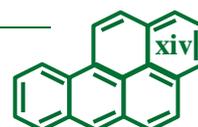
**Partie 3 – Le paysage industriel français aux HAP : approche par mélange ..... 137**

**Chapitre VII – Réalisation de l'étape 3 de l'ERS des mélanges ..... 140**

- 1. Contexte ..... 140
- 2. Phase 1 : organisation du paysage industriel en unité de travail ..... 141
- 3. Phase 2 : construction des matrices contexte professionnel – fonction d'exposition ..... 142
- 4. Phase 3 : caractérisation et modélisation des fonctions d'exposition ..... 144
- 5. Article 3 : Modeling the exposure functions of atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons mixtures in occupational environments ..... 145
- 6. Résultats complémentaires ..... 161
  - 6.1 Composition des GFES ..... 161
  - 6.2 Homogénéité des GFES ..... 163
  - 6.3 Paysage industriel français aux HAP ..... 163
    - 6.3.1 Niveaux de concentration ..... 163
    - 6.3.2 Composition chimique des mélanges ..... 164
  - 6.4 Corrélations ..... 166
    - 6.4.1 Matrice de corrélations ..... 166
    - 6.4.2 Construction de marqueurs de la multi-exposition ..... 169



<b>Chapitre VIII – Estimation préliminaire des risques.....</b>	<b>172</b>
1. Ratio de danger .....	172
1.1 Risque de cancer du poumon .....	172
1.2 Risque de lésions nasales .....	172
2. Probabilité de dépassement de la valeur limite .....	173
3. Probabilité d'occurrence d'un effet toxique sans seuil.....	174
3.1 Risque de survenue d'adénomes et neuroblastes épithéliaux des voies nasales .....	174
3.2 Risque de survenue de cancer du poumon .....	174
4. Discussion .....	175
<b>Partie 4 – Conclusion générale et perspectives .....</b>	<b>179</b>
<b>1. Première barrière : manque de connaissances des expositions professionnelles aux mélanges d'HAP .....</b>	<b>183</b>
1.1 La base Exporisq-HAP.....	183
1.1.1 Construction de la base E-HAP.....	183
1.1.2 Codage de l'exposition et construction de GHE.....	183
1.1.3 Codage de l'exposition et thésaurus standardisé.....	184
1.2 Cartographie des expositions aux HAP .....	184
1.3 Les fonctions d'exposition et la multi-exposition aux HAP.....	185
<b>2. Seconde barrière : caractérisation de la composition chimique des mélanges d'HAP .....</b>	<b>186</b>
<b>3. Vers le franchissement de la troisième barrière : estimation difficile du risque de cancers en fonction des niveaux et de la composition des mélanges d'HAP .....</b>	<b>187</b>
<b>4. Enfin... ..</b>	<b>189</b>
Références.....	191
Valorisation des travaux.....	213
<b>Annexe .....</b>	<b>221</b>
<i>Annexe 1 : Comment créer une base de données ? .....</i>	<i>223</i>
<i>Annexe 2 : Supplément de l'article 3 .....</i>	<i>226</i>
<i>Annexe 3 : Approche généralisée pour identifier et caractériser des groupes de signaux similaires .....</i>	<i>233</i>
<i>Annexe 4 : Guide d'utilisation de SGA .....</i>	<i>241</i>



# AIDE A LA LECTURE DU MANUSCRIT

Ce manuscrit s'organise selon quatre grandes parties (Figure 1).

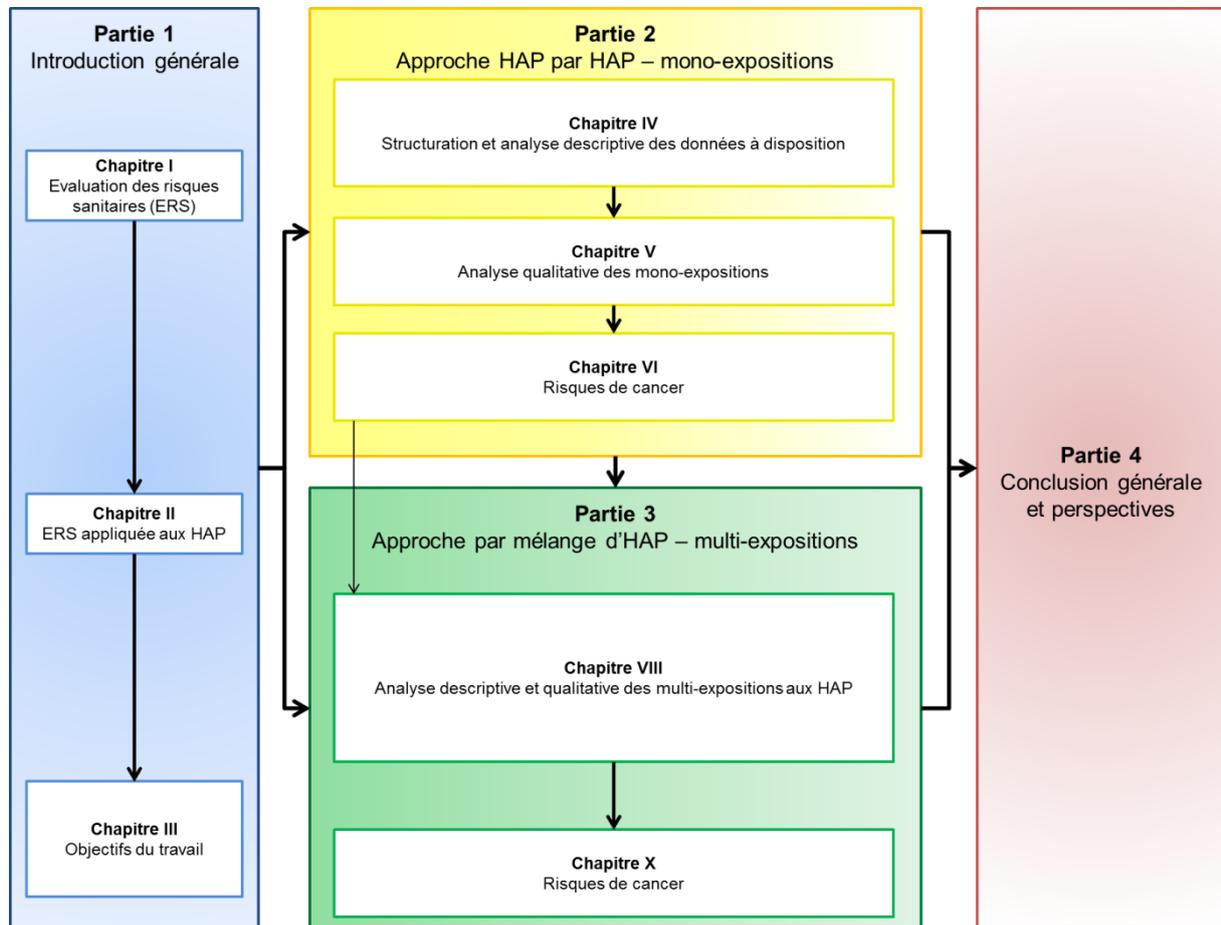
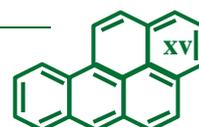


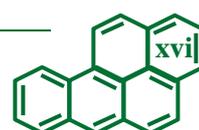
Figure 1 : Plan sommaire du manuscrit de thèse

- **Partie 1** : Introduction générale, découpée en trois chapitres (p 1 – 60)
  - *Chapitres I et II* : Présentation du contexte et état des connaissances (p 3 – 55)
  - *Chapitre III* : Objectifs du travail de thèse (p 56 – 60)
- **Partie 2** : Présentation d'une première approche pour traiter les objectifs, découpée en trois chapitres (p 61 – 136)
  - *Chapitre IV* : p 64 – 92
  - *Chapitre V* : p 93 – 118
  - *Chapitre VI* : p 119 – 136
- **Partie 3** : Présentation de la deuxième approche pour traiter les objectifs, découpée en deux chapitres (p 137 – 178)
  - *Chapitre VII* : p 140 – 171
  - *Chapitre VIII* : p 172 – 178
- **Partie 4** : Conclusion et perspectives du travail de thèse (p 179 – 190)

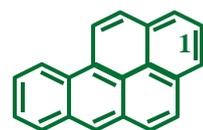
Les parties 2 et 3 présentent deux approches différentes et complémentaires pour traiter les objectifs de ce travail.

Pour faciliter et aider à la lecture, un résumé de chaque chapitre sera effectué et le rappel du plan détaillé du manuscrit sera donné en début de chaque partie (2 à 4).





# **PARTIE 1 – INTRODUCTION GENERALE**





## Chapitre I – Evaluation des risques sanitaires

De nos jours la pollution est omniprésente, que ce soit dans la vie de tous les jours ou au travail. La pollution de l'air extérieur a d'ailleurs été classée en 2013 dans le groupe des agents cancérigènes certain pour l'homme par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) [CIRC 2013]. Le lien entre un polluant et un effet sanitaire est difficile à exprimer avec certitude compte tenu de facteurs de risques nombreux, d'expositions généralement chroniques et du fait du temps de latence parfois très long entre l'exposition et la maladie. Par exemple, ce temps de latence est d'environ trente ans pour une exposition à l'asbestose et l'apparition d'un mésothéliome pleural. De plus, les niveaux de concentration des polluants sont supérieurs en environnement professionnel. Une multitude de métiers existe et en fonction de la profession et des activités professionnelles exercées par un travailleur, ce dernier peut être amené à être en contact avec des substances chimiques. Se pose alors les questions de savoir à quoi est exposé ce travailleur, et de manière générale un individu, et quelle est la probabilité de survenue d'une pathologie en fonction de son niveau d'exposition ? Pour pouvoir répondre, l'évaluation des risques sanitaires (ERS) peut être utilisée.

L'ERS a été développée durant les années 80 aux Etats-Unis par l'Académie des Sciences [NRC 1983] et l'agence de protection de l'environnement (US EPA) [Krewsky 1987]. L'ERS repose sur une méthodologie standardisée visant à établir les effets sur la santé humaine dus à une exposition à des situations ou des agents dangereux à l'aide de connaissances scientifiques [INERIS 2003, INRS 2005]. L'Union Européenne (UE) préconise d'utiliser cette approche pour évaluer l'impact sanitaire (obligation légale) d'une installation susceptible d'avoir des conséquences dommageables sur l'environnement et la santé humaine. De manière conventionnelle, l'ERS se déroule en quatre grandes étapes [INERIS 2003] comme présentée sur la Figure 2. L'ordre des étapes et la dénomination des étapes peuvent varier selon l'époque, les organismes et les pays [Ledrans 2008]. Chacune des étapes doit être accomplie avec transparence (explication des hypothèses émises et des critères de sélection des données) et cohérence des méthodes utilisées et choix réalisés (prise en compte de toutes les sources d'exposition et de tous les effets néfastes). Ces deux principes sont essentiels pour que d'autres personnes puissent vérifier ou réfuter les résultats. L'utilisation de l'ERS permet d'établir les stratégies et les mesures de management des risques. Le management du risque, qui fait suite à l'ERS, ne sera pas abordé dans ce manuscrit de thèse mais est représenté à titre indicatif sur la Figure 2. Le schéma présenté sur cette figure peut être vu comme un processus d'amélioration continue, où une fois que l'ERS a été accomplie et que des mesures ont été mises en place, l'ERS est de nouveau effectuée, afin de tenir compte d'éventuelles nouvelles informations scientifiques et afin d'évaluer l'efficacité des mesures instaurées. Ce schéma montre que l'ERS fait partie intégrante du cadre général de la gouvernance des risques, montre comment l'ERS éclaire la décision en matière de gestion des risques et illustre la nécessité de rigueur de la démarche scientifique de l'ERS.



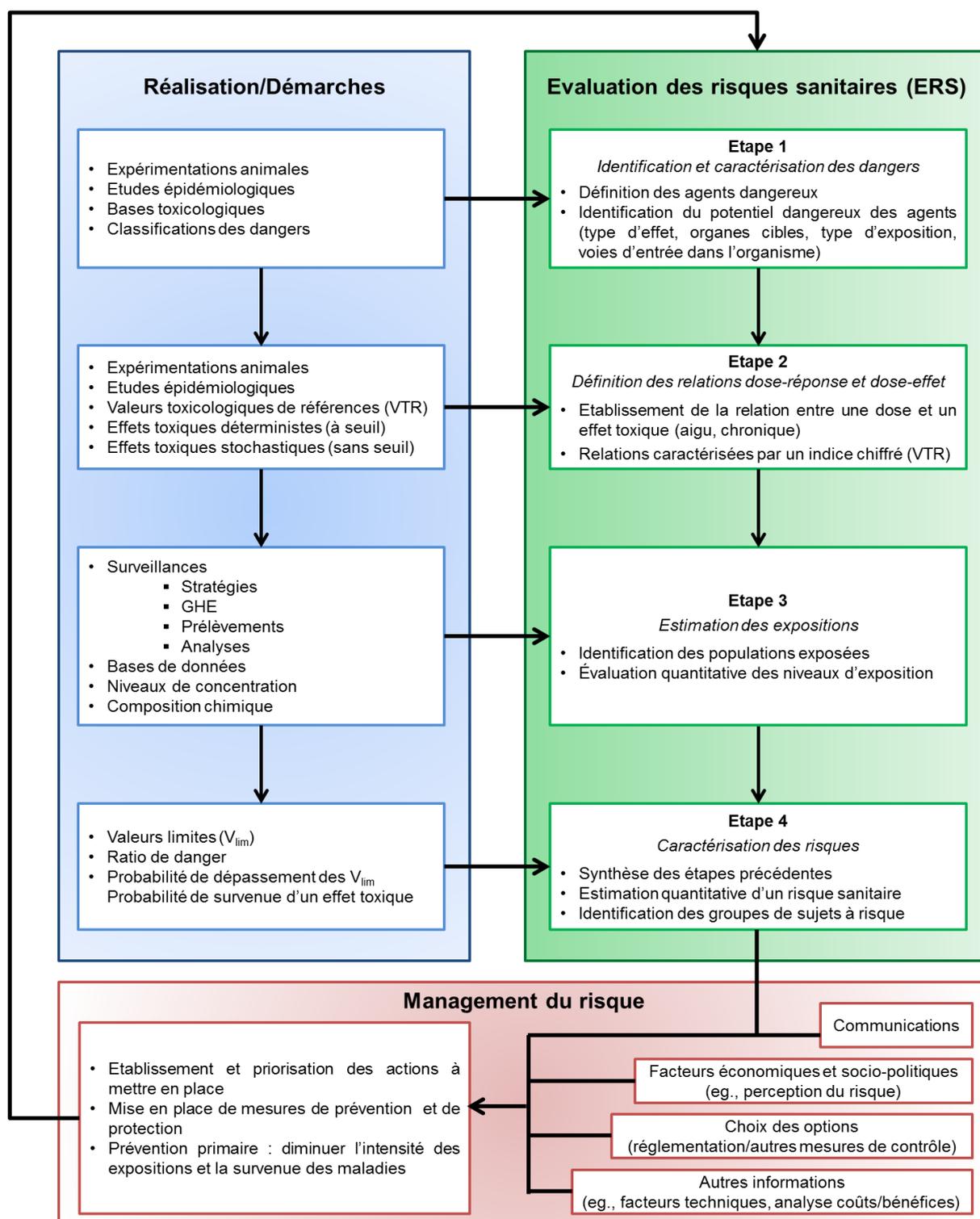
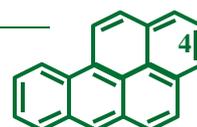


Figure 2 : Les quatre étapes de l'évaluation des risques sanitaires



## 1. Etape 1 : Identification et caractérisation des dangers

Un **danger** correspond à un effet sanitaire néfaste sur la santé provoqué par la propriété intrinsèque d'un agent de nature chimique, biologique ou physique. Les malformations, les mutations génétiques, les tumeurs, les irritations ou encore les troubles du comportement, sont des exemples de dangers. Le **risque** est la probabilité associée à un danger en fonction de l'exposition de l'individu.

En fonction de l'intensité et de la durée d'exposition, deux types d'effets néfastes peuvent être distingués : les effets aigus et les effets chroniques.

Un **effet aigu** correspond à un effet indésirable lié à une exposition courte à des doses élevées de polluant. En général leur apparition est immédiate et cesse quand il n'y a plus d'exposition. La toux, les troubles neurologiques, les nausées et vomissements en sont des exemples.

Un **effet chronique** est susceptible d'apparaître suite à une exposition prolongée à des doses faibles de polluants. Un temps de latence, pouvant atteindre plusieurs décennies, est nécessaire avant la survenue de l'effet néfaste. L'asthme, les troubles de l'immunité ou les cancers peuvent être cités comme exemples d'effets chroniques.

La porte d'entrée dans l'organisme peut permettre d'identifier l'organe cible et la nature du danger.

Les **effets** peuvent être **locaux** (ex. : eczéma, cancer cutané) dans le cas où ils touchent les tissus qui sont directement en contact avec l'agent dangereux ou **systémiques** lorsque l'agent pénètre dans l'organisme et exerce un effet sur un ou plusieurs organes distants du point de contact.

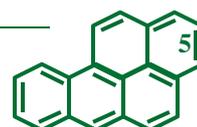
Enfin, il est important de faire la distinction entre les effets toxiques à seuil et les effets toxiques sans seuil. Ces distinctions s'appuient sur des hypothèses de mécanismes d'actions différents.

Un **effet toxique à seuil ou déterministe** se réfère à un effet qui se déclenche à partir d'une dose minimale d'un agent dangereux pour une durée d'exposition donnée. La gravité de l'effet est proportionnelle à la dose qui est entrée dans l'organisme. En-dessous de la dose minimale, il est considéré que l'effet ne surviendra pas.

Un **effet toxique sans seuil ou stochastique** correspond à un effet qui survient quelle que soit la dose reçue, même infime. Ici, la gravité de l'effet n'est pas proportionnelle à la dose contrairement à la probabilité de survenue de l'effet qui elle augmente avec la dose et la durée d'exposition.

Après identification des agents dangereux, la caractérisation des dangers est effectuée à partir d'une revue de la littérature et permet la description des effets délétères sur l'organisme des agents d'intérêt. Cette description s'appuie sur les résultats d'études épidémiologiques, mettant en évidence une association entre un effet et une exposition à un toxique chez l'homme, et des études expérimentales menées sur des animaux. La revue de la littérature permet, pour une durée donnée, d'identifier les voies d'absorption, le devenir de la substance dans l'organisme, le type d'effet, les organes cibles, les modes d'action...

Les monographies et rapports de diverses agences (ANSES, CIRC, OMS, US EPA) ainsi que les bases de données toxicologiques (Tableau 1) constituent de précieuses sources d'information très utiles pour réaliser l'étape 1. Les bases toxicologiques (Tableau 1) contiennent des informations concernant le devenir et les effets d'un toxique dans l'organisme et/ou l'environnement. Il en existe une soixantaine, dont la plupart est accessible librement. Très peu de données concernant les mélanges de substances, les agents toxiques ayant des effets sur la peau ou encore les substances récentes (e.g., nanoparticules) sont cependant disponibles, soulignant que des études supplémentaires (expérimentales chez l'animal, sur des cellules et/ou épidémiologiques chez l'homme) sont encore nécessaires pour combler les manques.



Enfin, les agents ayant des effets néfastes font l'objet de classification aussi bien chez l'homme que chez l'animal. Ces classifications sont basées sur le niveau de preuve des effets chez l'homme et/ou l'animal. Pour les toxiques possédant des effets cancérigènes, mutagènes et/ou reprotoxiques pour la santé, les classifications de l'UE, du CIRC et de l'US EPA sont parmi les plus utilisées.

**Classification US EPA :** A : Cancérigène pour l'homme, B : Probablement cancérigène pour l'homme, C : Peut-être cancérigène pour l'homme, D : Inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme, E : Probablement pas cancérigène pour l'homme.

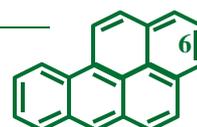
**Classification CIRC :** 1 : Cancérigène certain pour l'homme, 2A : Probablement cancérigène pour l'homme, 2B : Peut-être cancérigène pour l'homme, 3 : Inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme, 4 : Probablement pas cancérigène pour l'homme.

**Classification UE :**

- *Cancérigène* : 1A : Substances dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est avéré, 1B : Substances dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est supposé, 2 : Substances suspectées d'être cancérogènes pour l'homme.

- *Mutagène* : 1A : Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est avérée, 1B : Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est supposée, 2 : Substances préoccupantes du fait qu'elles pourraient induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains.

- *Reprotoxique* : 1A : Substances dont la toxicité pour la reproduction humaine est avérée, 1B : Substances présumées toxiques pour la reproduction humaine, 2 : Substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine.



## Chapitre I – Évaluation des risques sanitaires

**Tableau 1 : Principales bases de données toxicologiques**

Nom	Echelle	Type de base	Nombre de données	Sujet d'intérêt	Provenance des données		Référence
					Etudes	Littérature	
<i>ATSDR</i>	US	Toxicologique	> 184	Produits chimiques		X	[ATSDR 2016]
<i>ATSDR-HazDat</i>	US	Toxicologique	NR	Produits chimiques		X	[Laamanen 2008]
<i>BfR</i>	UE	Toxicologique	1 800	Produits chimiques		X	[Gerner 2004]
<i>ChEBI</i>	Int	Toxicologique	46 500	Produits chimiques		X	[Swainston 2016]
<i>ChEMBL</i>	Int	Toxicologique	1 463 270	Produits chimiques		X	[Lounkine 2012]
<i>Ciblex</i>	France	Toxicologique	NR	Paramètres d'exposition	X		[Tardy 2013]
<i>CPCPdb</i>	US	Toxicologique	210	Composés		X	[Goldsmith 2014]
<i>CPID</i>	US	Toxicologique	NR	NR		X	[Goldsmith 2014]
<i>CSI</i>	US	Toxicologique	NR	Produits chimiques		X	[Laamanen 2008]
<i>DSSTox</i>	US	Toxicologique	NR	Produits chimiques		X	[Fiodorova 2010, Richard 2002, Richard 2008, Wexler 2016]
<i>E-SovTox</i>	Russie	Toxicologique	> 600	Produits chimiques		X	[Sihtmae 2010]
<i>EDETOX</i>	UE	Toxicologique + Modèle	> 100	Substances		X	[Williams 2004]
<i>EFDB</i>	Int	Toxicologique	NR	Devenir produit chimique		X	[Syracuse Research Corporation 2016]
<i>eNanoMapper</i>	UE	Toxicologique + Modèle	NR	Nanomatériaux		X	[Jeliazkova 2015]
<i>Exposure Factors Sourcebook for European Population</i>	UE	Toxicologique	NR	Facteurs d'exposition		X	[Tardy 2013]
<i>ExpoFacts</i>	UE	Toxicologique	35 644 mesures	Facteurs d'exposition		X	[Phillips 2014]
<i>EXTOXNET</i>	US	Toxicologique	NR	Produits chimiques		X	[Laamanen 2008]
<i>FDA/TERIS</i>	Int	Toxicologique + Modèle	293	Produits chimiques		X	[Arena 2004, Sussman 2003]
<i>Furetox</i>	France	Toxicologique	> 200 000	Substances		X	[InVS 2016]
<i>GAP</i>	Int	Toxicologique	41	Composés		X	[Tice 1996]
<i>GESTIS</i>	Allemagne	Toxicologique	8 000	Substances	X		[Breuer 2010, Laamanen 2008]
<i>HESS</i>	Int	Toxicologique	503	Produits chimiques		X	[Pizzo 2015]
<i>HPVIS</i>	US	Toxicologique	NR	Produits chimiques		X	[Laamanen 2008]
<i>HSDB</i>	US	Toxicologique	5 600	Produits chimiques		X	[Laamanen 2008, Wexler 2016]
<i>HSIS</i>	Australie	Toxicologique	NR	Produits chimiques		X	[Laamanen 2008]
<i>International Toxicity Estimates for Risk Database</i>	Int	Toxicologique	NR	Produits chimiques		X	[Laamanen 2008]
<i>IPCS INCHEM</i>	Int	Toxicologique	NR	Produits chimiques		X	[Laamanen 2008]
<i>IRIS</i>	US	Toxicologique	NR	Produits chimiques		X	[Laamanen 2008]
<i>LEARN</i>	US	Toxicologique + Modèle	78	HAP	X		[Richard 1990]
<i>MATline</i>	Italie	Toxicologique	602	Substances		X	[Falcone 2013, Gilardi 2008]
<i>MENTOR</i>	US	Modèle	NR	Mélanges		X	[Georgopoulos 2006a]
<i>Metabase</i>	UK	Métabolisme + Toxicologique	3 438	Composés		X	[Mak 2015]

Int : Internationale, NR : Non renseigné, UE : Union Européenne, UK : Royaume-Uni, US : Etats-Unis



## Chapitre I – Évaluation des risques sanitaires

**Tableau 1 (suite)**

Nom	Echelle	Type de base	Nombre de données	Sujet d'intérêt	Provenance des données		Référence
					Etudes	Littérature	
<i>MIXIE</i>	Canada	Toxicologique + Modèle	NR	700 produits chimiques et mélanges		X	[Laitinen 2012]
<i>MIXTOX</i>	US	Toxicologique + Modèle	NR	Produits chimiques, mélanges		X	[Monosson 2005]
<i>MSDS Database</i>	Canada	Toxicologique	NR	Fiches de données de sécurité		X	[Laamanen 2008]
<i>NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards</i>	US	Toxicologique	NR	Produits chimiques		X	[Laamanen 2008]
<i>NR</i>	NR	Toxicologique	534 mesures	38 substances		X	[Gorman Ng 2012]
<i>NR</i>	Japon	Toxicologique	4 224	Produits chimiques		X	[Sawatari 2001]
<i>NR</i>	Canada	Toxicologique	668	Substances chimiques		X	[Vyskocil 2004]
<i>NSCaT</i>	US	Toxicologique	NR	Nanomatériaux		X	[Syracuse Research Corporation 2016]
<i>OEHHA</i>	US	Toxicologique	NR	Substances		X	[OEHHA 2016]
<i>PAN</i>	US	Toxicologique	NR	Pesticides		X	[Laamanen 2008]
<i>PANDORA</i>	Int	Toxicologique + Modèle	5 406 mesures	> 6 polluants		X	[Abadie 2011]
<i>Physprop</i>	Int	Toxicologique	> 41 000	Substances chimiques		X	[Syracuse Research Corporation 2016]
<i>REACH</i>	UE	Toxicologique + Modèle	816 048 études	9 801 substances	X	X	[Luechtefeld 2016]
<i>RepDose</i>	Allemagne	Toxicologique	364 polluants	Facteurs d'extrapolation		X	[Bitsch 2006, Schröder 2016]
<i>RTECS</i>	Int	Toxicologique	NR	Produits chimiques		X	[Dassault Systèmes Biova 2016]
<i>SANSS</i>	US	Toxicologique	110 776	Composés (ex. : 223 HAP)	X		[Milne 1978, Richard 1990]
<i>Scorecard</i>	US	Toxicologique	NR	Produits chimiques		X	[Laamanen 2008]
<i>SEMS</i>	US	Toxicologique + Modèle	NR	Produits chimiques, Mélanges		X	[Monosson 2005]
<i>SIDS</i>	Int	Toxicologique	NR	Produits chimiques		X	[Laamanen 2008]
<i>SOLV-DB</i>	US	Toxicologique	NR	Produits chimiques		X	[Laamanen 2008]
<i>TERA</i>	US	Toxicologique	> 680	Produits chimiques		X	[Wullenweber 2008]
<i>TEST</i>	US	Toxicologique + Modèle	106	HAP	X		[Richard 1990]
<i>TEXAS</i>	France	Modèle	19 000	26 Produits chimiques	X		[Clerc 2015]
<i>The chemical database</i>	US	Toxicologique	NR	Produits chimiques		X	[Laamanen 2008]
<i>TOXNET</i>	US	Toxicologique	400 000	Produits chimiques		X	[Laamanen 2008, Wexler 2016]
<i>TRI-CHIPS</i>	Int	Toxicologique	NR	Produits chimiques		X	[Syracuse Research Corporation 2016]
<i>TSCATS</i>	US	Toxicologique	100 000 études	> 8 500 substances	X	X	[Syracuse Research Corporation 2016]
<i>Uppercut</i>	Int	Toxicologique + Modèle + Valeurs limites	NR	1 686 substances		X	[Gorman Ng 2015]
<i>USEtox</i>	NR	Toxicologique + Modèle	3 073	Substances		X	[Marvuglia 2015]
<i>VALIDATE</i>	US	Toxicologique + Modèle	24	HAP	X		[Richard 1990]

Int : Internationale, NR : Non renseigné, UE : Union Européenne, UK : Royaume-Uni, US : Etats-Unis



## 2. Etape 2 : Définition des relations dose-réponse et dose-effet

Cette étape a pour objectif d'estimer la relation quantitative entre une dose (niveau d'exposition) et un effet indésirable [ANSES 2015, Bonvallot 2002].

La **relation dose-effet** renseigne, en fonction de l'exposition, sur la gravité ou la nature d'un effet néfaste alors que la **relation dose réponse** fournit la fréquence d'apparition d'un effet en fonction de l'exposition. C'est cette dernière relation qui est la plus couramment utilisée.

Cette relation dose-réponse est caractérisée par un indice chiffré appelé valeur toxicologique de référence (VTR). Le calcul des VTR dépend du mécanisme qui entre en jeu lors de l'apparition d'un effet toxique [ANSES 2015, Bonvallot 2002]. Ces valeurs sont spécifiques d'une voie d'absorption (inhalation, ingestion ou contact cutané), d'un temps d'exposition (aigu, subchronique ou chronique) ainsi que d'un effet critique (cancer du poumon, dermatite, etc.). Ainsi, pour un toxique donné, plusieurs VTR peuvent exister selon la voie d'absorption, la durée d'exposition et le type d'effet retenu. La synthèse des différentes VTR est donnée dans le Tableau 2.

L'**effet critique** est défini comme le premier effet nocif, jugé pertinent, survenant chez l'homme lors de l'augmentation de la dose.

### 2.1 Effets toxiques déterministes (à seuil)

La **VTR** pour des effets à seuils correspond à la quantité minimale pour que l'effet se déclenche et s'exprime sous la forme d'un **minimum risk level (MRL)** dont l'unité est identique à celle de l'exposition (ex. : mg/m<sup>3</sup> pour l'inhalation, mg/kg.j pour l'ingestion et le contact cutané). Les personnes exposées sont en théorie hors de danger en-dessous de ce seuil.

Les MRL sont établis à partir de données épidémiologiques chez l'homme et surtout de données issues d'expérimentations animales. Une méthode d'extrapolation basée sur l'utilisation du NO(A)EL ou du LO(A)EL est utilisée [ANSES 2015, Bonvallot 2002].

Le **LO(A)EL** est défini comme la dose minimale entraînant un effet nocif alors que le **NO(A)EL** correspond à la dose maximale ne déclenchant pas d'effet délétère.

Cette extrapolation s'effectue en divisant le NO(A)EL ou LO(A)EL par des facteurs dits de sécurité ou d'ajustement qui ont pour objectif de tenir compte des incertitudes engendrées par la transposition animal-homme (variabilités inter-espèces), la variabilité intra-espèce (différence entre individus), la fiabilité des données, la voie d'exposition [Schroder 2016], la durée de l'étude ainsi que d'éventuelles insuffisances méthodologiques de l'étude [ANSES 2015, Bonvallot 2002].

Une autre méthode permettant la construction des VTR à seuils consiste à utiliser les benchmark doses (BMD).

Une **BMD** se réfère à la dose/concentration (limite inférieure de l'intervalle de confiance) correspondant à une augmentation de la fréquence ou de la sévérité particulière d'un effet par rapport aux sujets non exposés. Généralement l'augmentation de réponse est fixée à 1, 5 ou 10%.

Contrairement à la précédente méthode, l'approche BMD ne cherche pas à extrapoler vers les faibles doses mais seulement à estimer une dose critique. La réponse (BMD) est très souvent calculée à partir de modèles utilisant des équations de régression (ex. : linéaire, quadratiques, polynômes) ou des distributions de probabilités (ex. : logistique, gamma, probit, Weibull). Parfois, des modèles mécanistiques sont utilisés (ex. : modèle multi-étapes linéarisé). Tout comme pour l'utilisation des NO(A)EL ou LO(A)EL, des facteurs d'incertitudes sont appliqués à la BMD.



L'approche BMD est de plus en plus utilisée car elle n'est pas sujette aux pertes d'informations puisqu'elle tient compte de l'intégralité de la relation dose-réponse contrairement aux autres approches et car elle a l'avantage de tenir compte de la variabilité des données du fait du calcul d'un intervalle de confiance [ANSES 2015, Bonvallot 2002].

### 2.2 Effets toxiques stochastiques (sans seuil)

La VTR pour des effets sans seuil désigne la probabilité additionnelle de survenue d'un effet toxique pour une exposition vie entière à une unité d'exposition. La VTR s'exprime sous la forme d'un **excès de risque unitaire (ERU)** dont l'unité correspond à l'inverse de celle de l'exposition. Une seule unité suffit à déclencher l'effet, dont la probabilité (fréquence) augmente avec la dose d'exposition.

L'ERU concerne à la fois des effets cancérogènes et non cancérogènes [ANSES 2015, Bonvallot 2002]. Dans le cas d'agents cancérogènes, la VTR peut également s'exprimer à l'aide d'un indice appelé cancer slope factor (CSF). L'utilisation des CSF est postérieure à celle des ERU. D'ailleurs, des CSF établis pour des expositions par inhalation n'existent que depuis très récemment.

Le **CSF** correspond à la limite supérieure de la probabilité qu'a un individu de développer un cancer s'il est exposé durant toute sa vie à une unité de concentration d'un agent cancérogène. L'unité de cet indicateur est exprimée en proportion d'individus divisée par la quantité journalière inhalée (mg/kg/j).

Les ERU et CSF sont établis soit à partir d'études expérimentales menées chez l'animal ou soit à partir de données épidémiologiques chez l'homme. Cependant les doses utilisées sont très largement supérieures à celle rencontrées dans l'environnement ou sur les lieux de travail et par conséquent une extrapolation vers les faibles doses est nécessaire. Cette extrapolation n'est pas une tâche aisée compte tenu notamment de la variabilité inter-espèces.

L'extrapolation est réalisée à l'aide de modèle mathématique statistique (ex. : Weibull, logit, probit) ou mécanistique tel que les modèles à coup, les modèles à étapes ou encore les modèles time-to-tumor [ANSES 2015, Bonvallot 2002]. Le modèle le plus fréquemment rencontré est le modèle multi-étapes linéarisé car en santé publique, c'est le modèle le plus conservatoire. Tous les modèles fournissent des courbes dose-réponse linéaires dans la région des faibles doses. La pente de la droite correspond à la VTR (ERU ou CSF).

L'inconvénient principal des modèles mathématiques est qu'il n'existe pas de critères permettant d'en choisir un plutôt qu'un autre et par conséquent les estimations obtenues peuvent être très différentes (jusqu'à plusieurs ordres de grandeur) d'un modèle à un autre. Lorsque plusieurs VTR existent, il est conseillé de privilégier celles basées sur des données humaines, les plus récentes et/ou celles établies pour les mêmes voies et durée d'exposition [ANSES 2015, Bonvallot 2002].

En ce qui concerne les mélanges de polluants chimiques, très peu de données sont actuellement disponibles. Ainsi, de nouvelles études (chez l'homme si possible) sont nécessaires pour répondre à ces manquements.

Les VTR sont élaborées par des agences ou des organismes tels que l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES) ou l'US EPA. De nombreuses bases de données toxicologiques (Tableau 1) fournissent les différentes VTR.

Tableau 2 : Définition des VTR

Valeurs	Effets	Durée d'exposition	Définition
MRL aiguë	A seuil	Quelques heures à quelques jours	Dose minimale nécessaire pour déclencher l'effet toxique. En dessous de ce seuil il n'y a en théorie pas de danger.
MRL subchronique	A seuil	Quelques jours à quelques mois	
MRL chronique	A seuil	Une à plusieurs années	
ERU	Sans seuil	Vie entière	Probabilité de survenue d'un effet toxique en cas d'exposition durant la vie entière à une unité d'une substance chimique. Une seule unité suffit à déclencher l'effet, dont la probabilité augmente avec la dose d'exposition.
CSF	Sans seuil	Vie entière	Estimation de la limite supérieure de la probabilité qu'a un individu de développer un cancer s'il est exposé durant toute sa vie à une unité de concentration d'un agent cancérigène. Une seule unité suffit à déclencher l'effet, dont la probabilité augmente avec la dose d'exposition.

CSF : cancer slope factor, ERU : excès de risque unitaire, MRL : minimum risk level, VTR : valeur toxicologique de référence.

### 3. Etape 3 : Estimation des expositions

L'ERS passe par la connaissance des dangers et par l'évaluation des expositions afin de définir le risque de survenue des pathologies.

L'**exposition** correspond à la dose ou concentration de l'agent dangereux dans le(s) milieu(x) avec lequel(s) l'homme est en contact.

L'étape 3 consiste dans un premier temps à identifier les populations exposées ainsi que les différentes voies d'absorption. Cette étape est ensuite réalisée à l'aide de la surveillance des expositions. Plusieurs types de surveillance existent. Il est possible de citer la surveillance des milieux qui s'intéresse à la qualité des sols, de l'eau, de l'air et des aliments ainsi que la surveillance de l'exposition des populations. Actuellement, la surveillance des milieux est bien développée et de nombreuses équipes de recherche s'y intéressent mais ceci ne permet pas de répondre à la question « Est-ce qu'un individu a un risque élevé de développer une maladie en lien avec son environnement ? ».

La surveillance de l'exposition des populations est classiquement réalisée à travers deux méthodes complémentaires : la surveillance atmosphérique et la surveillance biologique. La métrologie atmosphérique permet de mesurer la dose externe alors que la surveillance biologique permet de quantifier la dose interne et ainsi constater ce qui a réellement pénétré dans l'organisme.

La **métrologie** atmosphérique consiste à mesurer la concentration d'un agent dangereux dans un milieu donné (météologie d'ambiance) ou au plus proche d'un individu (météologie individuelle).

A l'échelle collective, la surveillance peut être également réalisée à partir de mesurage indirect. Celui-ci est le plus souvent utilisé en environnement général alors que la métrologie individuelle est la plus usitée au niveau professionnel. En effet, bien que les mesures directes soient plus précises, elles sont plus coûteuses et plus difficiles à mettre en place car elles nécessitent des appareils spéciaux, du personnel formé, une participation active des volontaires et des stratégies de prélèvements et d'analyses rigoureuses.

Les méthodes indirectes, bien que moins précises, sont plus faciles à mettre en œuvre. Pour estimer l'exposition individuelle à partir de ces méthodes, il est nécessaire de passer par des techniques de transposition et/ou de modélisation [INERIS 2003].

La **transposition** consiste en une estimation utilisant des données générales (ex. : enquêtes nationales) ou relevées à un endroit différent que celui étudié. La pertinence de la transposition doit toujours être discutée par l'évaluateur. Dans cette technique il est conseillé de privilégier des données qui soient les plus comparables possibles. Par exemple, si l'ERS est réalisée dans le département de l'Isère, il est préférable d'utiliser les résultats d'enquêtes françaises plutôt qu'états-uniennes.

La **modélisation** est l'utilisation de modèles/fonctions mathématiques pour estimer les phénomènes de transfert d'un polluant depuis un milieu vers un autre média (ex. : air, eau, sol), pour prédire l'évolution temporelle des teneurs en agent dangereux ou encore pour estimer les concentrations/doses moyennes journalières auxquelles un individu peut être exposé. Les modèles nécessitent des données concernant les conditions météorologiques, d'émission...

Différentes normes françaises et internationales précisent dans quelles conditions les prélèvements et les analyses doivent être réalisées. Suivant les polluants, les méthodes d'analyses et de prélèvements diffèrent.

En ce qui concerne les mesurages directs, pour des raisons pratiques, économiques et de temps, les expositions ne sont pas investiguées pour chaque individu mais plutôt pour un échantillon représentatif de personnes ayant préalablement été subdivisées en groupe homogène d'exposition (GHE), également appelé par certain groupe d'exposition homogène (GEH) ou groupe d'exposition similaire (GES).

Un **GHE** est défini comme un groupe de personnes le plus précis possible partageant des caractéristiques communes (ex. : âge, sexe, lieu de résidence) et étant supposées exposées de la même façon [Loomis 2004]. Au niveau **professionnel**, un **GHE** est défini comme un groupe d'individus effectuant la/les même(s) activité(s) et étant ainsi supposés exposés de manières similaires à un même polluant [Kromhout 1993, Rappaport 1993].

### 3.1 Groupe homogène d'exposition en hygiène industrielle

#### 3.1.1 Construction des GHE

Les GHE sont toujours définis par l'observation en se basant sur la profession, la localisation, les caractéristiques des postes et des activités de travail ainsi que sur les conditions environnementales [Burdorf 2003, Symanski 2006]. Avoir des GHE le plus précis possible est primordial afin d'obtenir une exposition la moins variable possible [Lippmann 1996]. En effet, avoir une variabilité importante des données au sein d'un groupe engendre de plus grandes erreurs (incertitudes) ce qui est préjudiciable pour estimer les risques de manière précise et proposer des axes d'améliorations en vue de faire diminuer les expositions. Il est ainsi important de vérifier que les GHE formés sont réellement homogènes. Plusieurs méthodes statistiques existent pour répondre à cette question et partent généralement de l'hypothèse que la distribution des concentrations suit une loi log-normale. Cette assumption est couramment rencontrée en hygiène industrielle [Buchet 1992, Burstyn 2002, Wu 1999]. Une distribution log-normale est définie par deux paramètres : la moyenne géométrique (GM) et l'écart-type géométrique (GSD) [Clerc 2014, Limpert 2001].

En principe, un groupe est considéré homogène –c'est-à-dire que sa variabilité est considérée comme contrôlée – si son GSD est inférieur ou égal à 3 [Deygout 2012, Hewett 2001, Hewett 2005, Hewett 2007a, NMCPHC 2015, Perkins 2008, Waters 2015] ou si les variations des expositions moyennes de 95% des travailleurs du groupe ne dépassent pas un facteur 2 [Kromhout 1993, Rappaport 1991, Rappaport 1993]. La première méthode étudie la variabilité intra-groupe alors que la deuxième étudie les variabilités inter- et intra-salarié et utilise les modèles linéaires à effets mixtes. Dans la littérature, les études emploient toujours une seule de ces méthodes pour étudier la variabilité des GHE. La vérification de l'homogénéité ne peut se faire que si des données quantitatives existent, c'est-à-dire que des prélèvements ont été réalisés.

### 3.1.2 Stratégie de prélèvement

Afin de diminuer la variabilité, les prélèvements doivent être le plus représentatif possible des conditions réelles d'exposition. Le choix de la stratégie repose sur les objectifs de l'étude. La durée de prélèvement dépend du polluant à mesurer et de l'effet toxique investigué. Par exemple, pour des effets chroniques, des prélèvements supérieurs à 4 heures sont préconisés. Le nombre de prélèvements à réaliser est lui dicté par les situations d'exposition. Si l'exposition est supposée faible alors au minimum 3 mesurages sont nécessaires tandis que 6 mesures minimum sont recommandées dans les autres cas [Mater 2015]. Les prélèvements doivent être effectués sur des individus appartenant aux GHE. Plusieurs études préconisent de réaliser des mesurages sur différents jours plutôt que sur un grand nombre de personnes car la variabilité journalière est généralement plus importante que la variabilité inter-salarié [Clerc 2014, Rappaport 1993, Symanski 2006]. La variabilité inter-salarié reste cependant difficile à prévoir car elle dépend des habitudes de travail et des tâches accomplies [Rappaport 1993]. Tous ces éléments sont à prendre en compte lors de l'établissement de la stratégie de prélèvement. De plus, il est primordial de récolter des informations supplémentaires qui permettent d'expliquer la variabilité des niveaux de concentration.

### 3.2 Surveillance atmosphérique des expositions professionnelles

En France, la réglementation impose en environnement professionnel d'évaluer les risques sanitaires [Ministère du Travail 2010a] et d'estimer la durée, le degré, ainsi que la nature des expositions des composés CMR (Cancérigène, Mutagène et Reprotoxique) [Décret n° 2001-97 du 1<sup>er</sup> février 2001, Décret n° 2009-1570 du 15 décembre 2009], ce qui passe nécessairement par la surveillance atmosphérique et biologique.

La métrologie atmosphérique consiste à mesurer la concentration dans l'air (dose externe) d'un toxique. Il existe deux types de prélèvements atmosphériques : les prélèvements d'ambiance (MA) et les prélèvements individuels. Alors que les premiers permettent de connaître la concentration d'un toxique à la source ou dans une pièce, les seconds, placés au niveau des voies respiratoires des salariés, sont plus représentatifs de l'exposition réelle des travailleurs [Cherrie 2003]. Les prélèvements individuels sont la méthode de référence en hygiène industrielle. Cette surveillance nécessite néanmoins une stratégie et une méthodologie rigoureuses. Par exemple, les prélèvements peuvent être de courte durée (15 minutes) pour estimer les risques de survenue d'effets aigus d'une substance chimique alors qu'ils sont de longue durée (4-8 heures) pour estimer les risques de survenue d'effets chroniques.

L'évaluation de l'exposition atmosphérique permet d'identifier les pics et les sources d'exposition, d'évaluer l'efficacité des moyens de protection collective en place, de connaître précisément la composition chimique du mélange atmosphérique, de déterminer les profils temporels d'exposition et d'évaluer le potentiel cancérigène des mélanges. Ainsi elle permet de déterminer les groupes de sujets, ou plutôt d'activités à risque par l'identification des activités devant faire l'objet d'amélioration(s) et permet la priorisation des actions à mettre en place. Cette surveillance est un outil majeur en hygiène industrielle.

### 3.3 Surveillance biologique des expositions

La surveillance biologique consiste à mesurer dans l'organisme une substance appelée biomarqueur. Ils en existent trois sortes : les biomarqueurs d'exposition, les biomarqueurs d'effet et les biomarqueurs de susceptibilité [Ifegwu 2015]. Un biomarqueur d'exposition met en évidence une exposition présente ou ancienne à un polluant dans l'organisme par la mesure du toxique ou de l'un de ses métabolites (dose interne) dans un milieu biologique (ex. : sang, urine, cheveux, salive). L'urine

est la matrice biologique la plus utilisée car le prélèvement est non invasif et facile à mettre en place. Même si la substance chimique ou ses métabolites sont présents dans l'organisme cela ne signifie pas nécessairement qu'il y a un risque pour la santé. A l'inverse, un biomarqueur d'effet renseigne sur l'effet produit sur l'organisme par le toxique, ses métabolites ou un produit formé par son action (ex. : modification des enzymes hépatiques). Enfin le biomarqueur de susceptibilité individuelle est lié à un facteur endogène (physiologique ou pathologique) ou exogène et est variable selon les individus – comme par exemple des mécanismes de réparation de l'ADN. Dans le monde du travail, les biomarqueurs d'exposition sont les biomarqueurs les plus couramment utilisés pour estimer les risques sanitaires avant la survenue des pathologies.

La surveillance biologique des expositions est plus en relation directe avec les effets toxiques systémiques que la métrologie atmosphérique puisqu'elle intègre toutes les sources d'exposition (professionnelles et extra-professionnelles), toutes les voies d'absorption –cutanée, orale, aérienne –, tous les moyens de protection (collectives (EPC) et individuelles (EPI) –masques, gants –) ainsi que les facteurs personnels comme la consommation de tabac, d'alcool, de médicaments, les pathologies, et le patrimoine génétique. Cependant, cette surveillance ne permet pas d'identifier les sources d'exposition ni de quantifier les pics d'exposition ou de caractériser la composition chimique des mélanges [Société Française de Médecine du Travail 2016].

Comme pour la surveillance atmosphérique, une stratégie rigoureuse doit être appliquée pour mettre en place la surveillance biologique. Il faut pour cela bien définir l'indicateur biologique que l'on souhaite étudier, dans quel milieu et à quel moment le mesurer. En effet, il est nécessaire de connaître la toxicocinétique et la toxicodynamie des polluants dans l'organisme ce qui n'est pas le cas pour bon nombre de substances.

### 3.4 Bases de données

Si les dangers des substances sont de mieux en mieux connus, notamment à travers la réglementation REACH (Enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des produits chimiques) [ECHA 2015], et que l'enregistrement des pathologies existe depuis 2007 au niveau national dans le cadre du RNV3P (Réseau National de Vigilance, de Prévention des Pathologies Professionnelles) [Bonneterre 2008, Bonneterre 2010], les données concernant les niveaux d'exposition des populations sont parcellaires et difficilement accessibles.

Le mesurage et l'enregistrement des données d'exposition des populations est un axe à développer en France comme l'ont souligné le rapport IGAS de 2008 [Lejeune 2008] et les Plans Nationaux Santé-Environnement (PNSE 1 et 2) [Ministère des Affaires Sociales 2004, 2009] et de Santé au Travail (PST 1 et 2) [Ministère du Travail 2005a, 2010b]. La traçabilité spatiale et temporelle des expositions constitue le grand défi du PNSE 3 [Ministère des Affaires Sociales 2014] car c'est un élément clé pour diminuer l'incidence des maladies environnementales. Enfin, le PST 3 [Ministère du Travail 2015], dont la priorité est la prévention des risques, possède plusieurs grands axes visant à réduire l'apparition de maladies, à développer les connaissances sur les situations professionnelles et à constituer des bases de données de santé au travail. Ceci est très important car bien que les maladies professionnelles soient moins fréquentes que les accidents du travail, elles seraient responsables, chaque année dans le monde entier, de six fois plus de décès que ces derniers [OIT 2013]. De plus, au niveau de l'UE, environ 79 700 personnes décèdent d'un cancer professionnel chaque année et entre 91 500 et 150 500 nouveaux cancers en lien avec une exposition professionnelle passée sont diagnostiqués [Jongeneel 2016]. Les surveillances atmosphérique et biologique, que ce soit au niveau environnemental ou au niveau professionnel, sont indispensables mais pour caractériser les sources il est judicieux d'enregistrer les résultats issus de ces surveillances dans des bases de données.

Une grande diversité de bases de données existe dont la nature et la finalité varient de manière importante. Ces bases peuvent être classées en plusieurs catégories. Il est possible de citer par exemple les bases d'exposition environnementale ou professionnelle (Tableau 3), les bases toxicologiques (Tableau 1), ou encore les bases cliniques telles que SHIELD [Walters 2015], THOR [Kwok 2014] ou RNV3P [Bonneterre 2008, Bonneterre 2010]. Certaines ont une envergure internationale alors que d'autres sont nationales. Elles peuvent également être créées en rassemblant les résultats d'études provenant de la littérature ou d'organismes de contrôle, ce qui peut dans certains cas expliquer le nombre important de données disponibles. Toutefois, une hétérogénéité entre les bases de données existe, même au sein d'une même catégorie, car l'architecture générale, les sémantiques et les objectifs ne sont pas les mêmes.

Les bases d'exposition intègrent des informations concernant un agent dangereux (chimique, biologique, physique), un polluant, une famille de composés ou plusieurs substances, à savoir des concentrations/doses ainsi que des facteurs déterminants.

Un **déterminant de l'exposition** est un élément qui fournit des informations concernant les facteurs qui influencent les niveaux d'exposition. Ces déterminants sont indispensables pour construire les GHE, identifier les groupes de sujets à risque et réduire les expositions par la mise en place de mesures de protection et de prévention.

Parmi les déterminants de l'exposition les plus fréquemment rencontrés au niveau professionnel, il est possible de citer les profils d'exposition (continu, intermittent, occasionnel), la fréquence d'exposition, le confinement (air libre, milieu fermé, confiné), la ventilation, les EPI, les procédés, la distance à la source, ou encore la température d'utilisation [Burstyn 1997, Burstyn 2000b, Ferreira 1994, Jongeneelen 1990, Lippmann 1996, Rajan 1997, Sottas 2009].

Il existe environ 120 bases de données d'exposition dont 64% concernent des expositions atmosphériques sur les lieux de travail. D'ailleurs pour la grande majorité d'entre elles, seulement les secteurs où les expositions sont fortes sont investigués. Deux types de bases d'exposition peuvent être distingués : les bases à visées administratives comme COLCHIC [Kauffer 2007, Teschke 2002, Vincent 2001] et MEGA [Gabriel 2006, Gabriel 2010, Pesch 2015, Teschke 2002] où les prélèvements sont réglementaires, et les bases où les mesures ne sont pas obligatoires. De nombreuses bases de données ne fournissent pas d'informations détaillées sur les mesurages et les informations complémentaires disponibles sont souvent très limitées. Souvent, pour des raisons de confidentialité, les résultats ne sont pas accessibles. C'est par exemple le cas de la base ExpoSYN [Lissner 2014, Peters 2012]. La grande majorité des bases contient des prélèvements issus de la surveillance atmosphérique.

Ces bases d'exposition constituent des outils précieux pour l'évaluation des risques sanitaires. L'enregistrement des données d'exposition est essentiel pour connaître les niveaux d'exposition des sujets ce qui permet d'identifier les secteurs industriels et/ou les activités professionnelles les plus à risque à un moment donné mais aussi de suivre leurs évolutions temporelles en fonction du changement des procédés, des produits et de la réglementation.

Enfin, les bases cliniques recueillent des cas, des informations, des facteurs cherchant à expliquer les maladies, décès chez une population de malades alors que les bases épidémiologiques enregistrent des données pour l'étude des déterminants de la survenue d'une maladie dans une population humaine. Ces deux types de bases sont construits une fois que des maladies sont apparues (effets tardifs), ce qui démontre l'utilité des bases d'exposition notamment pour la prévention primaire des maladies. Ceci est d'autant plus vrai pour les composés présentant un risque chronique notamment cancérigène pour la santé humaine, car les pathologies surviendront après de nombreuses années par rapport au début d'exposition (la tumorigénèse dure généralement entre 20 et 40 ans).

## Chapitre I – Evaluation des risques sanitaires

**Tableau 3 : Principales bases de données d'exposition**

Nom	Echelle	Type de base	Nombre de données	Provenance des données		Sujet d'intérêt	Type d'exposition		Type de données				Référence
				Etudes	Littérature		Pro	Env	Quali	Quanti	Atm	Bio	
<i>AirBase</i>	UE	Exposition	NR	X		63 polluants atm		X	X	X	X		[Guerreiro 2016, Mol 2013]
<i>AIRMEX</i>	UE	Exposition	1 000 échantillons	X		23 COV	X	X	X	X	X		[Geiss 2011]
<i>AIRS</i>	Int	Exposition	NR	X		Pollution atm	NR	X	X	X	X		[Georgopoulos 2006b]
<i>AQ e-Reporting</i>	UE	Exposition	NR	X		6 polluants		X	X	X	X		[EEA 2016]
<i>AQS</i>	US	Exposition	2 400 000 mesures	X		500 substances		X	X	X	X		[Hirabayashi 2016]
<i>ART</i>	UE	Exposition + Modèle	2 292 mesures		X	4 Polluants	X		X	X	X		[Marquart 2011, McNally 2014, Schinkel 2011, Schinkel 2013]
<i>ASA register</i>	Finlande	Registre	35 138 mesures	X		> 11 polluants	X	X	X	X	X		[Brooke 2006, Kauppinen 2007, Lissner 2014]
<i>ATABAS</i>	Dan	Registre	6 109 échantillons	X		235 substances chimiques	X		X	X	X		[Brooke 2006, Hansen 1993, Jensen 1990, Simonsen 1992]
<i>AWE</i>	UE	Exposition	2 007 échantillons		X	7 polluants	X		X	X	X		[Burstyn 2000a]
<i>AWES</i>	Australie	Exposition	4 993 échantillons	X		> 21 polluants	X		X				[Carey 2014, Driscoll 2016, Lissner 2014]
<i>BUMA</i>	UE	Exposition	5 000 données	X	X	Polluants émis par les matériaux de construction	NR	X	X	X	X		[Lor 2010, Missia 2010]
<i>CAREX</i>	Int	Syst. Info.	NR	X	X	Tous les polluants classés 1 et 2A par le CIRC depuis février 1995	X	X	X	X	X	NR	[Brooke 2006, Cherrie 2007, Kauppinen 2000, Labreche 2013, Lissner 2014, Mirabelli 2005, Peters 2015, Van Tongeren 2012]
<i>CEHD</i>	US	Exposition	1 908 373 mesures	X		> 77 polluants	X	NR	X	X	X	NR	[Lavoue 2013, Lee 2015, Lissner 2014]
<i>CEMAS</i>	UK, PB	Exposition	NR	X		Produits chimiques	X		X	X	X		[Ritchie 2007]
<i>Central Register of CM agents</i>	Pologne	Registre	NR	X		> 300 substances cancérigènes ou mutagènes	X		X	X	X		[Lissner 2014]
<i>CEPMEIP</i>	UE	Exposition	NR	X		3 polluants		X	X	X	X		[EEA 2016]
<i>CIMAROUT</i>	France	Expo + Tox	> 70 études	X	X	Fumées bitumes	X		X	X	X	X	[Balavoine and Leroy 2012]
<i>COLCHIC</i>	France	Exposition	841 682 mesures	X		670 substances	X		X	X	X		[Clerc 2015, Kauffer 2007, Lissner 2014, Mater 2016, Teschke 2002, Vincent 2001]

Atm : Atmosphérique, Bio : Biologique, CIRC : Centre international de Recherche sur le cancer, COV : Composé Organique Volatile, Dan : Danemark, Env : Environnementale, Expo : Exposition, HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques, Int : Internationale, NR : Non renseigné, PB : Pays-Bas, Pro : Professionnelle, Quali : Qualitative, Quanti : Quantitative, Rou : Roumanie, Sin : Singapour, Slo : Slovaquie, Sue : Suède, Syst. Info. : Système d'information sur les expositions cancérigènes, Tox : Toxicologique, UE : Union Européenne, UK : Royaume-Uni, US : Etats-Unis

## Chapitre I – Évaluation des risques sanitaires

**Tableau 3 (suite)**

Nom	Echelle	Type de base	Nombre de données	Provenance des données		Sujet d'intérêt	Type d'exposition		Type de données				Référence
				Etudes	Littérature		Pro	Env	Quali	Quanti	Atm	Bio	
<i>CWED</i>	Canada	Exposition	100 000 mesures	X		Tous les polluants classés 1 et 2A par le CIRC depuis février 1995	X		X	X	X		[Hall 2014, Hon 2016]
<i>DERMDAT</i>	Int	Exposition	6 410 mesures	X	X	4 substances	X		X	X		X	[Kromhout 2001, Vermeulen 2002]
<i>Duke University Health System</i>	US	Exposition + JEM	2 900 mesures	X		NR	X		X	X	X		[Brooke 2006, Dement 2004]
<i>EEMS</i>	US	Exposition	7 500 échantillons	X		5 substances	X		X	X	X	X	[Chen YC 2012]
<i>Enquête SUMER</i>	France	Syst. Info.	NR	X		Travailleurs exposés	X		X	X	NR	NR	[Lissner 2014, Ministère du Travail 2013]
<i>ETS</i>	UE	Exposition	NR	X		3 polluants		X	X	X	X		[EEA 2016]
<i>EURODIF</i>	UE	Exposition	NR	X		26 agents dangereux	X		X	X	X	X	[Guseva Canu 2013a, Guseva Canu 2013b]
<i>EUROPOEM</i>	UE	Exposition + Modèle	NR		X	Pesticides	X		X	X	X	X	[van Hemmen 2001]
<i>Ev@lutil</i>	Int	Exposition + JEM	5 134 mesures	X	X	Asbestose, fibres	X		X	X	X		[Orlowski 2015, Rolland 2005]
<i>EXASRUB</i>	UE	Exposition	59 609 mesures		X	9 polluants	X		X	X	X		[De Vocht 2005]
<i>EXPO</i>	Nor	Exposition	64 460 mesures	X		20 polluants	X		X	X	X	X	[Osvoll 1999, Rajan 1997, Teschke 2002]
<i>EXPOLIS</i>	UE	Exposition	NR	X	X	284 polluants		X	X	X	X		[Hanninen 2004]
<i>ExpoSYN</i>	Int	Exposition + JEM	356 551 mesures		X	6 substances	X	X	X	X	X		[Lissner 2014, Peters 2012]
<i>FIBREX</i>	France	Exposition	9 282 échantillons	X		Fibres	X		X	X	X		[Kauffer 2007]
<i>FINJEM</i>	Fin	Syst. Info. + JEM	NR		X	> 20 polluants	X	X	X	X	X	X	[Brooke 2006, Kauppinen 2001, Kauppinen 2013, Lissner 2014]
<i>GerES</i>	All	Exposition	24 555 mesures	X		6 polluants		X	X	X		X	[Schulz 2007]
<i>GVS</i>	All	Registre	500 000 mesures		X	Asbestose	X		X	NR	NR	NR	[Lissner 2014]
<i>Hazchem@work</i>	UE	Exposition	NR	X		Substances chimiques	X		X	X	X	NR	<a href="http://www.hazchematwork.eu/">http://www.hazchematwork.eu/</a>
<i>Haz-Map</i>	US	Exposition + clinique + toxicologique	1 534 mesures		X	> 700 substances	X		X	X	X	X	[Brown 2008, Laamanen 2008, Utell 2013, Wexler 2016]
<i>HHIM</i>	US	Exposition	> 31 492 mesures	X		NR	X		X	X	X		[LaMontagne 2002]
<i>Hygiène</i>	Canada	Exposition	> 20 000 mesures	X		> 50 agents	X		X	X	X		[Lavoue 2012]
<i>Hydrocarbon Solvent Exposure Data</i>	Int	Exposition	33 500 mesures		X	Solvants d'hydrocarbures	X		X	X	X		[Brooke 2006, Caldwell 2000, 2001]

All : Allemagne, Atm : Atmosphérique, Bio : Biologique, CIRC : Centre international de Recherche sur le cancer, Cli : Clinique, CoRi : Costa-Rica, COV : Composé Organique Volatile, Dan : Danemark, Env : Environnementale, ESP : Espagne, Expo : Exposition, Fin : Finlande, HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques, Int : Internationale, Isl : Islande, JEM : Matrice emploi-exposition, Mod : Modèle, Nor : Norvège, NR : Non renseigné, PB : Pays-Bas, Pro : Professionnelle, Quali : Qualitative, Quanti : Quantitative, Rtc : République Tchèque, Rou : Roumanie, Sin : Singapour, Slo : Slovaquie, Sue : Suède, Syst. Info. : Système d'information sur les expositions cancérigènes, Tox : Toxicologique, UE : Union Européenne, UK : Royaume-Uni, US : Etats-Unis

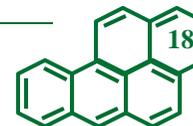


## Chapitre I – Évaluation des risques sanitaires

Tableau 3 (suite)

Nom	Echelle	Type de base	Nombre de données	Provenance des données		Sujet d'intérêt	Type d'exposition		Type de données				Référence
				Etudes	Littérature		Pro	Env	Quali	Quanti	Atm	Bio	
<i>IH DataView</i>	US	Exposition	680 enregistrements	X		Plusieurs substances	X		X	X	X		[Conwell 2001]
<i>IMIS (OIS)</i>	US	Exposition	1 500 000 mesures	X		> 500 agents	X		X	X	X	X	[Creely 2007, Lavoue 2008, Lavoue 2013, Lee 2015, Lissner 2014, Nelson 1995, Russ 2014, Sarazin 2016, Teschke 2002]
<i>IRSST laboratory data</i>	Canada	Exposition	NR	X		Substances cancérigènes	X		X	X	X		[Labreche 2013]
<i>IRSST Research Projects</i>	Canada	Exposition	NR	X		Formaldéhyde, quartz	X		X	X	X		[Labreche 2013]
<i>Kantar</i>	Int	Exposition	36 446 mesures	X	X	Parfums		X	X	X	X	X	[Comiskey 2015]
<i>LCP</i>	UE	Exposition	NR	X		3 polluants		X	X	X	X		[EEA 2016]
<i>LIMS</i>	Canada	Exposition	900 000 mesures	X		> 16 polluants	X		X	X	X		[Lavoue 2012]
<i>MATCH project</i>	UK	Exposition	500 échantillons	X		19 composés		X	X	X	X	X	[Aquilina 2010]
<i>MatEmESp</i>	ESP	JEM	NR		X	> 38 polluants	X		X	X	X		[Garcia 2013]
<i>Matgéné</i>	France	Syst. Info. + JEM	NR	X	X	> 7 polluants	X	X	X		X		[Fevotte 2011, Lissner 2014]
<i>MEGA</i>	All	Exposition	2 500 000 mesures	X		> 1100 polluants	X		X	X	X	X	[Brooke 2006, Gabriel 2006, Gabriel 2010, Koppisch 2012, Lissner 2014, Pesch 2015, Stamm 2001, Teschke 2002]
<i>MESU</i>	Canada	Exposition	300 000 échantillons	X		450 substances chimiques	X		X	X	X		[CAREX Canada 2010, Chung 2015]
<i>MIDAS</i>	US	Exposition	NR	X		130 substances	X		X	X	X		[Teschke 2002]
<i>MSHA</i>	US	Exposition	NR	X		Poussières	X		X	X	X		[Werner 2000]
<i>National Database for Noise and Chemical Exposure</i>	Sin	Exposition	NR	X		Plusieurs polluants (NR)	X	NR	X	X	X	NR	[Brooke 2006]
<i>NEC</i>	UE	Exposition	NR	X		4 polluants		X	X	X	X		[EEA 2016]
<i>NECID</i>	NR	Exposition	NR	X		Nanomatériaux	NR	NR	NR	NR	NR	NR	[Lissner 2014]
<i>NEDB</i>	UK	Exposition	1 000 000 mesures	X		Agents chimiques	X		X	X	X	X	[Brooke 2006, Burns 1989, Cherrie 2007, Lissner 2014, Teschke 2002]
<i>NHANES</i>	US	Exposition	NR	X		> 15 polluants		X	X	X		X	[Farzan 2015, Liu B 2015, Liu B 2016, Sobus 2015]
<i>NHEXAS</i>	US	Exposition	NR	X		Agents chimiques	X	X	X	X	X	X	[Georgopoulos 2006b]

All : Allemagne, Atm : Atmosphérique, Bio : Biologique, Cli : Clinique, COV : Composé Organique Volatile, Dan : Danemark, Env : Environnementale, ESP : Espagne, Expo : Exposition, Fin : Finlande, HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques, Int : Internationale, Isl : Islande, JEM : Matrice emploi-exposition, Mod : Modèle, Nor : Norvège, NR : Non renseigné, PB : Pays-Bas, Pro : Professionnelle, Quali : Qualitative, Quanti : Quantitative, Syst. Info. : Système d'information sur les expositions cancérigènes, Tox : Toxicologique, UE : Union Européenne, UK : Royaume-Uni, US : Etats-Unis



## Chapitre I – Évaluation des risques sanitaires

Tableau 3 (suite)

Nom	Echelle	Type de base	Nombre de données	Provenance des données		Sujet d'intérêt	Type d'exposition		Type de données				Référence
				Etudes	Littérature		Pro	Env	Quali	Quanti	Atm	Bio	
NOCCA-JEMs	Sue, Nor, Fin, Dan, Isl	JEM	NR	X	X	> 32 polluants	X		X	X	X		[Kauppinen 2009, Lissner 2014, Pukkala 2009]
NOED	US	Exposition	> 40 000 mesures	X		608 substances chimiques	X		X	X	X		[Formisano 2001]
NOES	US	Exposition	NR	X		Plusieurs agents	X		X	X	X	X	[Boiano 2001, Brooke 2006]
NR	UK	Exposition	28 400 mesures	X		11 composés	X		X	X	X		[Cherrie 2001]
NR	UE	Exposition	1 844 échantillons	X		4 composés		X	X	X		X	[Den Hond 2015]
NR	Rtc	Exposition	> 150 échantillons	X		16 HAP		X	X	X	X		[Dvorská 2012]
NR	US	Exposition	5 100 échantillons	X		3 polluants	X		X	X	X		[Fayerweather 2011]
NR	Australie	Expo + JEM	1 578 mesures	X		Asbestose	X		X	X	X		[Hyland 2010]
NR	US	Exposition	33 100 mesures		X	Plomb	X		X	X	X	X	[Koh 2015a]
NR	Int	Exposition	19 845 mesures	X	X	42 substances	X		X	X	X	X	[Kromhout 1993]
NR	Int	Exposition	12 181 mesures		X	> 4 substances	X	X	X		X	X	[Lin 2005]
NR	Hongrie	Exposition	1 033 254 mesures	X		> 14 polluants	X	X	X	X	X	X	[Naray 2001]
NR	US	Exposition	1 353 entreprises		X	Plomb	X		X	X	X		[Papanek 1992]
NR	UK	Exposition	400 mesures	X		5 polluants	X		X	X		X	[Phillips 2001]
NR	UK	Exposition	202 mesures	X		Benzène	X		X	X		X	[Pople 2002]
NR	UK	Exposition	2 736 résultats		X	30 substances	X		X	X	X		[Ritchie 2001]
NR	Nor	Expo + JEM	19 893 mesures	X		3 polluants	X		X	X	X		[Soyseth 2015]
NR	Int	Exposition	6 174 mesures		X	> 25 polluants	X		X	X	X	X	[Symanski 2002, Symanski 2007]
NR	Int	Exposition	49 807 mesures		X	55 polluants	X		X	X	X	X	[Symanski 2006]
NR	Portugal	Exposition	621 échantillons	X		17 HAP		X	X	X	X		[Albuquerque 2016]
NR	Sin	Exposition	13 000 enregistrements	X		Plusieurs polluants	X		X	X	X	NR	[Tang 2006]
NR	US	Exposition	1 500 échantillons	X		Plusieurs polluants	X		X	X	X		[Van Dyke 2001]
NR	US	Exposition	344 échantillons	X		> 9 polluants	X		X	X	X		[Wheeler 1981]
NR	Espagne	Exposition + Modèle	NR	X		4 métaux		X	X	X	X		[Santos 2016]
NR	Int	Exposition	38 975 produits de consommation		X	32 331 ingrédients		X	X		NR	NR	[Gabb 2016]
NR	Rtc	Exposition	> 6 000 mesures	X		21 polluants		X	X	X	X		[Zalel 2015]
NR	France	Exposition	1 697 mesures	X		Toluène	X		X	X	X		[Clerc 2014]
NR	Corée	Exposition	2 370 mesures	X		Poussières	X		X	X	X		[Koh 2015b]
NR	Suisse	Exposition	172 mesures	X		18 polluants	X		X	X	X		[Sottas 2009]
OCCHEM	Int	Expo + Mod + Tox	10 000 mesures	X	X	Mélanges	NR	NR	X	X	X		[Oprisiu 2013, Sushko 2011]

Atm : Atmosphérique, Bio : Biologique, Cli : Clinique, COV : Composé Organique Volatile, Dan : Danemark, Env : Environnementale, Expo : Exposition, Fin : Finlande, HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques, Int : Internationale, Isl : Islande, JEM : Matrice emploi-exposition, Mod : Modèle, Nor : Norvège, NR : Non renseigné, Pro : Professionnelle, Quali : Qualitative, Quanti : Quantitative, Rtc : République Tchèque, Sin : Singapour, Sue : Suède, Syst. Info. : Système d'information sur les expositions cancérigènes, Tox : Toxicologique, UE : Union Européenne, UK : Royaume-Uni, US : Etats-Unis

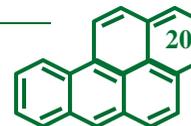


## Chapitre I – Évaluation des risques sanitaires

**Tableau 3 (suite)**

Nom	Echelle	Type de base	Nombre de données	Provenance des données		Sujet d'intérêt	Type d'exposition		Type de données				Référence
				Etudes	Littérature		Pro	Env	Quali	Quanti	Atm	Bio	
ODIN	All	Registre	50 000 mesures	X		NR	X		X	X	NR	NR	[Lissner 2014]
OEDB	Int	Exposition	11 845 mesures		X	Silice cristalline, poussières	X		X	X	X		[Beaudry 2013]
OHMIS	US	Exposition	NR	X		Plusieurs nuisances	X		X	X	X		[LaMontagne 2002]
PAPDEM	Int	Exposition + JEM	31 502 mesures	X		246 agents chimiques	X		X	X	X	X	[Kauppinen 1997, Korhonen 2004]
PHED	Can, US	Exposition	NR	X		Pesticides	X		X	X	X	X	[Gomez 1993, Teschke 2002]
PROBAS	Dan	Registre	22 000 mesures	X		252 substances chimiques	X		X	X	X		[Brandorff 1995, Simonsen 1992]
REGEX	Rtc	Registre	17 400 enregistrements	X		Substances cancérigènes	X		X	NR	NR	NR	[Lissner 2014]
Registrul de Cancer	Rou	Registre	NR	X		Substances cancérigènes	X		X	NR	NR	NR	[Lissner 2014]
RIOPA	US	Expo + Mod	> 200 données	X		36 éléments		X	X	X	X		[Ryan 2015]
RPHA	Slo	Registre	NR	X		Travailleurs exposés	X	NR	X	NR	NR	NR	[Lissner 2014]
SCOLA	France	Exposition	152 486 mesures	X		70 substances	X		X	X	X		[Lissner 2014, Mater 2016]
SEM	US	Expo + Cli + Tox	13 697 substances toxiques	X		13 697 substances toxiques	X		X	X	X	X	[Utell 2013]
SHecan project	UE	Syst. Info.	NR		X	30 polluants	X		X	X	X	NR	[Lissner 2014]
SIREP	Italie	Registre	> 100 000 mesures	X		11 polluants	X		X	X	X		[Lissner 2014, Scarselli 2007, Scarselli 2011, Scarselli 2012]
SMEST (SISAT)	Canada	Exposition	48 655 données	X		> 20 substances	X		X	X	X		[Lavoue 2012]
SOLVEX	France	Exposition	> 300 000 mesures	X		Solvants	X		X	X	NR	NR	[Lissner 2014]
SVF	US	Exposition	> 14 000 échantillons	X		Fibres	X		X	X	X		[Marchant 2002, Marchant 2009, Marchant 2011]
Syn-JEM	Int	Expo + JEM	102 306 mesures	X		5 polluants	X		X	X	X		[Peters 2016]
TED	Australie	Expo + JEM	17 000 mesures	X		7 polluants	X		X	X	X		[Benke 2001]
TEMPEST	Ecosse	Expo + JEM	1 692 évaluations	X	X	Pesticides	X		X	X	X	X	[Dick 2010]
TICAREX	CoRi	Syst. Info.	NR	X		38 polluants	X		X	X	X	X	[Lissner 2014]
TOMPs	UK	Exposition	NR	X		53 polluants		X	X	X	X		[Graf 2016]
UNECE	UE	Exposition	NR	X		26 polluants		X	X	X	X		[EEA 2016]
USEPA TRI	US	Exposition	NR	X		> 187 polluants		X	X	X	X	X	[Brink 2016]
UK National Network	UK	Exposition	NR	X		29 HAP		X	X	X	X		[Jang 2013]
UK PAH Monitoring and Analysis Air Quality Network	UK	Exposition	NR	X		21 HAP		X	X	X	X		[Brown 2012, Brown 2013]
WOODEX	UE	Syst. Info.	35 760 mesures	X		Poussières de bois	X		X	X	X	NR	[Kauppinen 2006, Lissner 2014]

All : Allemagne, Atm : Atmosphérique, Bio : Biologique, Can : Canada, Cli : Clinique, CoRi : Costa-Rica, Dan : Danemark, Env : Environnementale, Expo : Exposition, HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques, Int : Internationale, JEM : Matrice emploi-exposition, Mod : Modèle, NR : Non renseigné, Pro : Professionnelle, Quali : Qualitative, Quanti : Quantitative, Rtc : République Tchèque, Rou : Roumanie, Sin : Singapour, Slo : Slovaquie, Sue : Suède, Syst. Info. : Système d'information sur les expositions cancérigènes, Tox : Toxicologique, UE : Union Européenne, UK : Royaume-Uni, US : Etats-Unis



### 3.5 Caractérisation des expositions

La caractérisation des sources est très étudiée aussi bien en environnement qu'en santé du travail. Elle est généralement réalisée par la détermination des niveaux de concentration et/ou des profils d'exposition, atmosphériques et/ou biologiques suivant les données à disposition, et exprimée soit en utilisant un indicateur statistique (ex. : moyenne, médiane), soit en termes de distribution. Les corrélations au sein des niveaux d'exposition et/ou entre les concentrations des constituants d'un mélange sont aussi utilisées pour caractériser les sources d'exposition. Les prélèvements d'ambiance sont souvent préférés aux mesurages individuels.

En plus de ces approches classiques, différentes méthodes sont communément utilisées pour identifier et étudier la répartition des sources. Ces méthodes sont surtout utilisées en environnement mais peuvent et sont parfois appliquées en santé du travail.

Les analyses factorielles et les régressions linéaires multiples sont utilisées pour quantifier le pourcentage de contribution des sources [Kavouras 2001, Khairy 2013, Larsen 2003, Zhang 2012]. Parfois, des ACP et des régressions linéaires multiples sont combinées [Larsen 2003, Zhang 2012]. L'inconvénient de ces méthodes est qu'elles ne tiennent pas compte des valeurs négatives et qu'il faut connaître le nombre ou la composition a priori des sources. De plus, ces méthodes centrent les données avant d'effectuer l'analyse et ne donnent que des informations qualitatives [Hopke 2016]. Afin de pallier ces inconvénients, des modèles « source-récepteur » ont été développés.

Ces modèles sont le modèle de factorisation par matrice positive (PMF) [Dvorská 2012, Hanedar 2014, Hopke 2016, Jang 2013, Khairy 2013], le modèle UNMIX [Hopke 2016, Khairy 2013, Lang 2015b, Lang 2014, Zhang 2012] et le modèle CMB (Chemical Mass Balance) [Afshar-Mohajer 2016, Hanedar 2011, Hopke 2016, Li 2003, Taiwo 2014, Zou 2015]. PMF et UNMIX sont utilisés lorsque le nombre et la nature des sources sont inconnues alors que CMB est employé quand les profils des sources sont connus [Hopke 2016].

PMF est une méthode de factorisation générique, basée sur l'analyse factorielle, permettant de calculer le profil et la contribution d'une source. UNMIX est également basé sur l'analyse factorielle et permet d'estimer le nombre, la composition et la contribution de chaque source. CMB utilise les caractéristiques physico-chimiques des polluants pour identifier, en se basant sur l'analyse factorielle, les sources et calculer leur contribution. UNMIX est presque exclusivement utilisé pour l'identification des sources atmosphériques alors que PMF et CMB peuvent être employés pour l'identification des sources dans les sédiments, dans l'eau, dans l'air... Avec UNMIX, CMB et PMF, il n'est pas possible d'obtenir des résultats négatifs contrairement aux méthodes évoquées précédemment telles que l'ACP. UNMIX et PMF présentent l'avantage de ne pas requérir la connaissance au préalable des profils des sources. Par contre ceci est indispensable pour CMB. C'est un inconvénient car les profils représentatifs des sources ne sont pas nécessairement connus. L'US EPA fournit néanmoins une base de données, nommée « Speciate » qui contient de nombreux profils de sources environnementales mais leur utilisation est cependant limitée car ils sont établis pour des sources environnementales situées aux Etats-Unis et sont donc difficilement comparables à d'autres localisations dans le monde. Plus de détails sur ces modèles sont disponibles dans la littérature [Hopke 2016, Lang 2014, Lang 2015a, Lang 2015b, Larsen 2003, Zhang 2012, Zou 2015].

## 4. Etape 4 : Caractérisation des risques sanitaires

Cette étape aboutit au calcul d'indicateurs de risque permettant d'estimer quantitativement le risque sanitaire encouru par la population exposée à l'agent dangereux. Deux cas de figure se présentent.

### 4.1 Effets toxiques à seuil

Dans le cas où l'effet nocif est déterministe (VTR = MRL) alors un ratio de danger est calculé [INERIS 2003].

Le **ratio de danger (RD)** est défini comme le rapport entre l'exposition estimée (concentration/dose) de la population et du MRL. Si ce rapport est strictement inférieur à 1, alors la population est considérée hors de danger, tandis que si ce rapport est égal ou supérieur à 1 alors le déclenchement de l'effet délétère est possible.

Si plusieurs expositions (concentrations/doses) sont mesurées, alors un RD « moyen » peut être calculé en prenant l'exposition moyenne estimée ou une distribution de RD peut être obtenue. Dans ce dernier cas, l'UE [AFNOR 1995a] ainsi que l'association américaine d'hygiène industrielle (AIHA) [Ignacio 2006] recommandent d'utiliser les règles du Tableau 4 pour estimer les risques. Cette estimation des risques consiste alors à comparer le 95<sup>ème</sup> centile de la distribution de RD à plusieurs pourcentages (1%, 10%, 50% et 100%) de la valeur de référence (Tableau 4). Par exemple, si plus de 5% des concentrations sont supérieures à la valeur de référence alors le risque est considéré comme très élevé.

**Tableau 4 : Règles de décision pour estimer les risques à partir du ratio de danger**

Interprétation	Classement du risque	
$P_{0,95} > V_{réf}$	5	Risque très élevé
$50\% V_{réf} < P_{0,95} \leq V_{réf}$	4	Risque élevé
$10\% V_{réf} < P_{0,95} \leq 50\% V_{réf}$	3	Risque modéré
$1\% V_{réf} < P_{0,95} \leq 10\% V_{réf}$	2	Risque faible
$P_{0,95} \leq 1\% V_{réf}$	1	Risque très faible
$P_{0,95}$ : 95 <sup>ème</sup> centile de la distribution des concentrations, $V_{réf}$ : valeur de référence		

### 4.2 Effets toxiques sans seuil

Dans le cas où l'effet nocif est stochastique (VTR = ERU) alors plusieurs indicateurs peuvent être calculés. Traditionnellement, l'excès de risque individuel (ERI) est déterminé [INERIS 2003].

L'**ERI** correspond à la probabilité additionnelle (qui vient s'ajouter au risque de base non lié à cette exposition) de survenue de l'effet toxique pour des personnes exposées pendant la vie entière à l'agent dangereux. L'ERI se calcule en multipliant l'ERU par l'exposition (concentration/dose).

A partir de l'ERI, un excès de risque collectif peut être calculé.

L'**excès de risque collectif** est défini comme l'excès de cas de l'effet délétère (ex. : cancer) attendus dans la population exposée. L'excès de risque collectif se calcule en multipliant l'ERI au nombre total de personnes exposées. Cet indicateur est surtout utilisé en environnement pour estimer l'impact d'une installation sur une population riveraine.

Il existe une autre approche, assez récente, pour estimer la probabilité de survenue d'effets toxiques sans seuil. Celle-ci fait appel à des formules/indicateurs de risque. Dans la suite de ce document, seules les formules de risque tenant compte d'une exposition par inhalation seront abordées.

Ces formules sont surtout utilisées en environnement pour caractériser les risques dus à l'exposition aux divers milieux (air, eau, sédiments, sols...). La plupart des formules peuvent s'appliquer quel que soit le type d'exposition. Les formules de risque sont présentées dans le Tableau 5 et leurs paramètres



décrits dans le Tableau 6. Les formules du Tableau 5 sont modifiées par rapport à celle de la littérature. En effet, pour s’assurer que le résultat soit toujours compris entre 0 et 1 (probabilité) il est nécessaire d’appliquer la transformation  $1 - e^{-(formule)}$  aux différentes formules de la littérature. Bien que la mention *cancer* apparaisse dans la plupart des noms des indicateurs, ils peuvent s’appliquer à n’importe quel effet sans seuil. L’indicateur LCR correspond à l’ERI précédemment évoqué. A l’heure actuelle, peu d’information est disponible pour savoir laquelle des formules il faut utiliser et dans quelle circonstance. Un guide ou des recommandations serai(en)t très utile(s).

**Tableau 5 : Formules de risque**

Indicateur	Abréviation	Formule/indicateur	Référence
Risque de cancer par inhalation modifié	LCR	$LCR = 1 - e^{-(C \times ERU)}$	[Callen 2014, Hsu 2014, Jia 2011, Lin 2008, Liu 2010, Ramirez 2011, Wang 2012]
Risque de cancer modifié	RC	$RC = 1 - e^{-\left(\frac{C \times ET \times EF \times ED \times ERU}{AT}\right)}$	[Irvine 2014]
Risque de cancer différentiel vie entière modifié	ILCR	$ILCR_1 = 1 - e^{-\left(\frac{C \times CSF \times \sqrt[3]{BW/70} \times EF \times ED \times TI}{BW \times AT \times PEF}\right)}$	[Huang 2016, Soltani 2015]
		$ILCR_2 = 1 - e^{-\left(\frac{C \times CSF \times \sqrt[3]{BW/70} \times EF \times ED \times TI \times cf}{BW \times AT}\right)}$	[Chen 2006, Hoseini 2016, Singh 2016, Wang 2014]
		$ILCR_3 = 1 - e^{-\left(\frac{C \times CSF \times TI \times EF \times ED \times ET}{BW \times AT}\right)}$	[Hu 2007, Li 2013, Qu 2015]
		$ILCR_4 = 1 - e^{-\left(\frac{C \times CSF \times TI \times EF \times ED \times A}{BW \times AT}\right)}$	[Li 2014]
		$ILCR_5 = 1 - e^{-\left(\frac{C \times CSF \times TI \times EF \times ED \times cf}{BW \times AT}\right)}$	[Yu 2015]
Risque modifié	RM	$RM = 1 - e^{-\left(\frac{C \times (TI_a \times EF \times ED \times ET) \times (ERU \times BW \times cf)}{BW \times AT \times TI_b}\right)}$	[Amarillo 2014]

A : facteur d’absorption par inhalation, AT : temps moyenné, BW : poids corporel, C : concentration du polluant, cf : facteur de conversion, CSF : inhalation cancer slope factor, ED : durée d’exposition, EF : fréquence d’exposition, ERU : excès de risque unitaire, ET : temps d’exposition, PEF : facteur d’émission de particules, TI : taux d’inhalation, TI<sub>a</sub> : taux d’inhalation en m<sup>3</sup>/h, TI<sub>b</sub> : taux d’inhalation en m<sup>3</sup>/j.

Certains des paramètres des formules de risques concernent les personnes exposées (ex. : poids corporel, taux d’inhalation). Ces paramètres particuliers sont appelés valeurs humaines d’exposition. Elles sont disponibles dans certaines bases toxicologiques (Tableau 1) comme dans la base CIBLEX ainsi que dans différentes études menées par des agences ou organismes nationaux tels que l’ANSES, l’institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) ou encore Santé publique France.

**Tableau 6 : Paramètres des formules de risque**

Variable d’exposition	Unité	Indicateur
Concentration (C)	ng/m <sup>3</sup>	RD, ILCR <sub>2,5</sub>
	µg/m <sup>3</sup>	LCR
	mg/m <sup>3</sup>	ILCR <sub>3,4</sub> , RC, RM
	µg/kg	ILCR <sub>1</sub>
Excès de risque unitaire (ERU)	m <sup>3</sup> /µg	LCR, RC, RM
Inhalation cancer slope factor (CSF)	kg.jour/mg	ILCR <sub>1,2,3,4,5</sub>
Temps d’exposition (ET)	heure/jour	RC, RM, ILCR <sub>3</sub>
Fréquence d’exposition (EF)	jour/année	RC, RM, ILCR <sub>1,2,3,4,5</sub>
Durée d’exposition (ED)	année	RC, RM, ILCR <sub>1,2,3,4,5</sub>
		RC
Temps moyenné (AT)	heure	RM, ILCR <sub>1,2,3,4,5</sub>
	jour	RM, ILCR <sub>1,2,3,4,5</sub>
Poids corporel (BW)	kg	RM, ILCR <sub>1,2,3,4,5</sub>
Taux d’inhalation (TI)	m <sup>3</sup> /heure	RM, ILCR <sub>3,4</sub>
	m <sup>3</sup> /jour	RM, ILCR <sub>1,2,5</sub>
Facteur d’émission de particules (PEF)	m <sup>3</sup> /kg	ILCR <sub>1</sub>
Facteur de conversion (cf)	mg/ng	ILCR <sub>2,5</sub>
	sans dimension	RM
Facteur d’absorption par inhalation (A)	sans dimension	ILCR <sub>4</sub>

ILCR : Risque de cancer différentiel vie entière modifié, LCR : Risque de cancer par inhalation modifié, RC : Risque de cancer modifié, RD : Ratio de danger, RM : Risque modifié.



Parmi les indicateurs calculant une probabilité, trois utilisent l'ERU (indicateurs LCR, RC et RM) alors que les cinq autres (ILCR) utilisent le CSF. La différence entre LCR, RC et RM vient du fait que RM et RC tiennent compte de la durée, de la fréquence et du temps d'exposition. L'indicateur RM diffère de l'indicateur RC dans le sens où il tient compte à la fois du poids corporel de l'individu et de son taux d'inhalation.

En ce qui concerne les ILCR, ILCR<sub>1</sub> et ILCR<sub>2</sub> diffèrent des autres car ils prennent en compte la variation du poids corporel réel d'un individu par rapport au poids corporel moyen d'un individu dans la population générale. Qui plus est, ILCR<sub>1</sub> est différent d'ILCR<sub>2</sub> car il tient en plus compte du facteur d'émission de particules de la source d'émission. ILCR<sub>3</sub> diffère des ILCR<sub>4</sub> et ILCR<sub>5</sub> car il tient compte du temps d'exposition. La différence entre ILCR<sub>4</sub> et ILCR<sub>5</sub> vient du fait qu'ILCR<sub>4</sub> prend en compte le facteur d'absorption par inhalation du polluant. Ce facteur est compris entre 0 et 1, et est égal à 1 dans le cas où le polluant inhalé a été absorbé en intégralité.

En fonction du résultat, une probabilité ou une distribution de probabilité peut être obtenue. Par exemple, si après application de l'ILCR modifié (Tableau 5), le résultat 10<sup>-6</sup> est obtenu cela signifie qu'il y a un risque de 1 sur un million d'observer un cas additionnel de cancer sur une période d'exposition de 70 ans. Plus la probabilité est grande plus le risque associé est élevé (Tableau 7).

Pour estimer les risques, les probabilités obtenues sont comparées à des seuils recommandés par des institutions nationales et internationales. Suivant l'institution et l'environnement (général ou professionnel), les seuils diffèrent. Les seuils considérés comme acceptables au niveau professionnel sont toujours plus élevés (probabilités plus grandes) que ceux de la population générale.

**Tableau 7 : Classification des niveaux de risque**

Probabilité	Risque	Organisation	Référence
≤ 10 <sup>-6</sup>	Niveau de risque acceptable	US EPA, FDA	[Hunter 2001, Jayjock 2000, Kelly 1994, NHMRC 2010]
< 10 <sup>-5</sup>	Niveau de risque négligeable	OMS, Health Canada	[Cotruvo 1988, Hunter 2001, NHMRC 2010]
= 10 <sup>-4</sup>	Niveau de risque maximal	Union Européenne	[Hunter 2001, NHMRC 2010]
10 <sup>-6</sup> -10 <sup>-4</sup>	Niveau de risque considéré comme acceptable	US EPA	[Hunter 2001, Jayjock 2000, NHMRC 2010]
> 10 <sup>-3</sup>	Niveau de risque considéré comme sérieux, hautement prioritaire	US EPA	[Hunter 2001, Jayjock 2000, NHMRC 2010]
	Niveau de risque significatif	Cour suprême américaine	[Tsai 2001]

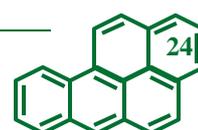
FDA : Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux, OMS : Organisation mondiale de la santé, US EPA : Agence américaine de protection de l'environnement

### 4.3 Interprétation des résultats au niveau professionnel

Au niveau professionnel, les résultats sont interprétés en comparant les expositions individuelles (concentrations/doses) à des valeurs limites appelés valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) [INRS 2005, 2008, 2012].

La **VLEP** correspond à la valeur à ne pas dépasser pour que le travailleur ne soit pas en danger. Par exemple, au niveau atmosphérique, la VLEP correspond à la concentration d'une substance chimique que peut respirer un salarié pendant un temps donné sans entraîner un risque pour sa santé.

Ces valeurs sont spécifiques d'une voie d'absorption (inhalation, ingestion ou contact cutané), d'un temps d'exposition (aigu, subchronique ou chronique) ainsi que d'un effet toxique (cancérogène, mutagène, dermatite, etc.). Par exemple, au niveau atmosphérique, les VLEP sont définies pour deux durées d'exposition : 15 minutes pour la prévention des effets aigus (VLCT) et 8h pour la prévention



des effets chroniques (VLEP-8h). Des valeurs dites plafonds existent également pour prévenir des effets corrosif, irritant (fort) ou grave potentiellement irréversible à court terme.

Les **valeurs plafonds** correspondent à la concentration atmosphérique ne devant jamais être dépassée à n'importe quel moment de la journée et permettent de limiter les pics d'exposition.

Au niveau biologique, il existe deux sortes de valeurs limites en France : les valeurs limites biologiques à ne pas dépasser (VLB) et les valeurs guides françaises (VGF) qui sont actuellement obsolètes. En France seulement une VLB réglementaire existe, elle est définie pour le plomb. Il existe cependant des VLB recommandées par l'ANSES pour d'autres substances. Dans ce travail, nous ne nous intéresserons qu'aux expositions atmosphériques.

Les différents types de VLEP existantes au niveau atmosphérique sont décrits dans le Tableau 8. Bien que les VLEP soient considérées comme des valeurs de référence, l'employeur doit néanmoins faire en sorte que l'exposition soit la plus basse possible et le cas échéant ne pas s'arrêter au fait que les niveaux soient en-dessous des VLEP.

Parmi les VLEP il est important de distinguer celles qui sont réglementaires (obligatoires) des VLEP sanitaires qui sont recommandées par l'ANSES. Il y a deux catégories de VLEP réglementaires : les VLEP contraignantes et les VLEP indicatives [El Yamani 2010].

Une **VLEP contraignante** est une valeur fixée par décret en Conseil d'Etat qui ne doit en aucun cas être dépassée. Son dépassement constitue une infraction sanctionnable par la justice. Une **VLEP indicative** est quant à elle fixée par arrêté et constitue un objectif à atteindre en matière de prévention.

Tout comme avec les VTR à seuil (MRL), il est possible de calculer un RD en faisant le rapport de l'exposition et de la VLEP. Les règles du Tableau 4 s'appliquent alors pour estimer les risques.

**Tableau 8 : Définition des VLEP**

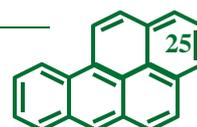
Valeurs	Agence sanitaire	Durée d'exposition	Définition
VLCT	ANSES	15 minutes	Concentration maximale admissible ne devant jamais être dépassée pendant plus de 15 minutes durant une journée de travail
TLV-STEL	ACGIH	15 minutes	
VLEP-8h	ANSES	8 heures	Concentration moyenne, applicable pour une exposition répétée de 8h/jour, 5 jour/semaine pendant toute la vie professionnelle, qui n'engendre pas d'effets toxiques
TLV-TWA	ACGIH	8 heures	
Valeur plafond	ANSES	8 heures	Concentration plafond ne devant jamais être dépassée, à n'importe quel moment de la journée
PEL-TWA	OSHA	8 heures	Concentration moyenne maximale à laquelle un travailleur peut être exposé pendant une journée de travail
REL-TWA	NIOSH	8 heures	Concentration moyenne maximale recommandée à laquelle un travailleur peut être exposé 10h/jour, 40h/semaine
CEIL	ACGIH	Vie entière	Concentration plafond ne devant jamais être dépassée, à n'importe quel moment

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists, ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail, CEIL : Ceiling, NIOSH : National institute for occupational safety and health, OSHA : Occupational safety and health administration, PEL : Permissible Exposure Level, REL : Recommended Exposure Level, STEL : Short-Term Exposure Level, TLV : Threshold Limit Value, TWA : Time-Weighed Average, VLCT : Valeur Limite à Court Terme, VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle.

Les VLEP sont toujours établies par des organismes nationaux. En France c'est l'ANSES qui est chargée de construire les VLEP à des fins réglementaires, en utilisant un guide méthodologique précis. L'élaboration des valeurs limites s'effectue dans un premier temps par l'établissement du profil toxicologique de l'agent dangereux [El Yamani 2010].

Le **profil toxicologique** constitue un état des connaissances sur la toxicité de l'agent dangereux. Cela consiste à évaluer les données scientifiques disponibles et à sélectionner les meilleures en vue d'identifier (durée, organe cible, voie d'absorption, ...) et de hiérarchiser les différents effets nocifs de l'agent dangereux.

Une fois le profil toxicologique établi, l'effet critique est déterminé.



- Construction des VLEP-8h

Si l'effet critique est à seuil, alors la VLEP-8h est construite selon le même principe que les VTR à seuil, c'est-à-dire que la dose repère (LO(A)EL, NO(A)EL ou BMD) est divisée par des facteurs d'ajustement. En revanche, si l'effet critique est sans seuil, alors il n'y a pas de valeur précise du risque. Dans ce cas, un ERI est déterminé après avoir utilisé les relations doses-réponses, extrapolé aux faibles doses et calculé un ERU. La VLEP est exprimée sous forme de trois ERI pour un scénario d'exposition défini, généralement une exposition de 8h/jour, 5 jours/semaines, 240 jours/an et pendant 45 ans. Les trois ERI correspondent à la probabilité (excès) de survenue additionnelle de l'effet toxique pour 10 000, 100 000 et un million de salariés exposés à l'agent dangereux. Lorsqu'il n'est pas possible de déterminer un seuil de toxicité ou un ERI et si une VLCT existe, il est recommandé que la VLEP-8h soit définie comme la valeur qui permet de ne jamais dépasser un cinquième de la VLCT [El Yamani 2010]. Sinon des VLEP dites pragmatiques peuvent être recommandées. Leur établissement se base sur un effet critique à seuil et la méthode associée à ce type d'effet.

- Construction des VLCT et des valeurs plafonds

Lorsque les données le permettent, les VLCT et valeurs plafonds sont construites selon le même schéma que les VLEP-8h. Lorsqu'il n'est pas possible de déterminer un seuil de toxicité ou un ERI et si une VLEP-8h existe, il est recommandé que la VLCT soit définie comme la valeur qui permet de ne jamais dépasser cinq fois la VLEP-8h [El Yamani 2010].

- Probabilités de dépassement des valeurs limites

A partir des recommandations de l'annexe D de la norme CEN 689 dans la situation où il y a au moins six prélèvements [AFNOR 1995a], la probabilité de dépasser la valeur de référence (PDV) est estimée à partir des 95<sup>ème</sup> et 99,9<sup>ème</sup> centiles des distributions de concentrations. Il est considéré qu'il y a un dépassement de la valeur limite si plus de 5% des concentrations excèdent cette valeur ( $PDV > 5\%$ ). En revanche dans le cas où il y a au maximum 1% des concentrations qui sont inférieures à la valeur de référence ( $PDV \leq 0,1\%$ ), alors la conclusion est un non-dépassement du seuil de référence. Dans le dernier cas ( $5\% \geq PDV > 0,1\%$ ), il n'est pas possible de conclure quant au dépassement de la valeur de référence. Cette approche et l'utilisation de RD sont classiquement réalisées en santé au travail.

- Autres valeurs limites

Au niveau environnemental, des valeurs limites existent également et correspondent à des objectifs à atteindre dans le futur.

## 5. Conclusion

L'ERS est une méthodologie rigoureuse permettant d'estimer les risques encourus par les personnes exposées à des agents dangereux et ainsi de répondre à la question « Est-ce qu'un individu a un risque élevé de développer une maladie en lien avec son environnement ? ». L'ERS permet également d'identifier les secteurs industriels et/ou les activités professionnelles les plus à risque à un moment donné mais aussi de suivre leurs évolutions temporelles en fonction du changement des procédés, des produits et de la réglementation. Ceci est d'autant plus important pour les composés présentant un risque chronique notamment cancérigène pour la santé humaine, car les pathologies surviendront après de nombreuses années par rapport au début de l'exposition. C'est d'ailleurs le cas des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) pour lesquels peu de données d'exposition sont disponibles. **Dans la suite de ce manuscrit nous nous focaliserons essentiellement sur ces polluants, en se concentrant exclusivement sur les expositions atmosphériques.**

### *Résumé*

L'évaluation des risques sanitaires (ERS) est couramment utilisée pour pouvoir répondre à la question : « Est-ce qu'un individu a un risque de développer une maladie en lien avec son exposition professionnelle? ». Cette démarche rigoureuse se déroule en 4 étapes.

L'identification et la caractérisation des dangers liés aux agents chimiques (étape 1) sont de mieux en mieux connus, notamment à travers la réglementation REACH, mais également grâce à l'existence d'une soixantaine de bases toxicologiques, qui sont pour la plupart libre d'accès. Toutefois, un manque de données existe pour les substances récentes (e.g., nanoparticules), celles émises en mélanges ou encore celles ayant des effets sur la peau.

La définition des relations dose-réponse (étape 2) est principalement basée sur des données provenant d'études expérimentales chez l'animal. Des études complémentaires (chez l'homme si possible) sont nécessaires pour les substances émises en mélanges car peu de données existent.

L'estimation des expositions (étape 3) est bien connue pour certaines substances comme l'asbestose. Il existe d'ailleurs environ 120 bases de données d'exposition dont 64% concernent des expositions atmosphériques sur les lieux de travail. Cependant, pour un nombre important d'entre elles, il existe un manque d'informations sur la méthodologie des mesurages et sur les déterminants collectés. Certaines de ces bases sont confidentielles, à visée administrative, et la plupart ont des données qui proviennent exclusivement d'industries où les niveaux de concentration sont élevés. De plus, les prélèvements réalisés sont souvent des prélèvements d'ambiance, qui sont moins précis et proches de l'exposition réelle que les prélèvements individuels et qui ne peuvent pas être comparés aux valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP).

La caractérisation des risques sanitaires (étape 4) nécessite d'avoir des valeurs toxicologiques de référence (MRL, ERU, CSF) ainsi que des VLEP, ce qui n'est pas toujours le cas. Pour l'estimation des risques d'effets toxiques sans seuil, il existe plusieurs indicateurs qui ont l'avantage de prendre en compte différents paramètres tel que la période d'exposition, le poids corporel d'un individu ou encore son taux d'inhalation. Il n'existe cependant pas de guide ou de recommandation permettant de savoir le(s)quel(s) de ces indicateurs il faut utiliser.

L'ERS permet d'identifier les secteurs industriels et/ou les activités professionnelles les plus à risque à un moment donné mais permet aussi de suivre les évolutions temporelles des expositions d'un secteur industriel et/ou d'une activité professionnelle en fonction du changement des procédés, des produits et de la réglementation, et ainsi déterminer l'efficacité et la pertinence de ces changements. Ce suivi temporel est particulièrement important pour les composés présentant un risque chronique notamment cancérigène pour la santé humaine, car les pathologies surviendront après de nombreuses années par rapport au début de l'exposition. C'est notamment le cas des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), mélanges complexes de composés étudiés dans ce travail.

## Chapitre II – ERS appliquée aux HAP

### 1. Etape 1 : Identification et caractérisation des dangers

#### 1.1 HAP : polluants organiques ubiquitaires

Ubiquitaires de l'environnement, les HAP forment une famille de plusieurs centaines de composés organiques persistants constitués d'au moins deux cycles benzéniques fusionnés [Achten 2015, Hamidi 2016, Kim 2013, Skupinska 2004]. Dans l'atmosphère, ils sont toujours présents sous forme de mélanges complexes comprenant une phase particulaire pour les plus lourds (quatre cycles et plus, potentiellement cancérigènes) et une phase gazeuse pour les plus légers (deux à quatre cycles, moins toxiques) [Ifegwu 2015, Park 2002, Rappaport 2004, Skupinska 2004]. Ce sont des molécules très stables possédant de multiples sources d'émission [Zhang 2016] et très difficile à détruire à tel point qu'ils sont surnommés par les astronomes et astrophysiciens les « cafards cosmiques » [Phillips 2007].

#### 1.2 Sources d'exposition

Les HAP sont émis lors des processus de combustion incomplète de la matière organique mais aussi au cours de la distillation du charbon (source pyrogénique) et du pétrole (source pétrogénique), ou de l'utilisation de produits dérivés de ces processus [Ifegwu 2015, Kim 2013, Skupinska 2004].

- Environnement général

En environnement général, les sources d'émission sont d'origine naturelle – feux de forêts, volcanisme, réactions géologiques thermiques – ou, de manière prépondérante, anthropique (tabagisme, barbecue et cuisson des aliments, émission des moteurs, chauffage urbain, industries) [Kim 2013, Oz 2016, Rose 2015, Skupinska 2004, Zelinkova 2015a,b] (Figure 3). Les concentrations et les proportions relatives des différents HAP dans les mélanges sont très variables. En milieu urbain, les concentrations sont dépendantes de la saison et sont plus élevées en hiver que pour les autres saisons du fait d'émissions plus importantes liées notamment au chauffage domestique et aux émissions des véhicules de transport [Hansen 2008, Ifegwu 2015, Kim 2013]. D'autres facteurs peuvent également être à l'origine de ces disparités – modifications de la répartition entre la phase particulaire et la phase gazeuse – comme la photodégradation des HAP [Manoli 2004, Mantis 2005] ou encore les phénomènes d'inversion thermique [Kim 2013].

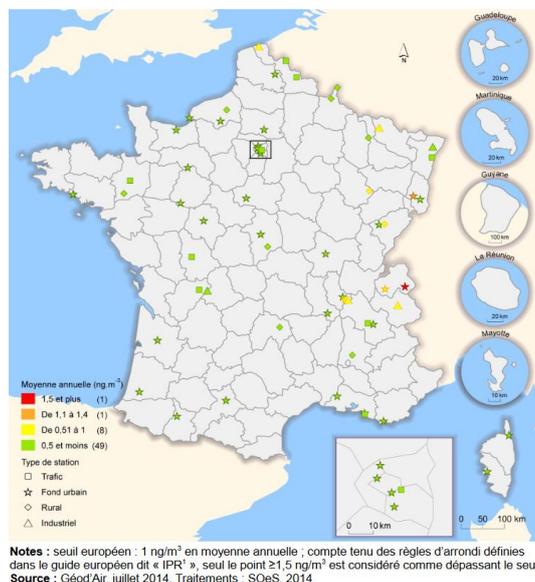


Figure 3 : Concentrations annuelles en BaP en France en 2013

- Environnement professionnel

Au niveau professionnel, près de deux millions de travailleurs sont exposés en France [Ministère du Travail 2005b, 2013] dans de nombreux secteurs industriels utilisant des produits dérivés de la houille ou du pétrole tels que le bitumage [Burstyn 2002, Deygout 2011], le décolletage [Chen 2008, Gromiec 1981, Lacassagne 1945] ou encore la métallurgie [Buchet 1992, Marczynski 2009], industries très présentes dans la région Auvergne-Rhône-Alpes (anciennement Rhône-Alpes). Les expositions sont, dans la grande majorité des cas, très supérieures à celles retrouvées en environnement général. Les HAP au sein des mélanges ont des concentrations et des proportions relatives très variables et fonction des sources d'émission qui dépendent notamment du type d'activité industrielle [Manoli 2004].

### 1.3 Voies d'absorption

Les HAP sont des composés qui possèdent des propriétés lipophiles et une faible solubilité aqueuse leur permettant de pénétrer facilement dans les organismes vivants. Ils ont par ailleurs tendance à se bioaccumuler dans les tissus mous. Les principales voies de pénétration de ces molécules dans l'organisme sont l'inhalation, l'ingestion (alimentation, boissons, produits pharmaceutiques) et le contact cutané –peau, muqueuses et yeux – [Bosetti 2007, Hamidi 2016, Ravindra 2008, Skupinska 2004, Zhang 2016].

En environnement général, les principales voies d'absorption sont l'inhalation de fumée chez les fumeurs et l'ingestion d'aliments grillés chez les non-fumeurs alors qu'au niveau professionnel ce sont l'inhalation et le contact cutané direct et indirect avec les produits qui prédominent [Abdel-Shafy 2016, Cattaneo 2016].

### 1.4 Devenir dans l'organisme

Une fois à l'intérieur du corps, après absorption par les poumons, la peau et l'intestin, les HAP sont distribués rapidement dans tous les compartiments de l'organisme, et peuvent être stockés dans les reins, le foie ainsi que dans les tissus adipeux. Ensuite ils sont généralement biotransformés en métabolites pour être plus facilement excrétés. Mais au cours de cette métabolisation, certains composés sont bioactivés les rendant ainsi toxiques [Flesher 2016]. L'élimination se fait principalement par les fèces et dans une moindre mesure par l'urine [Ifegwu 2015]. Les composés les plus lourds (quatre cycles et plus) sont majoritairement excrétés dans les fèces alors que les plus légers (deux à quatre cycles) sont principalement excrétés dans les urines [Ifegwu 2015]. L'excrétion varie de manière importante entre races animales et entre individus d'une même race [Kim 2013].

### 1.5 Effets des HAP sur la santé

Bien que les HAP soient suspectés d'avoir joué un rôle prépondérant dans l'apparition de la vie sur Terre [Bernstein 1999, Ehrenfreund 2006, Merino 2014, Phillips 2007], ils représentent l'une des familles de composés organiques les plus toxiques connus à ce jour.

#### 1.5.1 Effets aigus

Très peu de données concernant la toxicité aiguë des HAP sont disponibles.

- Chez l'animal

Chez les rats, les HAP sont des irritants directs de la peau et peuvent causer des réactions allergiques [Rengarajan 2015] ainsi que des troubles hépatiques et rénaux [ATSDR 1995]. Le naphthalène (Naph) est également à l'origine de lésions nasales et d'hyperplasie du poumon et métaplasie des voies respiratoires [ATSDR 2005].



- Chez l'homme

Des expositions de courte durée peuvent engendrer des problèmes pulmonaires chez des asthmatiques ainsi que des thromboses chez des personnes atteintes de cardiopathies [Kim 2013]. En environnement professionnel, des expositions élevées aux HAP peuvent provoquer des symptômes tels qu'une irritation des yeux, des nausées, des vomissements ou encore des diarrhées [Kim 2013, Unwin 2006]. Les mélanges de ces composés peuvent également être à l'origine de dermatites phototoxiques [Unwin 2006]. D'ailleurs, le benzo[a]pyrène (BaP), le Naph et l'anthracène (Ant) sont des irritants directs de la peau et le BaP et l'Ant peuvent causer des réactions allergiques car ce sont également des sensibilisateurs de la peau [Kim 2013, Rengarajan 2015].

### 1.5.2 Effets chroniques

Les HAP sont surtout connus pour leurs effets chroniques.

- Chez l'animal

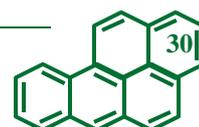
Des études animales ont montré que ces composés pouvaient affecter les systèmes immunitaire et hématopoïétique, et engendrer des effets neurologiques, sur le développement et la reproduction [Latif 2010, Wells 2010, Zhang 2016]. Ils sont également tératogènes, pouvant provoquer des effets toxiques pour l'embryon [Wassenberg and Di Giulio 2004] ainsi que des anomalies à la naissance suite à une exposition durant la gestation [Kristensen 1995]. Des augmentations de l'incidence des cancers de la peau, de la vessie, des poumons, du foie, de l'estomac ainsi que des sarcomes ont également été rapportées [Bachmann 1938, Samanta 2002]. Le Naph serait également responsable d'adénomes et de neuroblastes épithéliaux des voies nasales [ATSDR 2005]. C'est d'ailleurs à cause de ces effets que le Naph a été classé 2B (Peut-être cancérigène pour l'homme) par le CIRC.

- Chez l'homme

Chez l'homme, les HAP seraient responsables de troubles de l'immunité [Szczeplik 1994, Zaccaria 2013], du déclenchement ou de l'augmentation des symptômes d'asthme, notamment durant l'enfance [Karimi 2015, Liu H 2016] et augmenteraient le risque de mortalité cardio-pulmonaire [Alshaarawy 2016, Kuo 2003]. Ils sont suspectés d'entraîner des troubles de la reproduction [CIRC 2010], d'être tératogènes –accouchements prématurés, retards dans le développement de l'enfant ainsi qu'un poids faible à la naissance [Perera 2005] –, mais aussi d'être des perturbateurs endocriniens [Zhang 2016].

Cependant, les problèmes sanitaires majeurs liés à l'exposition aux HAP concernent leur cancérogénicité, qui est principalement due à leur faculté à se fixer sur l'ADN, pouvant générer une suite d'effets perturbateurs souvent à l'origine de l'initiation de tumeurs [Misaki 2016, Zaccaria 2013]. De nombreuses études ont d'ailleurs montré une association entre l'exposition aux HAP et l'augmentation des risques de survenue de cancer du poumon, de la vessie et de la peau [Armstrong 2003, Ifegwu 2015, Kim 2016]. D'autres études épidémiologiques suspectent fortement les HAP d'être responsables d'une augmentation de l'incidence de cancers du sein, des reins, de la prostate, du pancréas, du larynx, du sang (leucémie) et des cancers colorectaux [Clapp 2008, Hamidi 2016, Korsh 2015, White 2016]. Cependant des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer ces derniers résultats. Les résultats des études épidémiologiques ayant montré une association significative entre exposition professionnelle aux HAP et cancer chez l'homme, sont résumés dans le Tableau 9. Les cancers observés chez les travailleurs sont majoritairement des cancers du poumon mais également de la vessie et des reins. La moitié de ces cancers a été observée pour des expositions consécutives à des HAP émis par des produits dérivés de la houille (métallurgie) et l'autre moitié par des produits dérivés du pétrole (émissions moteurs, application de bitumes, utilisation d'huiles).

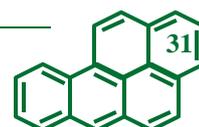
Les principaux organes cibles chez l'homme sont donc les poumons et de manière plus générale tout le tractus respiratoire ainsi que la vessie et la peau.



**Tableau 9 : Etudes épidémiologiques montrant une association significative entre exposition professionnelle aux HAP et cancer chez l'homme**

Industrie/activité/exposition	Pays	Période	Cancer	Indicateur	IC 95%	Référence		
Production aluminium	Norvège	1953-1993	Poumon	SIR	1,5	(1,1-2,1)	[Bosetti 2007] citant Ronneberg (1999)	
		1953-1996	Vessie	SIR	1,3	(1,1-1,5)	[Bosetti 2007] citant Romundstad (2000)	
Production aluminium - anode précurite	Australie	1983-2002	Rein	SIR	2,0	(1,1-3,4)	[Rota 2014] citant Sim (2009)	
		Norvège	1953-1991	Poumon	SMR	2,7	(1,6-4,1)	[Bosetti 2007] citant Ronneberg (1995)
Production aluminium - anode Söderberg	Canada	1953-1979	Poumon	SMR	1,6	(1,2-2,1)	[Bosetti 2007] citant Andersen (1982)	
		1957-1999	Vessie	SIR	1,8	(1,5-2,2)	[Rota 2014] citant Spinelli (2006)	
		1950-1977	Poumon	SMR	1,3	(1,1-1,6)	[Bosetti 2007] citant Gibbs (1985)	
		1954-1985	Larynx	SMR	1,7	(1,1-2,6)	[Bosetti 2007] citant Spinelli (1991)	
		1950-1999	Poumon	SMR	1,4	(1,3-1,5)	[Rota 2014] citant Gibbs (2007)	
Production aluminium - anodes Söderberg et précurites	Canada	1950-1999	Vessie	SMR	2,2	(1,8-2,8)	[Rota 2014] citant Gibbs (2007)	
		1980-1999	Larynx	SMR	1,3	(1,0-1,7)	[Rota 2014] citant Gibbs and Seigny (2007a)	
		1980-1999	Poumon	SIR	1,2	(1,1-1,3)	[Rota 2014] citant Gibbs and Seigny (2007a)	
		1980-1999	Vessie	SIR	1,8	(1,6-2,1)	[Rota 2014] citant Gibbs and Seigny (2007a)	
Production de noir de carbone	UK	1951-1996	Poumon	SMR	1,7	(1,3-2,2)	[Bosetti 2007] citant Sorahan (2001)	
		1976-1998	Poumon	SMR	2,2	(1,6-2,9)	[Rota 2014] citant Wellmann (2006)	
Fabrication électrode de carbone	Japon	1951-1988	Poumon	SMR	2,6	(1,2-5,0)	[Bosetti 2007] citant Mori (2002)	
Fonderie de fer et aciérie	Suède	1958-2004	Poumon	SIR	1,6	(1,2-2,1)	[Rota 2014] citant Westberg (2013)	
		1953-1965	Poumon	SMR	1,8	(1,5-2,2)	[Bosetti 2007] citant Doll (1972)	
Gazéification de houille	UK	1953-1965	Vessie	SMR	2,3	(1,1-4,2)	[Bosetti 2007] citant Doll (1972)	
		1953-1989	Poumon	SMR	2,9	(2,3-3,6)	[Bosetti 2007] citant Berger (1992)	
Travaux publics	Allemagne	1965-2004	Larynx	SMR	3,7	(2,2-6,3)	[Rota 2014] citant Behrens (2009)	
		1965-2004	Poumon	SMR	1,8	(1,5-2,2)	[Rota 2014] citant Behrens (2009)	
		1965-2004	Vessie	SMR	3,3	(2,0-5,6)	[Rota 2014] citant Behrens (2009)	
Production aluminium - anode Söderberg	Canada	1950-1988	Poumon	RR	2,0	(1,4-2,9)	[Boffetta 1997] citant Armstrong (1994)	
Cokerie	Chine	1971-1982	Poumon	RR	2,6	(2,1-3,1)	[Boffetta 1997] citant Wu (1988)	
		USA, Can	1951-1982	Poumon	RR	2,0	(1,6-2,3)	[Boffetta 1997] citant Costantino (1995)
Cokerie - opérateurs proches des fours	France	1963-1987	Poumon	RR	2,5	(1,1-5,0)	[Boffetta 1997] citant Chau (1993)	
Cokerie - opérateurs de maintenance	France	1963-1987	Poumon	RR	4,3	(1,6-9,4)	[Boffetta 1997] citant Chau (1993)	
Aciérie	UK	1946-1990	Poumon	RR	1,5	(1,3-1,6)	[Boffetta 1997] citant Sorahan (1994)	
Fonderie de fer	USA	1950-1984	Poumon	RR	1,3	(1,1-1,5)	[Boffetta 1997] citant Andjelkovich (1990)	
Fonderie de fer et aciérie	Canada	1967-1977	Poumon	RR	2,5	(1,5-3,8)	[Boffetta 1997] citant Gibson (1977)	
Fonderie de fer et aciérie - Mouleurs	Danemark	1970-1980	Vessie	RR	9,0	(3,3-19)	[Boffetta 1997] citant Hansen (1991)	
Conducteurs – moteurs diesel	Suisse	1970-1986	Poumon	RR	1,6	(1,3-2,0)	[Boffetta 1997] citant Gubéran (1992)	
		Italie	1981-1982	Poumon	RR	1,4	(1,1-1,7)	[Boffetta 1997] citant Costa (1995)
		Finlande	1970-1985	Poumon	RR	1,1	(1,1-1,2)	[Boffetta 1997] citant Pukkala (1995)
Conducteurs de bus – moteur diesel	USA	1954-1980	Poumon	RR	2,6	(1,7-4,1)	[Boffetta 1997] citant Hrubec (1992)	
		1954-1980	Vessie	RR	3,1	(1,2-8,1)	[Boffetta 1997] citant Hrubec (1992)	
Conducteurs de taxis – moteur diesel	USA	1968-1970	Poumon	RR	3,4	(2,2-5,2)	[Boffetta 1997] citant Menck (1976)	
		1968-1970	Poumon	RR	1,7	(1,4-2,0)	[Boffetta 1997] citant Menck (1976)	
Conducteurs de camions – moteur diesel	USA	1968-1972	Poumon	RR	1,8	(1,4-2,3)	[Boffetta 1997] citant Morton (1982)	
		UK	1950-1984	Poumon	RR	1,6	(1,4-1,8)	[Boffetta 1997] citant Balarajan (1992)
		Islande	1951-1958	Poumon	RR	2,1	(1,4-3,2)	[Boffetta 1997] citant Rafnsson (1992)
Cheminots – moteur diesel	Danemark	1970-1980	Poumon	RR	1,6	(1,3-2,0)	[Boffetta 1997] citant Hansen (1993)	
		USA	1959-1980	Poumon	RR	1,4	(1,1-1,9)	[Boffetta 1997] citant Garshick (1988)
Opérateurs gros équipements – moteur diesel	USA	1954-1980	Poumon	RR	1,4	(1,2-1,5)	[Boffetta 1997] citant Hrubec (1995)	
		1982-1984	Poumon	RR	2,6	(1,1-6,1)	[Boffetta 1997] citant Boffetta (1988)	
Application goudron sur toitures	Finlande	1970-1985	Poumon	RR	1,3	(1,1-1,6)	[Boffetta 1997] citant Pukkala (1995)	
Application mastic sur routes	USA	1960-1971	Poumon	RR	1,6	(1,3-1,9)	[Boffetta 1997] citant Hammond (1976)	
Ramoneurs	Danemark	1959-1984	Poumon	RR	3,4	(2,3-5,0)	[Boffetta 1997] citant Hansen (1989)	
Acierie	Suède	1951-1990	Poumon	RR	2,1	(1,5-2,7)	[Boffetta 1997] citant Evanoff (1993)	
Fonderie de fer	USA	1974-1977	Poumon	OR	2,2	(1,5-3,3)	[Boffetta 1997] citant Blot (1983)	
		1973-1990	Poumon	OR	2,4	(1,6-3,8)	[Boffetta 1997] citant Burns (1991)	
Transport motorisé	Canada	1950-1975	Poumon	OR	1,5	(1,1-2,1)	[Boffetta 1997] citant Spinelli (1990)	
Conducteurs	USA	1973-1990	Poumon	OR	1,9	(1,4-2,6)	[Boffetta 1997] citant Burns (1991)	
		Suède	1972-1977	Poumon	OR	6,8	(3,9-11,6)	[Boffetta 1997] citant Damber (1985)
Conducteur de camion	USA	1976-1983	Poumon	OR	1,5	(1,1-1,9)	[Boffetta 1997] citant Hayes (1989)	
		Allemagne	1977-1985	Vessie	OR	1,8	(1,1-2,8)	[Boffetta 1997] citant Kunze (1992)
Conducteur de véhicule à moteur	France	1976-1980	Poumon	OR	1,4	(1,1-1,9)	[Boffetta 1997] citant Benhamou (1988)	
		USA	1980-1985	Poumon	OR	1,5	(1,2-1,8)	[Boffetta 1997] citant Zahm (1989)
Dockers	Italie	1979-1986	Poumon	OR	2,1	(1,1-4,0)	[Boffetta 1997] citant Bovenzi (1993)	
		Pologne	1983-1988	Peau	OR	1,5	(1,1-2,1)	[Boffetta 1997] citant Kubasiewicz (1996)
Huiles minérales	Canada	1994-1997	Cerveau	OR	1,3	(1,1-1,6)	[Pan 2005]	
		Danemark	1979-1982	Rein	OR	5,5	(1,6-20)	[Boffetta 1997] citant Jensen (1988)
Application bitumes	Canada	1994-1997	Cerveau	OR	1,5	(1,2-1,9)	[Pan 2005]	
Pétrole – salariés de moins de 60 ans	USA	1999-2004	Prostate	OR	4,5	(2,0-10,4)	[Rybicki 2006]	
Houille	Danemark	1979-1982	Rein	OR	4,0	(1,2-14)	[Boffetta 1997] citant Jensen (1988)	
		Canada	1979-1986	Prostate	OR	1,7	(1,2-2,5)	[Nadon 1995]
Goudron	Canada	1982-1987	Rein	OR	9,3	(1,2-74)	[Boffetta 1997] citant Sharpe (1989)	
Bois	Canada	1979-1986	Œsophage	OR	2,8	(1,2-6,7)	[Nadon 1995]	

Can : Canada, IC : Intervalle de confiance à 95%, OR : Odds ratio, RR : risque relatif, SIR : Ratio standardisé d'incidence, SMR : Ratio standardisé de mortalité, UK : Grande-Bretagne, USA : Etats-Unis.



## 1.6 Classification

En France, les HAP sont, tant en environnement qu'en milieu professionnel, au deuxième rang des polluants ciblés comme prioritaires, juste après l'amiante [Ministère des Affaires Sociales 2009]. Malgré des similarités structurales, tous les HAP ne possèdent pas la même toxicité et leur potentiel cancérigène varie grandement. Du fait de leurs propriétés mutagène et cancérigène, les HAP sont classés comme polluants prioritaires par l'UE. Le CIRC a également statué sur le potentiel cancérigène de plusieurs HAP. L'US EPA a quant à elle distingué seize composés comme prioritaires du fait de leur abondance dans l'environnement [Keith 2015]. Cette liste, établie en 1976, fait actuellement l'objet d'un débat concernant une éventuelle actualisation qui permettrait de tenir compte de composés aromatiques polycycliques plus dangereux, notamment ceux substitués avec par exemple un groupement méthyl ou amine [Andersson 2015a, b]. Le Tableau 10 synthétise les différentes classifications des principaux HAP les plus souvent analysés dans la littérature.

Le BaP est le plus dangereux d'entre eux, il est le seul classé cancérigène certain pour l'homme par le CIRC [CIRC 2015]. Le Naph est le seul HAP gazeux à être classé « Peut-être cancérigène pour l'homme » par le CIRC et le seul avec le phénanthrène (Phe) à être suspecté d'être cancérigène pour l'homme par l'UE. La toxicité du Naph est d'ailleurs actuellement en cours de réactualisation dans le cadre du plan d'action continu communautaire CoRAP adopté pour 2016-2018 par l'Agence européenne des produits chimiques [ECHA 2016]. Seulement deux HAP particulières –le benzo[ghi]pérylène (BghiP) et le benzo[e]pyrène – sont inclassables quant à leur cancérogénicité pour l'homme par le CIRC bien que le potentiel cancérigène du benzo[e]pyrène soit suspecté par l'UE.

Le CIRC a également évalué les mélanges et les secteurs d'activité susceptibles d'augmenter le risque de cancer chez l'homme (

Tableau 11). Ces produits et secteurs coïncident avec ceux pour lesquels des cas des études épidémiologiques ont montré une association significative entre exposition aux HAP et cancer chez l'homme (Tableau 9).

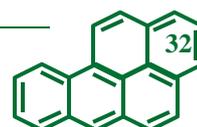
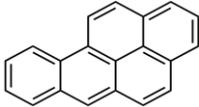
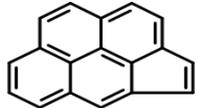
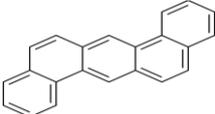
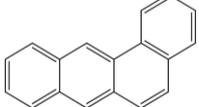
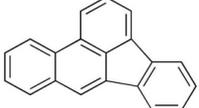
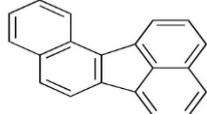
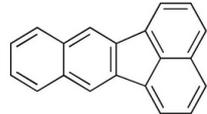
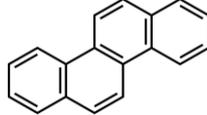
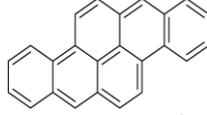
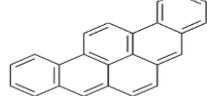


Tableau 10 : Classification des principaux HAP suivant leur toxicité

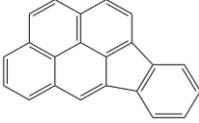
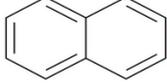
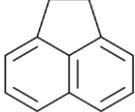
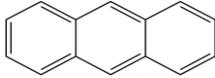
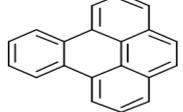
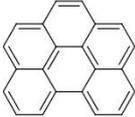
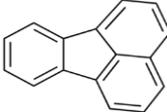
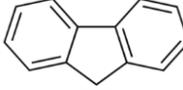
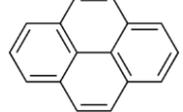
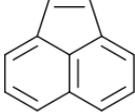
HAP	Abréviation	Structure chimique	Forme	Classification CIRC	Classification UE			Polluants prioritaires US EPA
					C	M	R	
Benzo[a]pyrène	BaP		Particulaire	1	1B	1B	1B	X
Cyclopenta[c,d]pyrène	CcdP		Particulaire	2A				
Dibenzo[a,h]anthracène	DahA		Particulaire	2A	1B			X
Dibenzo[a,i]pyrène	DaiP		Particulaire	2A	1B			
Benzo[a]anthracène	BaA		Particulaire	2B	1B			X
Benzo[b]fluoranthène	BbF		Particulaire	2B	1B			X
Benzo[j]fluoranthène	BjF		Particulaire	2B	1B			
Benzo[k]fluoranthène	BkF		Particulaire	2B	1B			X
Chrysène	Chr		Particulaire	2B	1B	2		X
Dibenzo[a,h]pyrène	DahP		Particulaire	2B	1B	2		
Dibenzo[a,i]pyrène	DaiP		Particulaire	2B	1B			

C : Cancérogène, CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer, HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques, M : Mutagène, R : Reprotoxique, UE : Union Européenne, US EPA : Agence américaine de protection de l'environnement. **Classification CIRC** : 1 : Cancérogène certain pour l'homme, 2A : Probablement cancérogène pour l'homme, 2B : Peut-être cancérogène pour l'homme, 3 : Inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme, 4 : Probablement pas cancérogène pour l'homme.

**Classification UE :**

- **Cancérogène** : 1A : Substances dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est avéré, 1B : Substances dont le potentiel cancérogène pour l'être humain est supposé, 2 : Substances suspectées d'être cancérogènes pour l'homme.
- **Mutagène** : 1A : Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est avérée, 1B : Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est supposée, 2 : Substances préoccupantes du fait qu'elles pourraient induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains.
- **Reprotoxique** : 1A : Substances dont la toxicité pour la reproduction humaine est avérée, 1B : Substances présumées toxiques pour la reproduction humaine, 2 : Substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine.

Tableau 10 (suite)

HAP	Abréviation	Structure chimique	Forme	Classification CIRC	Classification UE			Polluants prioritaires US EPA
					C	M	R	
Indéno[1,2,3-cd]pyrène	IP		Particulaire	2B	2			X
Naphtalène	Naph		Gazeux	2B	2			X
Acénaphthène	Acen		Gazeux	3				X
Anthracène	Ant		Gazeux	3				X
Benzo[e]pyrène	BeP		Particulaire	3	1B			
Benzo[ghi]pérylène	BghiP		Particulaire	3				X
Fluoranthène	Flua		Gazeux et particulaire	3				X
Fluorène	Fluo		Gazeux	3				X
Phénanthrène	Phe		Gazeux	3	2			X
Pyrène	Pyr		Gazeux et particulaire	3				X
Acénaphthylène	Acenty		Gazeux					X

C : Cancérigène, CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer, HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques, M : Mutagène, R : Reprotoxique, UE : Union Européenne, US EPA : Agence américaine de protection de l'environnement.

**Classification CIRC :** 1 : Cancérigène certain pour l'homme, 2A : Probablement cancérigène pour l'homme, 2B : Peut-être cancérigène pour l'homme, 3 : Inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme, 4 : Probablement pas cancérigène pour l'homme.

**Classification UE :**

- **Cancérigène :** 1A : Substances dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est avéré, 1B : Substances dont le potentiel cancérigène pour l'être humain est supposé, 2 : Substances suspectées d'être cancérigènes pour l'homme.
- **Mutagène :** 1A : Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est avérée, 1B : Substances dont la capacité d'induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains est supposée, 2 : Substances préoccupantes du fait qu'elles pourraient induire des mutations héréditaires dans les cellules germinales des êtres humains.
- **Reprotoxique :** 1A : Substances dont la toxicité pour la reproduction humaine est avérée, 1B : Substances présumées toxiques pour la reproduction humaine, 2 : Substances suspectées d'être toxiques pour la reproduction humaine.

**Tableau 11 : Produits et secteurs d'activités émettant des HAP classés par le CIRC**

Produits et secteurs d'activité	Classification CIRC (2015)
Brai de houille	1
Emissions diesel	1
Fonderie de fer et d'acier	1
Fumée de tabac	1
Gazéification du charbon	1
Goudron de houille	1
Huiles minérales (non ou légèrement traitées)	1
Production d'aluminium	1
Production de cokerie	1
Ramonage/Suies	1
Créosote	2A
Emissions cuisson haute température	2A
Raffinage du pétrole	2A
Bitumes	2B
Emissions essence	2B
Extrait noir de charbon	2B
Pompiers	2B
Huiles minérales (hautement traitées)	3
Pétrole brut	3

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer.

1 : Cancérogène certain pour l'homme, 2A : Probablement cancérogène pour l'homme, 2B : Peut-être cancérogène pour l'homme, 3 : Inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme, 4 : Probablement pas cancérogène pour l'homme.

## 2. Etape 2 : Définition des relations dose-réponse

Très peu de VTR (à seuil et sans seuil) sont établies car bien que la dangerosité des HAP soit relativement bien connue leurs effets sur la santé humaine sont encore mal quantifiés. Le Tableau 12 présente les différentes VTR disponibles. Seuls deux HAP, le BaP et le Naph, possèdent des VTR. D'autres HAP ont également des VTR mais celles-ci n'ont pas été calculées à partir d'étude de la littérature mais seulement en divisant la VTR du BaP par un facteur tenant compte de la différence de toxicité entre le BaP et l'autre HAP. Ces VTR ne seront pas abordées dans ce travail car les facteurs utilisés sous-estiment la réalité et donc la toxicité [Courter 2008, Schneider 2002, Siddens 2012, Tilton 2015]. Quel que soit le HAP considéré, très peu d'information sont disponibles concernant l'élaboration des CSF.

Pour le BaP, l'OEHHA et l'US EPA se sont basées sur des études animales alors que l'OMS et Pott (1985) se sont appuyés sur des études épidémiologiques pour construire les ERU (Tableau 12) [Bostrom 2002]. La valeur proposée pour le BaP par l'OEHHA a été calculée à partir de résultats d'une étude sur des hamsters exposés par inhalation à du BaP seul. Dans l'étude, des tumeurs (papillomes, polypes et carcinomes) ont été observées au niveau du tractus respiratoire suite à cette exposition. Pour établir la VTR, l'OEHHA a utilisé un modèle d'extrapolation multi-étapes linéarisé sans seuil et appliquée un facteur d'ajustement inter-espèce. L'ERU proposé pour le BaP par l'OMS et Pott (1985) a lui été établi à partir de données épidémiologiques de salariés travaillant dans des cokeries. Le BaP est ici utilisé comme un indicateur du mélange d'HAP. Cet ERU correspond ici à la probabilité de survenue d'un cancer du poumon suite à l'exposition sur la vie entière aux mélanges d'HAP émis par les cokeries. L'avantage de cet ERU est qu'il tient compte de données humaines, mais l'inconvénient est qu'il est typique d'un mélange spécifique issu de cokerie. Son application pour d'autres sources et secteurs, est donc limitée à des profils d'exposition similaires du fait de l'existence d'une forte variabilité de la composition chimique des mélanges d'HAP [Manoli 2004]. Le choix de prendre le BaP comme indicateur du mélange d'HAP est conventionnel et repose sur le fait qu'il est considéré comme le HAP le plus toxique et qu'il est supposé non volatil.

Le Naph est le seul HAP à posséder des VTR à seuils (MRL). Contrairement au BaP, toutes les VTR du Naph ont été établies à partir d'études animales.



En ce qui concerne les HAP totaux ( $\sum \text{HAP}_{\text{tot}}$ ), qui correspondent à la somme de plusieurs HAP, les HAP utilisés pour calculer cette VTR ne sont pas mentionnés mais compte tenu que l’auteur de cette valeur soit l’US EPA, il se pourrait que les HAP utilisés pour calculer cette somme soit les 16 HAP que cette agence a classé comme prioritaires.

Le nombre restreint de valeurs de référence peut s’expliquer par un manque de données d’exposition, surtout professionnelle, chez l’homme pour les mélanges d’HAP [Bostrom 2002]. De plus, ces valeurs ne sont établies que pour des HAP individuels alors que les HAP sont toujours émis en mélange complexe pouvant ainsi mésestimer la toxicité d’un mélange si les HAP ont des interactions entre eux [Bostrom 2002]. La question de savoir comment prendre en compte les mélanges, autre que de considérer un seul HAP comme indicateur du mélange, peut alors se poser, mais à l’heure actuelle, cette question reste en suspens. De nouvelles études sont indispensables pour établir des VTR pour d’autres HAP individuels, et pour les mélanges bien que ce soit compliqué du fait de leur complexité.

Tableau 12 : VTR des HAP disponibles pour une exposition par inhalation

HAP		Valeur de référence	Effet toxique critique	Organisme
Benzo[a]pyrène	ERU	$1,1 \times 10^{-3} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	Cancer du poumon, Cancer des voies respiratoires	OEHHA
		$6,4 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$		US EPA
	CSF	$3,9 \text{ mg}/\text{kg}/\text{jour}$ $3,14 \text{ mg}/\text{kg}/\text{jour}$		OEHHA US EPA
Naphthalène	MRL subchronique	$10 \mu\text{g}/\text{m}^3$	Hyperplasie du poumon et métaplasie des voies respiratoires	ASTDR
	MRL chronique	$3,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$	Lésions nasales	ASTDR
	ERU	$3,4 \times 10^{-5} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	Adénomes et neuroblastes épithéliaux au niveau nasal	OEHHA
	CSF	$0,12 \text{ mg}/\text{kg}/\text{jour}$		US EPA
Mélange d’HAP (BaP comme indicateur)	ERU	$8,7 \times 10^{-2} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	Cancer du poumon	OMS
		$7 \times 10^{-2} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$		[Pott 1985]
HAP totaux	ERU	$6,4 \times 10^{-4} (\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$	Cancer du poumon	US EPA

CSF : inhalation cancer slope factor, ERU : excès de risque unitaire, MRL : minimum risk level.

### 3. Etape 3 : Estimation des expositions

#### 3.1 Surveillance

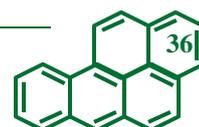
Que ce soit en environnement général ou professionnel, il est préférable d’effectuer la surveillance sur des groupes homogènes d’exposition, ce qui est plus souvent fait au niveau professionnel. Des substituts des HAP sont parfois utilisés car ils sont plus faciles à mesurer et analyser. C’est typiquement le cas de la fraction soluble dans le benzène ou du goudron de houille [Lavoue 2013, Lee 2015]. Pour ce faire, une extraction du solvant mesuré, contenant tous les composés organiques (pas seulement les HAP), est faite puis le solvant est pesé pour estimer les concentrations. Les approches de substitutions sont bien moins précises que la mesure directe des HAP individuels.

- Environnement général

Le mesurage direct des HAP sur des individus est très rarement utilisé à cause du coût et de la lourdeur des métrologies de prélèvement et d’analyses (les concentrations détectées sont généralement très faibles). Le plus souvent ce sont des données issues de mesurages indirects qui sont utilisées, où les expositions d’HAP sont mesurées à l’aide de stations fixes.

- Environnement professionnel

La surveillance atmosphérique peut être réalisée à l’aide de mesurages d’ambiance ou individuels. Dans ce travail nous ne nous intéresserons seulement aux prélèvements individuels car ce sont les seuls qu’il est possible de comparer aux valeurs de référence.



Le prélèvement individuel est généralement réalisé à l'aide d'une pompe portable d'aspiration d'air reliée par un tuyau à une cassette contenant un filtre en Teflon (VWR®) de 37 millimètre de diamètre (sur lequel les HAP particuliers sont retenues), lequel est lui-même connecté en série à une cartouche d'Amberlite XAD2 (Supelco® Orbo 43) –contenant un piège pour les HAP gazeux. Le prélèvement individuel consiste à accrocher la pompe à la ceinture d'un individu et à positionner le support (cassette + cartouche) au niveau des voies respiratoires, du côté de son bras directeur.

Les différents HAP sont ensuite extraits des supports dans des laboratoires agréés et analysés en utilisant de la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) couplée à un détecteur de fluorescence. Le recueil et l'analyse des échantillons doivent être effectués par des organismes ou des laboratoires accrédités en respectant les directives de la norme AFNOR NF X 43–294 [AFNOR 1995b].

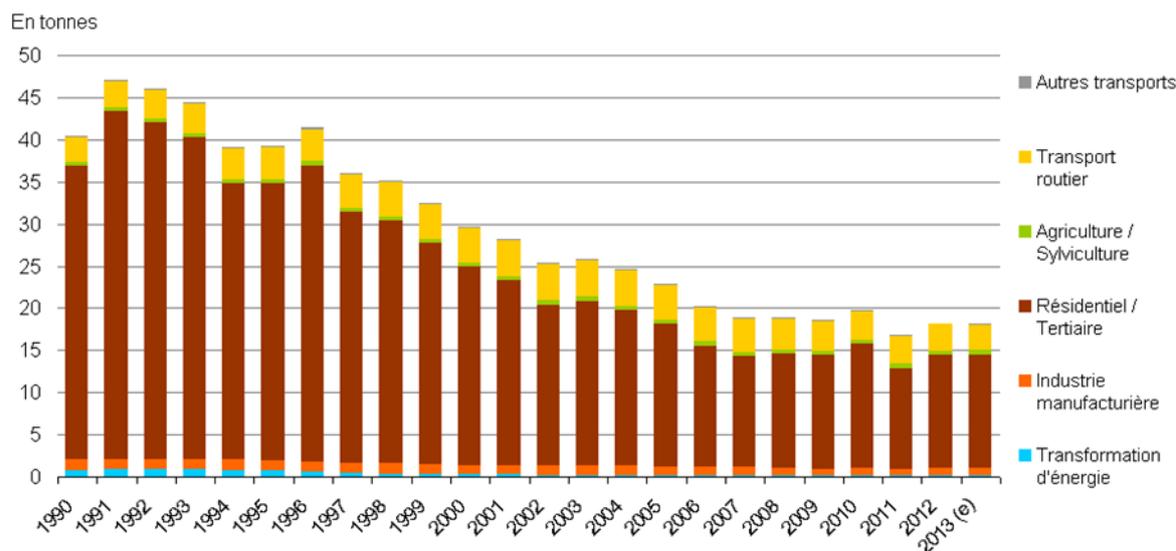
### 3.2 Niveau d'exposition

Les HAP gazeux (HAP<sub>G</sub>) sont dans la grande majorité des cas toujours présents en concentrations plus élevées que les HAP particuliers (HAP<sub>P</sub>) [Chen 2008]. Les concentrations des HAP<sub>G</sub> sont généralement de l'ordre du ng/m<sup>3</sup> en environnement et du µg/m<sup>3</sup> au niveau professionnel alors qu'elles sont pour les HAP<sub>P</sub> respectivement de l'ordre du pg/m<sup>3</sup> et du ng/m<sup>3</sup>. Le Naph est très souvent le HAP le plus abondant [Rappaport 2004, Unwin 2006]. La connaissance de la composition chimique des mélanges, à la fois de la phase gazeuse et de la phase particulaire, donnent des informations pertinentes concernant les sources d'émission et notamment sur leurs températures [Stogiannidis and Laane 2015]. Plus la température est élevée plus les concentrations des HAP sont importantes. La plupart des données concernant les niveaux d'exposition proviennent d'études environnementales et d'études épidémiologiques [Albinet 2007, Bertrand 2015, Chiffre 2015, Delhomme 2012, Kanzari 2012, Luce 2011, Veyrand 2013].

- Environnement général

Les émissions environnementales d'HAP proviennent principalement du secteur tertiaire/résidentiel, qui représente environ 75% des émissions totales. Ceci explique que les niveaux urbains soient plus élevés en hiver qu'en été. Les concentrations ont nettement diminué depuis les années 90 (d'environ 50%) suite à l'application de la convention Aarhus –ratifiée en 2002 par la France (Figure 4). Ce sont surtout les concentrations provenant du secteur tertiaire/résidentiel qui ont diminué, les concentrations des autres sources d'émission restant constantes. Par exemple les émissions dues au transport routier sont toujours de l'ordre de 2,5 tonnes par an, bien que le parc automobile a augmenté, que les moteurs ont évolué et que des réglementations (limitations des vitesses en cas de pics de pollution) sont entrées en vigueur depuis les années 90.

Au niveau journalier les concentrations d'HAP sont généralement plus élevées pendant la journée que durant la nuit à cause d'un nombre plus important de sources. A l'échelle horaire, des pics de concentrations d'HAP peuvent être constatés en matinée, en fin de matinée et en fin de journée, correspondant à une augmentation du trafic routier.



Champ : France métropolitaine.

Notes : (e) = estimation préliminaire ; somme des HAP tels que définis par la Convention de la Commission économique pour l'Europe des Nations unies : benzo[a]pyrène, benzo[b]fluoranthène, benzo[k]fluoranthène et indeno[1,2,3-cd]pyrène.

Source : Citepa, 2014. Inventaire des émissions de polluants atmosphériques et de gaz à effet de serre en France – format Secten © Citepa 2014

Figure 4 : Evolution des émissions d'HAP atmosphériques en France métropolitaine depuis 1990

- Environnement professionnel

Les niveaux d'HAP sont plus élevés dans les secteurs utilisant des produits dérivés de la houille (ex. : la métallurgie) que ceux utilisant des produits dérivés du pétrole (ex. : huiles, bitumes). A titre d'illustration les concentrations de BaP mesurées à l'aide de prélèvements individuels dans les principales industries sont présentées dans le Tableau 13. Le BaP a été choisi ici du fait de sa dangerosité (il est considéré comme le HAP le plus dangereux [CIRC 2015, Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement Européen et du Conseil 2008]). Qui plus est, il est très souvent (le seul) mesuré et lorsque d'autres HAP sont mesurés, ils varient d'une étude à une autre, ce qui limite les comparaisons entre études. Parfois des combinaisons d'HAP sont également investiguées, comme la somme de tous les HAP mesurés, mais il est fréquent que le détail des HAP utilisés pour calculer ces combinaisons ne soit pas précisé ce qui rend difficile la comparaison entre études. Les études se focalisent pour la plupart sur un seul type de secteur industriel, généralement où les niveaux de concentration sont élevés comme la métallurgie (production d'aluminium, de silicium, cokerie, fonderie).

Au sein d'une même entreprise, des fluctuations temporelles des expositions existent dues par exemple à des variations de production, de procédés. Des fluctuations spatiales sont également possibles et dépendent principalement de la distance entre zone source et zone émettrice, de la direction et de la provenance de la masse d'air ou encore de la variabilité liées aux habitudes de travail des opérateurs. Ceci montre qu'une mesure ponctuelle n'est représentative que du jour et du moment de mesurage soulignant l'importance de la stratégie. De plus, pour être le plus représentatif de l'exposition, les prélèvements individuels doivent être réalisés au niveau des voies respiratoires, sur un échantillon de personnes ayant préalablement été sélectionnées aléatoirement au sein d'un GHE.

Tableau 13 : Concentrations atmosphériques de BaP dans les principaux secteurs industriels

Industrie/activité	N	Indicateur	BaP (µg/m <sup>3</sup> )	Référence
<b>Cokerie</b>				
Cokerie	68	Moy	1,6	[Brandt 2003] citant Binkova (1998)
Cokerie	23	Moy	1,7	[Brandt 2003] citant Popp (1997)
Cokerie	63	Moy	1,9	[Brandt 2003] citant Zhang (2000)
Cokerie	62	[min-max]	[0,1-50]	[Brandt 2003] citant Hemminki (1990a)
Cokerie	76	[min-max]	[0,006-42]	[Brandt 2003] citant Lewtas (1997)
Cokerie	44	Moy [min-max]	1,3 [0,3-4,3]	[Brandt 2003] citant Reuterwall (1991)
Cokerie	18	Moy [min-max]	1,4 [0,002-50]	[Brandt 2003] citant Kalina (1998)
Cokerie	57	Moy [min-max]	5,7 [0,02-39,6]	[Brandt 2003] citant Kuljukka (1996)
Cokerie	56	Moy [min-max]	0,98 [0,1-7,80]	[Brandt 2003] citant van Schooten (1990)
Cokerie	5	[min-max]	[0,01-13,9]	[VanRooij 1993]
Cokerie	294	Med	280	[Bieniek 2012]
Cokerie	11	Moy [min-max]	0,94 [<LQ-5,27]	[Strunk 2002]
Cokerie	100	Med	0,152	[Campo 2012]
Cokerie	79	Moy [min-max]	2,24 [<LD-29,3]	[Forster 2008]
Cokerie	37	Med [min-max]	1 [0,4-2,5]	[Marczynski 2009]
Cokerie - avant rénovation des fours	10	Med [min-max]	4 [0,9-37]	[Levin 1995]
Cokerie - après rénovation des fours	8	Med [min-max]	0,7 [0,1-6,8]	[Levin 1995]
Four de cokerie sans batterie	37	Moy [min-max]	0,5 [0,03-0,6]	[Brandt 2003] citant Hemminki (1990b)
Cokerie - batterie four	24	Moy [min-max]	14,5 [0,54-90]	[Brandt 2003] citant Hemminki (1990b)
Cokerie - superviseurs	2	Moy	0,32	[Assennatto 1993]
Cokerie - superviseurs	23	Med	8	[Bieniek 2012]
Cokerie - rondier	1	/	21,49	[Bjorseth 1978]
Cokerie - enfourneurs	60	Med	290	[Bieniek 2012]
Cokerie - enfourneurs	5	Moy	21,7	[Bjorseth 1978]
Cokerie - opérateurs (sommets fours)	5	Moy [min-max]	7,44 [0,89-29,3]	[Strunk 2002]
Cokerie - opérateurs (sommets fours)	NR	[min-max]	[8,91-47,9]	[Assennatto 1993]
Cokerie - opérateurs (sommets fours)	90	Med	320	[Bieniek 2012]
Cokerie - opérateurs (sommets fours)	6	GM	5,85	[Buchet 1992]
Cokerie - opérateurs machine	8	Moy [min-max]	1,26 [<LQ-4,57]	[Strunk 2002]
Cokerie - opérateurs machine	2	Moy	1,75	[Bjorseth 1978]
Cokerie - opérateurs machine	35	[min-max]	[0,03-126,63]	[Assennatto 1993]
Cokerie - opérateurs (coté fours)	21	Med	370	[Bieniek 2012]
Cokerie - opérateurs (coté fours)	10	GM	0,04	[Buchet 1992]
Cokerie - opérateurs de maintenance des portes	11	[min-max]	[2,34-6,53]	[Assennatto 1993]
Cokerie - opérateurs température	4	[min-max]	[21,0-64,5]	[Assennatto 1993]
Cokerie - gazistes	2	[min-max]	[0,13-1,6]	[Assennatto 1993]
Cokerie - nettoyage montants four	2	Moy	12,4	[Bjorseth 1978]
Cokerie - nettoyage portes four	2	Moy	1,64	[Bjorseth 1978]
Population générale vivant près de la cokerie	100	Med	0,0015	[Campo 2012]
Population générale vivant loin de la cokerie	100	Med	0,0036	[Campo 2012]
<b>Production d'aluminium</b>				
Production d'aluminium	2	Moy	1,58	[Brandt 2003] citant Vu Duc (1996)
Production d'aluminium	67	[min-max]	[0,01-1,2]	[Brandt 2003] citant Mannschreck (1996)
Production d'aluminium	21	Moy [min-max]	0,1 [0,01-0,4]	[Healy 2001]
Anode Söderberg	3	[min-max]	[2,8-54]	[Bjorseth 1978]
Anode Söderberg	4	[min-max]	[2,3-36]	[Levin 1995]
Anode Söderberg - grutier	2	[min-max]	[2,8-44]	[Levin 1995]
Anode Söderberg - grutier, électricien	10	Moy ± SD	14 ± 14	[Tjoe Ny 1993]
Anode Söderberg - électricien, technicien, ingénieur	6	Moy	< 1	[Tjoe Ny 1993]
Anode Söderberg - laveur de creuset	6	Moy ± SD	0,93 ± 0,36	[Tjoe Ny 1993]
Anode Söderberg - ouvriers électrode	6	Moy ± SD	48 ± 30	[Tjoe Ny 1993]
Anode Söderberg - salariés garnissant les cuves	10	Moy ± SD	2,7 ± 1,7	[Tjoe Ny 1993]
Anode Söderberg - salarié de la cuve	94	Moy [min-max]	0,97 [0,02-24]	[Brandt 2003] citant Cartensen (1999a,b)
Anode précuite	NR	NR	> 0,20	[Brandt 2003] citant Heussner (1995)
Anode précuite	4	[min-max]	[0,80-27,9]	[Bjorseth 1978]
Anode précuite - four	22	GM [min-max]	0,35 [0,1-14,4]	[van Schooten 1995]
Anode précuite - tour à pate	40	GM [min-max]	1,51 [0,1-11,6]	[van Schooten 1995]
Anode précuite - réfection cuve	41	GM [min-max]	1,05 [<0,02-9]	[van Schooten 1995]
Anode précuite - électrolyse	23	GM [min-max]	0,03 [<0,02-0,06]	[van Schooten 1995]
Électrolyse	82	Moy [min-max]	0,71 [0,002-6,64]	[Lafontaine 2000]
Electrometallurgie	10	Moy [min-max]	2,35 [0,017-24,5]	[Lafontaine 2000]
Conducteur camion, contrôleur	10	[min-max]	[0,89-4,88]	[Petry 1996]
Opérateur maintenance	5	[min-max]	[0,27-3,66]	[Petry 1996]
Opérateur maintenance - tour à pate	5	[min-max]	[1,37-4,43]	[Petry 1996]
Grutier - four	5	[min-max]	[0,16-0,79]	[Petry 1996]
Grutier - tour à pate	5	[min-max]	[0,17-2,03]	[Petry 1996]

BaP : benzo[a]pyrène, GM : moyenne géométrique, GSD : écart-type géométrique, LD : limite de détection, LQ : limite de quantification, max : concentration maximale, med : médiane, min : concentration minimale, moy : moyenne arithmétique, N : nombre de prélèvements, NR : non renseigné, SD : écart-type arithmétique.



Tableau 13 (suite)

Industrie/activité/exposition	N	Indicateur	BaP (µg/m <sup>3</sup> )	Référence
<b>Production de silicium</b>				
Production de silicium - alimentation - usine A	6	Moy [min-max]	2.10 <sup>5</sup> [3,4.10 <sup>4</sup> -9 ; 4.10 <sup>5</sup> ]	[Héry 1991]
Production de silicium - alimentation - usine B	7	Moy [min-max]	4,3.10 <sup>4</sup> [1.10 <sup>4</sup> -1,6.10 <sup>5</sup> ]	[Héry 1991]
Production de silicium - coulée - usine A	5	Moy [min-max]	5,6.10 <sup>5</sup> [5,4.10 <sup>4</sup> -1,5.10 <sup>6</sup> ]	[Héry 1991]
Production de silicium - coulée - usine B	5	Moy [min-max]	3,6.10 <sup>4</sup> [2.10 <sup>4</sup> – 5,5.10 <sup>4</sup> ]	[Héry 1991]
Production de silicium (carbure de silicium) - usine A	NR	Moy	0,05	[Petry 1994]
Production de silicium (carbure de silicium) - usine B	NR	Moy	0,13	[Petry 1994]
<b>Fabrication de produits carbonés</b>				
Production électrodes	9	Moy [min-max]	2,8 [1,9-36]	[Levin 1995]
Production électrodes	NR	Moy	0,9	[Ovrebo 1995]
Production électrodes	8	GM	6,22	[Buchet 1992]
Production électrodes	26	Med [min-max]	0,1 [0-0,5]	[Marczynski 2009]
Production électrodes graphites	24	Moy [min-max]	4,9 [<LD-44,3]	[Forster 2008]
Production électrodes - grutier	2	[min-max]	[2,8-4,4]	[Levin 1995]
Production anodes	NR	Moy [min-max]	1,51 [0,1 -11,6]	[van Schooten 1995]
Production anodes	18	Med [min-max]	1,2 [0,43-3,2]	[van Delft 1998]
Production anodes - maintenance	12	Med [min-max]	0,37 [0,09-5]	[van Delft 1998]
Production anodes - garnissage cuve	3	[min-max]	[1,7-2,1]	[Levin 1995]
Production cathodes - garnissage cuve	4	[min-max]	[2,3-36]	[Levin 1995]
Production cathodes - cuisson	5	Moy [min-max]	1,15 [0,14-3,39]	[Angerer 1997]
Production cathodes - graphitisation	4	Moy [min-max]	0,01 [0,007-0,01]	[Angerer 1997]
Production cathodes - imprégnation	3	Moy [min-max]	1,09 [0,47-1,46]	[Angerer 1997]
Production cathodes - conditionnement	2	Moy [min-max]	0,01 [0,003-0,02]	[Angerer 1997]
Production cathodes - broyage	2	Moy [min-max]	0,09 [0,01-0,17]	[Angerer 1997]
<b>Fonderie</b>				
Aciérie	17	Moy	0,02	[Liu 2010]
Aciérie	32	Moy	0,96	[Brandt 2003] citant Forni (1996)
Aciérie	12	Med [min-max]	2,4 [1-24,1]	[Marczynski 2009]
Aciérie - four	7	Moy	0,05	[Liu 2010]
Aciérie - chargement métal dans moule	9	Moy	0,01	[Liu 2010]
Aciérie - peinture	2	Moy	0,05	[Liu 2010]
Fonderie de fer	8	Moy	0,05 - >0,2	[Brandt 2003] citant Phillips (1988)
Fonderie de fer	16	Moy	<0,05	[Brandt 2003] citant Phillips (1988)
Fonderie de fer	18	Max	0,06	[Brandt 2003] citant Santella (1993)
Fonderie de fer	14	Moy	0,005-0,012	[Brandt 2003] citant Santella (1993)
Fonderie de fer	14	Moy	<0,005	[Brandt 2003] citant Santella (1993)
Fonderie de fer	32	Moy	0,05-0,2	[Brandt 2003] citant Reddy (1991)
Fonderie de fer	24	Moy	<0,05	[Brandt 2003] citant Reddy (1991)
Fonderie de fer	53	[min-max]	[<0,05 - >0,2]	[Brandt 2003] citant Savela (1989)
Fonderie de fer	17	Moy ± SD	0,02 ± 0,04	[Omland 1994]
Fonderie de fer - 1987	95	Moy	0,05	[Brandt 2003] citant Hemminki (1997)
Fonderie de fer - 1990	NR	Moy	0,005	[Brandt 2003] citant Hemminki (1997)
Fonderie de fer - fondeurs	5	Moy	0,009	[Hansen 1994]
Fonderie de fer - couleurs	9	Moy	0,021	[Hansen 1994]
Fonderie de fer - moulage automatique	1	/	0,042	[Hansen 1994]
Fonderie de fer - moulage manuel	2	Moy	0,025	[Hansen 1994]
Fonderie d'aluminium	16	GM [min-max]	0,02 [<0,02 - 0,06]	[van Schooten 1995]
<b>Gaz d'échappement</b>				
Mécanicien garage bus	106	[min-max]	[LQ-0,060]	[Kuusimaki 2003]
Moteur diesel - mécanicien garage bus	16	Moy	<0,015	[Brandt 2003] citant Hemminki (1994)
Moteur diesel - mécanicien garage locomotive	6	[min-max]	[0,138-0,182]	[Huang 2007]
Moteur diesel locomotive - extérieur	6	[min-max]	[0,093-0,724]	[Huang 2007]
Moteur diesel - conducteurs bus	22	Moy [min-max]	8,925 µg/g	[Gao 2015]
Moteur GNV - conducteurs bus	17	Moy [min-max]	0,33 µg/g	[Gao 2015]
Moteur diesel - conducteurs poids lourds	47	[min-max]	[0,051-0,184]	[Brandt 2003] citant Schoket (1999)
Policiers - ville	28	Moy	0,008	[Brandt 2003] citant Szanislo (2001)
Policiers - hiver	61	[min-max]	[0,0004-0,0097]	[Perico 2001]
Policiers - été	58	[min-max]	[0,0002-0,0037]	[Perico 2001]
Policiers - hiver	4	Moy ± SD	0,0014 ± 0,0021	[Maitre 2002]
Policiers - été	8	Moy ± SD	0,0002 ± 0,00019	[Maitre 2002]
<b>Huiles</b>				
Usinage	16	Moy	0,105	[Chen 2008]
Usinage	12	Moy [min-max]	0,0077 [0,0044-0,0128]	[Hsu 2014]
Cuisinier militaire	35	GM ; GSD	0,0034 ; 7,38	[Lai 2013]

BaP : benzo[a]pyrène, GM : moyenne géométrique, GSD : écart-type géométrique, LD : limite de détection, LQ : limite de quantification, max : concentration maximale, med : médiane, min : concentration minimale, moy : moyenne arithmétique, N : nombre de prélèvements, NR : non renseigné, SD : écart-type arithmétique.

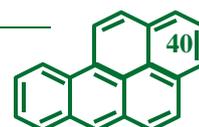
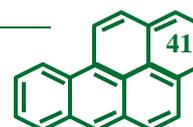


Tableau 13 (suite)

Industrie/activité	N	Indicateur	BaP ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Référence
<b>Bitumes et goudrons</b>				
Application bitumes sur route	42	Moy	<0,01	[Heikkila 2002]
Application bitumes sur route	14	Moy [min-max]	0,0027 [0,0001-0,0081]	[Brandt 2003] citant Zhou (1993)
Application bitumes sur route	57	Moy	<0,05	[Levin 1995]
Application bitumes sur route	16	[min-max]	[0,01-0,1]	[Hatjian 1997]
Application bitumes sur route	320	Moy	0,02	[Burstyn 2002]
Application bitumes sur route	487	GM ; GSD	0,0086 ; 6,82	[Burstyn 2000b]
Application bitumes sur route	75	GM	0,0022	[Deygout 2011]
Application bitumes sur route	20	[min-max]	[0,01-0,03]	[McClea 2004]
Application bitumes sur route - finisher	NR	Moy $\pm$ SD	0,089 $\pm$ 0,080	[Cirillo 2007]
Application bitumes sur route - finisher	12	[min-max]	[0,01-0,03]	[McClea 2004]
Application bitumes sur route - compactage	NR	Moy $\pm$ SD	0,055 $\pm$ 0,053	[Cirillo 2007]
Application bitumes sur route - contrôleur	NR	Moy $\pm$ SD	0,019 $\pm$ 0,015	[Cirillo 2007]
Application mastic sur route	15	GM ; GSD	0,0616 ; 8,76	[Burstyn 2000b]
Application manuelle de mastic sur route	2	Moy	0,01	[Heikkila 2002]
Application bitume - construction BTP	15	Med [min-max]	0,045 [0,006-0,46]	[Breuer 2011]
Dallage bitume	3	Moy	<0,01	[Heikkila 2002]
Contrôleur de trafic	10	Moy	<0,01	[Heikkila 2002]
Fabrication bitumes - opérateur fabrication	NR	Moy $\pm$ SD	0,054 $\pm$ 0,024	[Cirillo 2007]
Fabrication bitumes - superviseur	NR	Moy $\pm$ SD	0,017 $\pm$ 0,011	[Cirillo 2007]
Fabrication bitumes - contrôleur	NR	Moy $\pm$ SD	0,014 $\pm$ 0,005	[Cirillo 2007]
Application goudron sur toitures	13	[min-max]	[0,01-1]	[Hatjian 1997]
Application goudron sur toitures	10	Moy [min-max]	0,8 [0,6-1,4]	[Brandt 2003] citant Herbert (1990)
<b>Combustion</b>				
Pompiers - en caserne	NR	[min-max]	[0,00077-0,0205]	[Oliveira 2016]
Pompiers - instructeur - entrainement à l'extérieur	5	[min-max]	[0,0018-0,047]	[Kirk 2015]
Pompiers - instructeur - entrainement à l'intérieur	5	[min-max]	[0,0004-0,013]	[Kirk 2015]
Ramoneurs - utilisation huile	37	Moy	0,36	[Knecht 1989]
Ramoneurs - utilisation fuel solide	34	Moy	0,83	[Knecht 1989]
Ramoneurs - utilisation fuel solide et huile	44	Moy	0,82	[Knecht 1989]
Centrale combustion biomasse	24	Max	<0,3	[Jumpponen 2013]
<b>Autre</b>				
Construction - ouvrier BTP	34	Moy	<0,05	[Levin 1995]
Production de pierre ignifugée	5	Moy $\pm$ SD	1,07 $\pm$ 1,18	[Gundel 2000]
Production de matériaux ignifugés	84	Moy [min-max]	1,5 [<LD-38,2]	[Forster 2008]
Convertisseur d'énergie	12	Moy [min-max]	2,4 [0,15-31,8]	[Forster 2008]
Papeterie - machine production papier	86	Moy [min-max]	1,3 [0-19]	[Korhonen 2004]

BaP : benzo[a]pyrène, GM : moyenne géométrique, GSD : écart-type géométrique, LD : limite de détection, LQ : limite de quantification, max : concentration maximale, med : médiane, min : concentration minimale, moy : moyenne arithmétique, N : nombre de prélèvements, NR : non renseigné, SD : écart-type arithmétique.

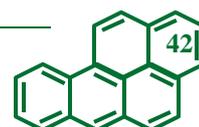


### 3.3 Bases de données

Près d'une quarantaine de bases contiennent des données d'exposition concernant les HAP. Ces bases sont présentées dans le Tableau 14. Rares sont celles qui sont constituées de données biologiques. Sur les six existantes [Aquilina 2010, Balavoine 2012, Farzan 2015, Lin 2005, Schulz 2007, Symanski 2002], quatre contiennent à la fois des mesurages atmosphériques et biologiques où entre deux à douze métabolites urinaires sont investigués, à l'exception d'une étude se focalisant uniquement sur les adduits de l'hémoglobine [Lin 2005]. Trois des six s'intéressent uniquement aux expositions environnementales [Aquilina 2010, Farzan 2015, Schulz 2007], deux aux expositions professionnelles [Balavoine 2012, Symanski 2002] et une étudie les deux à la fois [Lin 2005].

Il faut noter que certaines bases sont constituées de prélèvements qui étudient indirectement les HAP par la mesure de substitut d'HAP ou la mesure indirecte de polluants contenant ou émettant des HAP. C'est par exemple le cas pour un quart des bases de données qui s'intéressent aux expositions atmosphériques en milieu professionnel. Il y a également des bases qui ne donnent pas de précision sur le nombre et les HAP mesurés (e.g., c'est le cas pour un tiers des bases contenant des données atmosphériques d'origine professionnelle). Ceci est problématique car certaines fournissent les mesures des HAP totaux (sommées de plusieurs HAP) sans préciser comment elles ont été calculées, empêchant ainsi la comparaison avec ces mesures. Un autre problème est l'absence d'information concernant la forme d'HAP qui existe à la fois sous forme particulaire et gazeuse (fluoranthène et pyrène). La grande majorité des bases ne se focalise pas sur une seule famille de composés mais regroupe les données de plusieurs polluants, généralement cancérigènes. Quand le détail des HAP est donné, il est possible de constater que le BaP est presque toujours mesuré et que seulement quatre bases contiennent les concentrations d'au moins dix différents HAP. Pour les bases d'exposition professionnelle, 65% mesurent au maximum 3 HAP (BaP dans 85% des cas, naphthalène (Naph) dans 38% des cas, autres HAP dans 15% des cas) et 25% mesurent la fraction soluble dans le benzène. Seule la base CIMAROUT contient les concentrations d'un métabolite urinaire d'un HAP particulaire, en l'occurrence le 3-hydroxybenzo[a]pyrène, métabolite urinaire du BaP issu des voies de détoxification.

En France, seulement trois bases contiennent les prélèvements d'HAP [Balavoine 2012, Fevotte 2011, Vincent 2001] mais seules CIMAROUT [Balavoine 2012] et COLCHIC [Vincent 2001] donnent des informations concernant les HAP individuels mesurés. CIMAROUT ne concerne néanmoins que le secteur des bitumes alors que COLCHIC s'intéresse à plusieurs secteurs industriels. Bien que six HAP soient enregistrés dans COLCHIC, il n'y a en réalité dans la plupart des cas que le BaP qui est étudié et mesuré.



## Chapitre II – ERS appliquée aux hydrocarbures aromatiques polycycliques

**Tableau 14 : Bases de données d'exposition compilant les mesurages d'HAP et/ou de leurs métabolites**

Base	Seulement HAP étudiés ?	Polluant investigué contenant ou émettant des HAP	Nb HAP	HAP enregistré	Nb Biom	Biom enregistré	Référence
<i>AirBase</i>	Non		7	BaA, BaP, BbF, BbP, BkF, DahA, IP	0		[Guerreiro 2016, Mol 2013]
<i>AQ e-Reporting</i>	Non		1	BaP	0		[EEA 2016]
<i>ASA register</i>	Non		NR	HAP	0		[Brooke 2006, Kauppinen 2007, Lissner 2014]
<i>ATABAS</i>	Non		1	Naph	0		[Brooke 2006, Hansen 1993, Simonsen 1992]
<i>AWE</i>	Non	Gaz d'échappement de moteur diesel, vapeurs d'huile, vapeurs et fumées de bitumes	NR	HAP	0		[Burstyn 2000a]
<i>AWES</i>	Non	Gaz d'échappement de moteur diesel, huiles, créosotes, brai de houille, émissions de cuisson, suies	3	BaP, CcdP, DaIP	0		[Carey 2014, Driscoll 2016, Lissner 2014]
<i>CEHD</i>	Non	Naphta (houille), brai de houille	12	Ant, BaA, BaP, BeP, BbF, BghiP, Chr, Méthyl Naph, Phe, Pyr, 1,5-Naph Diisocyanate	0		[Lavoue 2013, Lee 2015, Lissner 2014]
<i>CIMAROUT</i>	Non	Fumées de bitumes	2	BaP, Pyr	2	1-OHP, 3-OHBaP	[Balavoine 2012]
<i>COLCHIC</i>	Non		6	BaP, BghiP, BkF, Flua, Pyr, benzo[e]acéphénanthrylène	0		[Clerc 2015, Kauffer 2007, Lissner 2014, Mater 2016, Teschke 2002, Vincent 2001]
<i>CWED</i>	Non	Gaz d'échappement de moteur diesel	NR	HAP	0		[Hall 2014]
<i>DERMDAT</i>	Non		NR	HAP totaux	0		[Kromhout 2001, Vermeulen 2002]
<i>EXASRUB</i>	Non	Fumées de caoutchouc	NR	NR	0		[De Vocht 2005]
<i>EXPO</i>	Non	Fumées de soudage et émission d'huile	NR	NR	0		[Osvoll 1999, Rajan 1997, Teschke 2002]
<i>ExpoSYN</i>	Non	NR	2	BaP, Naph	0		[Lissner 2014, Peters 2012]
<i>FINJEM</i>	Non	Gaz d'échappement de moteur diesel et essence, fumées de soudage, de bitumes et d'huile	NR	HAP totaux, BaP	0		[Brooke 2006, Kauppinen 2001, Kauppinen 2013, Lissner 2014]
<i>GerEs</i>	Non		0		4	1-OHP ; 1-OHPhe ; 2,9-OHPhe ; 3-OHPhe	[Schulz 2007]
<i>IMIS</i>	Non	Naphta (houille), brai de houille, goudron de houille	2	BaP, Chr	0		[Creely 2007, Lavoue 2008, Lavoue 2013, Lee 2015, Lissner 2014, Nelson 1995, Teschke 2002]

3-OHBaP : 3-hydroxybenzo[a]pyrène, 1,2d-OHPhe : 1,2-dihydroxy-1,2-dihydroxyphénanthrène, 3,4d-OHPhe : 3,4-dihydroxy-3,4-dihydroxyphénanthrène, 9,10d-OHPhe : 9,10-dihydroxy-9,10-dihydroxyphénanthrène, 1,2d-OHPyr : 1,2-dihydroxy-1,2-dihydroxypyrene, Acen : Acénaphène, Acenty : Acénaphtylène, Ant : Anthracène, Anta : Anthanthrène, BaA : Benzo[a]anthracène, BaP : Benzo[a]pyrène, BeP : Benzo[e]pyrène, BbF : Benzo[b]fluoranthène, BbN : benzo(b)naph(2,1-d)thiophène, BcP : benzo(c)phénanthrène, BghiP : Benzo[ghi]pérylène, Biom : Biomarqueurs d'HAP, BkF : Benzo[k]fluoranthène, CcdP : Cyclopenta[c,d]pyrène, Chr : Chrysène, Cor : Coronène, DahA, Dibenz[a,h]anthracène, DaIP : Dibenz[a,l]pyrène, Flua : Fluoranthène, Fluo : Fluorène, IP : Indéno[1,2,3-cd]pyrène, MPHet : Métabolites du phénanthrène total, MPyrt : Métabolites du pyrène total, Naph : Naphtalène, Nb : Nombre, NR : Non renseigné, OHFluo : Hydroxyfluorène, OHNaph : Hydroxynaphtalène, OHP : Hydroxypyrene, OHPhe : Hydroxyphénanthrène, Phe : Phénanthrène, Pyr : Pyrène

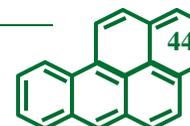


## Chapitre II – ERS appliquée aux hydrocarbures aromatiques polycycliques

**Tableau 14 (suite)**

Base	Seulement HAP étudiés ?	Polluant investigué contenant ou émettant des HAP	Nb HAP	HAP enregistré	Nb Biom	Biom enregistré	Référence
LIMS	Non	Brouillard d'huile, naphta (houille), essence, fumées d'asphalte, fumées de soudage, huiles et particules, noir de carbone, silicium, aluminium	10	Ant, BaA, BaP, BeP, Chr, Flua, Fluo, Naph, Phe, Pyr	0		[Lavoue 2012]
MATCH project	Non		17	Acen, Acenty, Ant, BaA, BaP, BbF, BghiP, BkF, Chr, Cor, DahA, Flua, Fluo, IP, Naph, Phe, Pyr	8	1-OHFluo ; 2-OHFluo ; 3-OHFluo ; 2-OHNaph ; 1-OHP ; 1-OHPhe ; 2-OHPhe ; 3+4-OHPhe	[Aquilina 2010]
MatEmESp	Non	Emissions d'huiles, bitumes, essence et soudage	NR	HAP totaux, BaP	0		[Garcia 2013]
Matgéné	Non	Essence, diesel, kérosène, huile	NR	HAP	0		[Fevotte 2011, Lissner 2014]
MEGA	Non		2	BaP, Naph	0		[Brooke 2006, Gabriel 2006, Gabriel 2010, Koppisch 2012, Lissner 2014, Pesch 2015, Stamm 2001, Teschke 2002]
MESU	Non	Fumées de soudage	0		0		[CAREX Canada 2010, Chung 2015]
NHANES	Non		0		10	2-OHFluo ; 3-OHFluo ; 9-OHFluo ; 1-OHNaph ; 2-OHNaph ; 1-OHP ; 1-OHPhe ; 2-OHPhe ; 3-OHPhe ; 4-OHPhe	[Farzan 2015, Liu B 2015, Sobus 2015]
NOCCA-JEMs	Non	Gaz d'échappement de moteur, Fumées de bitumes et de soudage	1	BaP	0		[Kauppinen 2009, Lissner 2014, Pukkala 2009]
NOED	Non	Fumées de soudage	0		0		[Formisano 2001]
NR	Non	Fumées de bitumes	0		0		[Fayerweather 2011]
NR	Oui		16	Acen, Acenty, Ant, BaA, BaP, BbF, BeP, BghiP, BkF, Chr, DahA, Flua, Fluo, IP, Phe, Pyr	0		[Dvorská 2012]
NR	Non	Fumées de soudage	0		0		[Kromhout 1993]
NR	Non		NR	HAP	1	Adduits à l'hémoglobine	[Lin 2005]
NR	Non		NR	HAP	0		[Soyseth 2015]
NR	Non		NR	HAP	12	1-OHP ; 1-OHPhe ; 2-OHPhe ; 3-OHPhe ; 4-OHPhe ; 9-OHPhe ; 1-OHP ; MPyrt ; MPhet ; 1,2d-OHPhe ; 3,4d-OHPhe ; 9,10-OHPhed ; 1,2d-OHPyr	[Symanski 2002, Symanski 2007]
NR	Oui		17	Acen, Acenty, Ant, BaA, BaP, BbF, BghiP, BjF, BkF, Chr, DahA, Flua, Fluo, IP, Naph, Phe, Pyr	0		[Albuquerque 2016]

3-OHBAp : 3-hydroxybenzo[a]pyrène, 1,2d-OHPhe : 1,2-dihydroxy-1,2-dihydroxyphénanthrène, 3,4d-OHPhe : 3,4-dihydroxy-3,4-dihydroxyphénanthrène, 9,10d-OHPhe : 9,10-dihydroxy-9,10-dihydroxyphénanthrène, 1,2d-OHPyr : 1,2-dihydroxy-1,2-dihydroxypyrene, Acen : Acénaphène, Acenty : Acénaphylène, Ant : Anthracène, Anta : Anthanthrène, BaA : Benzo[a]anthracène, BaP : Benzo[a]pyrène, BeP : Benzo[e]pyrène, BbF : Benzo[b]fluoranthène, BbN : benzo(b)naph(2,1-d)thiophène, BcP : benzo(c)phénanthrène, BghiP : Benzo[ghi]pérylène, Biom : Biomarqueurs d'HAP, BkF : Benzo[k]fluoranthène, CcdP : Cyclopenta[c,d]pyrène, Chr : Chrysène, Cor : Coronène, DahA, Dibenzo[a,h]anthracène, DalP : Dibenz[a,l]pyrène, Flua : Fluoranthène, Fluo : Fluorène, IP : Indéno[1,2,3-cd]pyrène, MPhet : Métabolites du phénanthrène total, MPyrt : Métabolites du pyrène total, Naph : Naphtalène, Nb : Nombre, NR : Non renseigné, OHFluo : Hydroxyfluorène, OHNaph : Hydroxynaphtalène, OHP : Hydroxypyrene, OHPhe : Hydroxyphénanthrène, Phe : Phénanthrène, Pyr : Pyrène

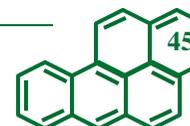


## Chapitre II – ERS appliquée aux hydrocarbures aromatiques polycycliques

**Tableau 14 (suite)**

Base	Seulement HAP étudiés ?	Polluant investigué contenant ou émettant des HAP	Nb HAP	HAP enregistré	Nb Biom	Biom enregistré	Référence
NR	Non		13	BaP, BaA, BbF, BkF, DahA, IP, pas de précision pour les 7 autres	0		[Zalel 2015]
PAPDEM	Non	Fumées de soudage, d'essence, d'huile	3	BaP, Fluo, Naph	0		[Kauppinen 1997, Korhonen 2004]
PROBAS	Non	Gaz d'échappement de moteur diesel, fumées de caoutchouc, d'huile	1	Naph	0		[Brandorff 1995, Simonsen 1992]
SHEcan project	Non		1	BaP	0		[Lissner 2014]
SIREP	Non		NR	HAP	0		[Lissner 2014, Scarselli 2007, Scarselli 2011, Scarselli 2012]
Syn-JEM	Non	Brai de houille	1	BaP	0		[Peters 2016]
TED	Non	Brai de houille, vapeur d'huile	0		0		[Benke 2001]
TOMPs	Non		21	5-méthylchrysène, Anta, BaA, BaP, BbN, benzo[b+j]fluoranthène, BcP, BeP, BghiP, BkF, cholanthrène, Chr, Cor, CcdP, dibenzo[a,e]pyrène, dibenzo[a,h]pyrène, dibenz[a,h+a,c]anthracène, dibenzo[a,i]pyrène, dibenzo[a,l]pyrène, IP, pérylène 1-méthylantracène, 1-méthyl phénanthrène, 2-méthylphénanthrène, 2-méthyl anthracène, 4,5-méthylène-phénanthrène, 5-méthylchrysène, 9-méthylantracène, Acen, Acenty, Ant, Anta, BaA, BaP, BbN, BcP, BeP, BghiP, Chr, CcdP, dibenzo(ae)pyrène, dibenzo(ah)pyrène, dibenzo(ai)pyrène, dibenzo(al)pyrène, Flua, Fluo, IP, Phe, Pyr, rétène	0		[Graf 2016]
UK National Network	Oui		29	5-méthylchrysène, Anta, BaA, BaP, BbN, benzo[b+j]fluoranthène, BcP, BeP, BghiP, BkF, cholanthrène, Chr, Cor, CcdP, dibenzo[a,e]pyrène, dibenzo[a,h]pyrène, dibenz[a,h+a,c]anthracène, dibenzo[a,i]pyrène, dibenzo[a,l]pyrène, IP, pérylène	0		[Jang 2013]
UK PAH Monitoring and Analysis Air Quality Network	Oui		21	5-méthylchrysène, Anta, BaA, BaP, BbN, benzo[b+j]fluoranthène, BcP, BeP, BghiP, BkF, cholanthrène, Chr, Cor, CcdP, dibenzo[a,e]pyrène, dibenzo[a,h]pyrène, dibenz[a,h+a,c]anthracène, dibenzo[a,i]pyrène, dibenzo[a,l]pyrène, IP, pérylène	0		[Brown 2012, Brown 2013]
UNECE	Non		4	HAP totaux, BaP, BbF, BkF	0		[EEA 2016]

3-OHBaP : 3-hydroxybenzo[a]pyrène, 1,2d-OHPhe : 1,2-dihydroxy-1,2-dihydroxyphénanthrène, 3,4d-OHPhe : 3,4-dihydroxy-3,4-dihydroxyphénanthrène, 9,10d-OHPhe : 9,10-dihydroxy-9,10-dihydroxyphénanthrène, 1,2d-OHPyr : 1,2-dihydroxy-1,2-dihydroxypyrene, Acen : Acénaphène, Acenty : Acénaphylène, Ant : Anthracène, Anta : Anthanthrène, BaA : Benzo[a]Anthracène, BaP : Benzo[a]pyrène, BeP : Benzo[e]pyrène, BbF : Benzo[b]fluoranthène, BbN : benzo(b)naph(2,1-d)thiophène, BcP : benzo(c)phénanthrène, BghiP : Benzo[ghi]pérylène, Biom : Biomarqueurs d'HAP, BkF : Benzo[k]fluoranthène, CcdP : Cyclopenta[c,d]pyrène, Chr : Chrysène, Cor : Coronène, DahA, Dibenzo[a,h]anthracène, DalP : Dibenz[a,l]pyrène, Flua : Fluoranthène, Fluo : Fluorène, IP : Indéno[1,2,3-cd]pyrène, MPhet : Métabolites du phénanthrène total, MPyr : Métabolites du pyrène total, Naph : Naphtalène, Nb : Nombre, NR : Non renseigné, OHFluo : Hydroxyfluorène, OHNaph : Hydroxynaphtalène, OHP : Hydroxypyrene, OHPhe : Hydroxyphénanthrène, Phe : Phénanthrène, Pyr : Pyrene



Les données d'exposition atmosphérique collectées dans des bases permettent de caractériser, aussi bien spatialement que temporellement, les sources d'exposition afin de déterminer les niveaux de concentration et la composition chimique précise des mélanges.

### 3.4 Caractérisation des sources

La caractérisation des sources d'HAP est très étudiée aussi bien en environnement qu'en santé du travail. Elle est généralement réalisée par la détermination des niveaux de concentration [Manoli 2004, Scarselli 2013, van Delft 1998], des profils d'exposition [Barhoumi 2014, Buchet 1992, Zhang 2012], et exprimée soit en utilisant un indicateur statistique (ex. : moyenne, médiane) [Hansen 2008, Héry 1991, van Schooten 1995], soit en termes de distribution [Buchet 1992, Chen 2008, Marczynski 2009]. Les profils et niveaux sont dans de rares cas investigués simultanément [Brown 2013, Maître 2008, Pyy 1997]. Les corrélations au sein des niveaux d'exposition [Brown 2012, Burstyn 2002, Scarselli 2013] et/ou entre les concentrations des HAP individuels [Barhoumi 2014, Marczynski 2009, Unwin 2006] sont aussi souvent utilisées pour caractériser les sources d'exposition. Toutefois, bien que les HAP individuels soient très étudiés, surtout le BaP, très peu de données concernant les expositions aux mélanges d'HAP existent.

Au niveau professionnel, les études se focalisent presque toujours sur un unique secteur industriel, où les expositions sont généralement importantes, tel que celui de la production d'électrodes [Buchet 1992, Marczynski 2009, van Delft 1998], de la production de coke [Campo 2012, Liu 2013, Pyy 1997], alors qu'une minorité compare plusieurs secteurs simultanément [Hansen 2008, Levin 1995, Scarselli 2013]. De plus, les prélèvements d'ambiance sont très souvent préférés aux mesurages individuels.

En plus de ces approches classiques, différentes méthodes sont communément utilisées pour identifier et étudier la répartition des sources. Ces méthodes sont surtout utilisées en environnement mais peuvent et sont parfois appliquées en santé du travail.

#### 3.4.1 Ratios diagnostiques

La méthode principalement rencontrée est celle des ratios diagnostiques [Brown 2012, Manoli 2004, Park 2002, Stogiannidis 2015]. Cette approche est spécifique aux HAP et consiste à calculer des ratios de concentrations de congénères d'HAP qui seraient caractéristiques d'un type spécifique de source (professionnelle mais surtout environnementale). Ces ratios sont utilisés pour évaluer les différences dans la composition des profils d'HAP entre les sources. Leur intérêt réside dans le fait que pendant la formation des mélanges d'HAP, leur distribution est dépendante de la température. Les distributions seraient en effet gouvernées par des facteurs thermodynamiques à basse température (ex. : formation de pétrole) et par des facteurs cinétiques à haute température (ex. : combustion) [Stogiannidis 2015]. Les principaux ratios diagnostiques sont décrits dans le Tableau 15. Pour un ratio donné, une source est caractérisée par une valeur typique, très souvent exprimée plutôt sous forme d'intervalle que de valeur unique.

Cependant il faut utiliser ces ratios avec prudence car des sources différentes peuvent avoir des profils d'HAP similaires rendant difficile voire impossible de discriminer une source plutôt qu'une autre [Albuquerque 2016]. En effet, pour un ratio donné, la valeur caractéristique d'une source peut se chevaucher avec celle d'une ou plusieurs autres. Par exemple, pour le ratio  $Flua/(Flua + Pyr)$ , une valeur appartenant à l'intervalle  $[0,38 - 0,7]$  est indicatif d'émissions de moteurs diesel [Kavouras 2001, Lin 2011, Manoli 2004, Marques 2009], une valeur appartenant à l'intervalle  $[0,56 - 0,74]$  est caractéristique d'une source de combustion de bois [Pereira 2002, Rajput 2010] alors qu'un résultat compris entre 0,40 et 0,51 indique une source de combustion de fuel [Callén 2011, Katsoyiannis

2011]. De plus, il faut également faire attention car lorsque le Flua et le Pyr sont utilisés il n'y a jamais de précision quant à la forme considérée (gazeuse, particulaire ou gazeuse + particulaire). Ceci est en effet problématique car ces deux HAP existent à la fois sous les deux formes.

Du fait d'une différence de stabilité chimique, une variabilité des ratios existe et dénote de la limite de ce concept. Ainsi, la fiabilité et l'utilité de cette méthode sont actuellement discutées [Albuquerque 2016, Jang 2013, Katsoyiannis 2011, Katsoyiannis 2014, Kavouras 2001, Ravindra 2008, Tobiszewski 2012, Zou 2015].

### 3.4.2 *Autres méthodes*

D'autres méthodes pour caractériser les HAP existent mais sont moins utilisées que les ratios diagnostiques et sont presque exclusivement employées dans des études environnementales. Les ratios diagnostiques sont parfois couplés à l'analyse en composantes principales (ACP) [Brown 2012, Cincinelli 2007]. Les analyses factorielles et les régressions linéaires multiples sont également utilisées pour quantifier le pourcentage de contribution des sources [Kavouras 2001, Khairy 2013, Larsen 2003, Zhang 2012]. Parfois, des ACP et des régressions linaires multiples sont combinées [Larsen 2003, Zhang 2012]. Les modèles PMF [Dvorská 2012, Hanedar 2014, Hopke 2016, Jang 2013, Khairy 2013], UNMIX [Hopke 2016, Khairy 2013, Lang 2015b, Lang 2014, Zhang 2012] et CMB [Afshar-Mohajer 2016, Hanedar 2011, Hopke 2016, Li 2003, Taiwo 2014, Zou 2015] sont également utilisés mais presque exclusivement en environnement général.

L'utilisation des ratios caractéristiques étant très discutée et l'utilisation des autres méthodes de caractérisation étant surtout réservée aux études environnementales, de nouvelles approches pourraient s'avérer utiles pour identifier et caractériser les expositions au niveau professionnel.

Une fois la caractérisation des sources (et des mélanges) réalisée, il est nécessaire d'estimer les risques encourus par les personnes en contact avec ces sources d'exposition du fait de la dangerosité des HAP.

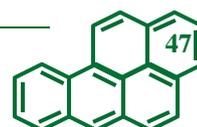


Tableau 15 : Principaux ratios caractéristiques des HAP

Ratio	Type de source	Valeur	Référence
<i>Ant/(Ant + Phe)</i>	Pétrogénique	< 0,1	[Fang 2007, Katsoyiannis 2011, Tobiszewski 2012]
	Pyrogénique, Combustion	> 0,1	
<i>BaA/(BaA + Chr)</i>	Emissions diesel	0,35 – 1	[Manoli 2004, Marques 2009, Tobiszewski 2012]
	Emissions essence	0,22 – 0,76	[Manoli 2004, Marques 2009]
	Combustion bois	0,43 – 0,54	[da Rocha 2009, Manoli 2004]
	Combustion charbon	0,2 – 0,35	[Tobiszewski 2012]
	Combustion	0,35 – 1	[Tobiszewski 2012]
	Fours industriels	0,23 – 0,89	[Manoli 2004]
	Pétrogénique	0 – 0,2	[Fang 2007, Katsoyiannis 2011, Tobiszewski 2012]
<i>BaA/BaP</i>	Pyrogénique	0,35 – 1	[Katsoyiannis 2011]
	Emissions diesel	0,9 – 1,7	[Lakhani 2012]
	Emissions essence	0,5 – 0,7	
Combustion bois	1 – 1,5		
<i>BaA/Chr</i>	Emissions véhicules	0,53 – 0,63	[da Rocha 2009, Dickhut 2000]
	Emissions diesel	0,15 – 7	[Lima 2005, Lin 2011, Pozzoli 2004]
	Emissions essence	0,2 – 2,1	[da Rocha 2009, Lima 2005]
	Emissions kérosène	1,05	[Lima 2005]
	Combustion bois	0,79 – 1,2	[Dickhut 2000, Lin 2011]
	Incinérateurs municipaux	0,35	[Lima 2005]
	Fours à coke	0,7	[da Rocha 2009, Pozzoli 2004, Vione 2004]
<i>BaP/(BaP + Chr)</i>	Fonderie	0,6	[Dickhut 2000]
	Emissions diesel	0,38 – 1	[Lakhani 2012, Marques 2009]
<i>BaP/BghiP</i>	Emissions essence	0,49	[Lakhani 2012]
	Emissions trafic	> 0,6	[Katsoyiannis 2011, Lakhani 2012, Tobiszewski 2012]
	Emissions diesel	0,27 – 9,1	[Callén 2011, Manoli 2004, Marques 2009, Pereira 2002, Pozzoli 2004]
	Emissions essence	0,30 – 0,58	[Callén 2011, Manoli 2004, Marques 2009, Pereira 2002, Pozzoli 2004]
	Combustion charbon	0,9 – 6,6	[Pereira 2002, Pozzoli 2004, Sarkar 2013]
	Incinérateurs	0,14 – 0,60	[Pereira 2002, Pozzoli 2004]
	Fours à coke	5,1	[Pereira 2002, Pozzoli 2004]
	Fours industriels	16,7 – 50	[Manoli 2004, Marques 2009]
	Emissions industrielles	> 1,1	[Brown 2012]
Pétrogénique	< 1,1	[Brown 2012]	
<i>(BbF + BkF)/BghiP</i>	Emissions véhicules	0,2 – 1,72	[da Rocha 2009]
	Emissions diesel	1,6	
	Emissions essence	0,33	
	Suies domestiques	1,5 – 14	
<i>BbF/BkF</i>	Emissions diesel	0,5 – 2	[Lakhani 2012, Lima 2005]
	Emissions essence	1,3 – 3,5	[Lima 2005]
	Emissions kérosène	0,1	[Lima 2005]
	Combustion bois	0,5 – 1,1	[Dickhut 2000, Lima 2005]
	Combustion charbon	3,7	[Dickhut 2000]
	Fonderies	2,69	[Dickhut 2000]
	Fonderies d'aluminium	2,5 – 2,9	[Tobiszewski 2012]
<i>BeP/(BaP + BeP)</i>	Emissions diesel	0,29 – 0,7	[Kavouras 2001, Manoli 2004]
	Emissions essence	0,6 – 0,8	[Kavouras 2001, Manoli 2004]
	Combustion bois	0,34 – 0,48	[Kavouras 2001, Manoli 2004]
	Combustion	0,69	[Kavouras 2001]
	Fours industriels	0,17 – 0,48	[Manoli 2004]
<i>BeP/BaP</i>	Emissions diesel	0,43 – 4	[Lima 2005, Pozzoli 2004]
	Emissions essence	1,1 – 13	
	Emissions kérosène	0,48	
	Combustion bois	0,44	
	Combustion charbon	0,84 – 1,6	
	Fours à coke	2,6	

Acen : Acénaphène, Acenty : Acénaphylène, Ant : Anthracène, BaA : Benzo[a]Anthracène, BaP : Benzo[a]pyrène, BeP : Benzo[e]pyrène, BbF : Benzo[b]fluoranthène, BghiP : Benzo[ghi]pérylène, BkF : Benzo[k]fluoranthène, Chr : Chrysène, DahA, Dibenz[a,h]anthracène, Flua : Fluoranthène, Fluo : Fluorène, IP : Indéno[1,2,3-cd]pyrène, Naph : Naphtalène, Phe : Phénanthrène, Pyr : Pyrène, S : Flua + Pyr + BaA + Chr + BbF + BkF + BaP + BghiP + IP, U : S + Naph + Acen + Acenty + Ant + DahA + Fluo + Phe.



Tableau 15 (suite)

Ratio	Type de source	Valeur	Référence
<i>BghiP/IP</i>	Emissions diesel	1 – 1,2	[Callén 2011, Lai 2011, Pereira 2002, Rajput 2010, Sarkar 2013]
	Emissions essence	1,85 – 3,8	[Callén 2011, Pereira 2002, Rajput 2010, Sarkar 2013]
	Combustion bois	0,8 – 3,57	[Dickhut 2000, Lai 2011, Sarkar 2013]
	Combustion charbon	0,92 – 1,1	[Dickhut 2000, Pereira 2002, Sarkar 2013]
	Fonderies	0,97	[Dickhut 2000]
<i>Chr/BeP</i>	Combustion bois	2,4	[Lai 2011]
<i>S/U</i>	Emissions diesel	0,77 – 0,88	[Marques 2009]
	Emissions essence	0,60 – 0,73	[Marques 2009]
	Combustion	1	[Tobiszewski 2012]
<i>Flua/(Flua + Pyr)</i>	Pétrogénique	0 – 0,4	[Fang 2007, Katsoyiannis 2011, Kavouras 2001, Tobiszewski 2012, Wang 2007]
	Pyrogénique	0,5 – 1	[Fang 2007, Katsoyiannis 2011, Kavouras 2001, Tobiszewski 2012]
	Emissions diesel	0,38 – 0,7	[Kavouras 2001, Lin 2011, Manoli 2004, Marques 2009]
	Emissions essence	0,14 – 0,6	[Manoli 2004, Marques 2009, Rajput 2010]
	Combustion fuel	0,40 – 0,51	[Callén 2011, Katsoyiannis 2011]
	Combustion bois	0,56 – 0,74	[Pereira 2002, Rajput 2010]
<i>Flua/Pyr</i>	Fours industriels	0,21 – 0,26	[Manoli 2004]
	Emissions diesel	0,6 – 7,2	[Lima 2005]
	Emissions essence	0 – 2	[Lima 2005, Pereira 2002]
	Emissions kérosène	2,25	[Lima 2005]
	Combustion bois	1 – 2,75	[Lima 2005, Pereira 2002]
	Combustion charbon	1,4	[Pereira 2002]
$\frac{Flua + BkF}{Pyr + BbF}$	Incinérateurs municipaux	1,75	[Lima 2005]
	Gaz d'échappement	0,99	
<i>Fluo/(Fluo + Pyr)</i>	Particules	0,78 – 0,92	[Clement 2015]
	Emissions diesel	0,5 – 1	
<i>IP/(IP + BghiP)</i>	Emissions essence	0 – 0,5	[Tobiszewski 2012]
	Pétrogénique	0 – 0,2	[Fang 2007, Katsoyiannis 2011, Tobiszewski 2012]
	Pyrogénique	0,2 – 1	[Fang 2007, Katsoyiannis 2011, Tobiszewski 2012]
	Emissions diesel	0,35 – 1	[Fang 2007, Lai 2011, Lakhani 2012, Manoli 2004, Pereira 2002]
	Emissions essence	0,18 – 1	[Kavouras 2001, Lakhani 2012, Pereira 2002]
	Combustion bois	0,58 – 0,69	[Lai 2011, Lakhani 2012, Manoli 2004, Pereira 2002]
	Combustion charbon	0,33 – 0,56	[Lai 2011, Lakhani 2012, Rajput 2010]
	Combustion	0,15	[Kavouras 2001]
<i>Phe/(Phe + Ant)</i>	Fours industriels	0,36 – 0,57	[Manoli 2004]
	Gaz naturel	0,32	[Albuquerque 2016]
	Emissions diesel	0,65	[Lakhani 2012, Lin 2011]
	Emissions essence	0,5	[Lakhani 2012, Lin 2011]
<i>Phe/Ant</i>	Combustion charbon	0,76	[Lakhani 2012]
	Huiles	0,7 – 1	[Lakhani 2012, Lin 2011]
	Emissions diesel	1,8 – 80	[Lima 2005, Pozzoli 2004]
	Emissions essence	0,83 – 8	[Lima 2005, Pozzoli 2004]
	Emissions kérosène	2	[Lima 2005]
	Combustion bois	2,5 – 3	[Lima 2005, Pozzoli 2004]
	Combustion charbon	3	[Pozzoli 2004]
<i>Pyr/BaP</i>	Incinérateurs municipaux	12	[Lima 2005]
	Fours à coke	0,79	[Pozzoli 2004]
	Emissions diesel	0,81	[Pereira 2002]
$\frac{HAP\ 2 - 3\ cycles}{HAP\ 4 - 5\ cycles}$	Emissions essence	0,85	[Pereira 2002]
	Combustion bois	0,71 – 1,3	[Lai 2011, Pereira 2002]
	Pétrogénique	1	
	Pyrogénique	2,5	[Tobiszewski 2012]

Acen : Acénaphthène, Acenty : Acénaphthylène, Ant : Anthracène, BaA : Benzo[a]Anthracène, BaP : Benzo[a]pyrène, BeP : Benzo[e]pyrène, BbF : Benzo[b]fluoranthène, BghiP : Benzo[ghi]pérylène, BkF : Benzo[k]fluoranthène, Chr : Chrysène, DahA, Dibenzo[a,h]anthracène, Flua : Fluoranthène, Fluo : Fluorène, IP : Indéno[1,2,3-cd]pyrène, Naph : Naphtalène, Phe : Phénanthrène, Pyr : Pyrène, S : Flua + Pyr + BaA + Chr + BbF + BkF + BaP + BghiP + IP, U : S + Naph + Acen + Acenty + Ant + DahA + Fluo + Phe.

## 4. Etape 4 : Caractérisation des risques sanitaires

Du fait de leurs effets et afin de limiter les risques pour la santé, des valeurs limite ont été établies pour plusieurs HAP individuels.

### 4.1 Valeurs limites d'exposition

- Environnement général

Il existe actuellement une seule valeur limite, établie pour le BaP. C'est une valeur cible qui correspond à une valeur limite moyenne annuelle fixée à  $1 \text{ ng/m}^3$  par la commission européenne. L'objectif final est de diminuer la valeur cible à  $0,1 \text{ ng/m}^3$  dans les années à venir [Directive 2004/107/CE du Parlement Européen et du Conseil 2004].

- Environnement professionnel

Seuls 3 HAP –BaP, Naph et chrysène (Chr) – et une combinaison d'HAP (la somme de tous les HAP au sein d'un mélange) possèdent des valeurs limites. En France, il existe seulement une VLEP-8h réglementaire contraignante établie pour le Naph. Celle-ci est exprimée en  $\text{mg/m}^3$  alors que toutes les autres sont exprimées en  $\mu\text{g/m}^3$  voire en  $\text{ng/m}^3$ . Cette différence provient du fait que cette valeur a été établie pour des expositions à des boules antimites qui ne sont que très peu voire pas du tout utilisées en environnement professionnel.

Pour le BaP, une VLEP-8h a été recommandée par la Direction générale du travail (activité réglementaire de la responsabilité du Ministère du travail) qui est plus basse que celle des autres pays (Tableau 16). La Direction générale du travail base sa recommandation sur une étude faite en URSS [Shabad 1975] qui supposait que le cancer apparaissait à partir d'une certaine dose. Ce travail de 1975 s'appuie sur des résultats d'études animales montrant l'apparition de cancers du poumon chez le rat à la suite d'inhalation de BaP [Ianysheva 1966]. A l'exception de l'Allemagne [Ausschuss für Gefahrstoffe 2011] et des Pays-Bas [DECOS 2006], peu d'information sont disponibles concernant le type d'effet considéré. Ces deux pays sont les seuls qui aient exprimé la VLEP sous forme de trois ERI, correspondant à la probabilité de survenue additionnelle de cancer du poumon pour 1 000, 10 000 et 100 000 salariés exposés au BaP, 8h par jour, 5 jours par semaine, 240 jours par an et ce pendant 40 ans. Ils ont calculés leur ERI à partir des mêmes méta-analyses [Armstrong 2003, 2004] qui étudiaient les cancers du poumon en lien avec une exposition aux HAP en se basant sur différents résultats d'études épidémiologiques réalisées en milieu du travail. Il faut tout de même noter que les études épidémiologiques utilisées pour établir ces ERI ont été réalisées dans différents secteurs industriels, où les niveaux de concentration et les profils sont très différents ce qui pourrait introduire un biais.

En ce qui concerne la  $\sum\text{HAP}_{\text{tot}}$ , les HAP utilisés pour calculer cette addition ne sont pas mentionnés. D'autres valeurs limites pour la  $\sum\text{HAP}_{\text{tot}}$  existent mais ne seront pas mentionnées car elles sont calculées à partir de fraction soluble dans le benzène ou de goudron de houille.

Le nombre restreint de valeurs limites peut s'expliquer par un manque de données d'exposition professionnelle chez l'homme pour les mélanges d'HAP. De plus, ces valeurs sont établies dans la grande majorité des cas seulement pour des HAP individuels alors que les HAP sont toujours émis en mélange complexe pouvant ainsi mésestimer la toxicité d'un mélange si les HAP ont des interactions entre eux. Lorsque des valeurs sont émises pour des mélanges elles sont exprimées pour des substituts d'HAP (fraction soluble dans le benzène ou goudron de houille), ce qui est bien moins précis et présente un biais car les substituts contiennent d'autres composés organiques en plus des HAP. De nouvelles études doivent être menées pour pouvoir établir des valeurs limites pour les HAP individuels qui n'en possèdent pas, mais surtout pour les mélanges d'HAP.



Tableau 16 : Valeurs limites professionnelles disponibles pour les HAP pour une exposition par inhalation

HAP	Valeur de référence	Durée d'exposition	Effet toxique critique	Type d'effet	Organisme/Pays		
BaP	150 ng/m <sup>3</sup>	8 heures	Cancer poumon, voies respiratoires	A seuil	France		
	2 000 ng/m <sup>3</sup>			NR	Suisse, Suède, Pologne		
	5 000 ng/m <sup>3</sup>				Canada		
	10 000 ng/m <sup>3</sup>				Finlande		
	100 000 ng/m <sup>3</sup>				NIOSH		
	720 ng/m <sup>3</sup> pour 4.10 <sup>-3</sup>			Sans seuil			Allemagne
	73 ng/m <sup>3</sup> pour 4.10 <sup>-4</sup>						
7,4 ng/m <sup>3</sup> pour 4.10 <sup>-5</sup>							
550 ng/m <sup>3</sup> pour 4.10 <sup>-3</sup>	Pays-Bas						
56 ng/m <sup>3</sup> pour 4.10 <sup>-4</sup>							
5,7 ng/m <sup>3</sup> pour 4.10 <sup>-5</sup>							
Chrysène	PEL-TWA	200 µg/m <sup>3</sup>	8 heures	Cancer poumon	Sans seuil OSHA		
Naphtalène	TLV-STEL	79 mg/m <sup>3</sup>	15 minutes	Nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, céphalées, confusion, sueurs profuses, fièvre, tachycardie, tachypnée, agitation	A seuil ACGIH		
	VLEP 8h	50 mg/m <sup>3</sup>	8 heures	Nausées, céphalées, sensation de malaise, anémie hémolytique, cataractes, lésions pulmonaires	A seuil France		
	HAP Totaux	TLV-TWA	40 µg/m <sup>3</sup>	8 heures	Cancer poumon	Sans seuil Norvège	

BaP : benzo[a]pyrène, NR : non-renseigné, PEL : Permissible Exposure Level, REL : Recommended Exposure Level, STEL : Short-Term Exposure Level, TLV : Threshold Limit Value, TWA : Time-Weighted Average, VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle

#### 4.2 Quid des mélanges d'HAP

Très souvent, le BaP est utilisé seul pour estimer les risques de cancer [Bostrom 2002]. Cependant, plusieurs études ont montré que se focaliser seulement sur le BaP n'est pas suffisant pour réaliser cette estimation car certains HAP, présents au sein du mélange, sont également cancérigènes et/ou peuvent moduler la toxicité du BaP [Kim 2013, Tarantini 2011].

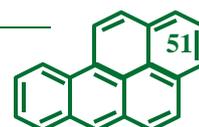
Plusieurs types d'interactions existent : l'antagonisme et la synergie.

L'**antagonisme** correspond à la diminution/inhibition de l'effet d'un composé exercé par un ou plusieurs autres composés. Par exemple, si ce genre d'interaction avait lieu dans un mélange d'HAP, la toxicité du mélange résultant serait plus faible que celle du BaP seul.

Concernant la synergie, on en distingue deux types : l'additivité et la potentialisation. La **synergie** est dite **additive** lorsque l'effet toxique résultant de l'association de plusieurs composés est égal à la somme de l'effet de chacun des composés pris séparément. A l'inverse, la **synergie** est dite **potentielle** lorsque l'association de plusieurs composés entraîne un effet supérieur à leur somme.

Ainsi, il est donc nécessaire de caractériser les mélanges de manière précise et d'estimer les risques en tenant compte de tous les constituants du mélange. Ceci est d'autant plus vrai que la toxicité des mélanges d'HAP varient grandement du fait de la multitude des sources d'émission existantes [Maître 2008, Manoli 2004]. Malheureusement ce n'est pas ce qui se fait à l'heure actuelle car un HAP individuel est toujours utilisé soit en tant que tel soit en tant qu'indicateur du mélange dans son ensemble [Bostrom 2002].

Plusieurs méthodes existent pour estimer les risques de survenue d'effets toxiques inhérents aux HAP. L'estimation ne peut être réalisée qu'avec des prélèvements individuels et pour des GHE pour lesquels au moins six prélèvements ont été réalisés [AFNOR 1995a, Ignacio 2006, Mulhausen 1997, 1998]. Seuls les HAP possédant des VTR et/ou des valeurs limites peuvent être utilisés pour calculer les risques sanitaires.



### 4.3 Quoi prendre pour caractériser les risques ?

#### 4.3.1 HAP individuel

Dans la très grande majorité des cas, c'est exclusivement un HAP individuel (généralement le BaP) qui est utilisé pour caractériser les risques d'effets toxiques et notamment les risques de cancer du poumon. Seulement trois HAP individuels (BaP, Naph et Chr) possèdent une VTR à seuil et/ou une valeur limite. Parmi eux, il est possible de calculer un RD en utilisant une VTR pour le Naph et en utilisant une valeur limite pour le BaP et le Naph. Il est possible de calculer la probabilité de dépassement de la valeur limite pour chacun de ces trois HAP. En revanche, les probabilités de survenue de l'effet toxique sans seuil –ERI et autres formules de risque (Tableau 5) – peuvent seulement être calculées pour le BaP et la Naph. Les valeurs des paramètres utilisés pour calculer ces probabilités sont données dans le Tableau 17.

Dans la grande majorité des cas cependant, seules les concentrations de BaP sont utilisées car il est très souvent l'unique HAP mesuré. Parfois les émissions de brai de houille sont utilisées comme substitut au BaP [Lavoue 2013, Lee 2015]. Cependant leur mesure est moins précise et plus éloignée de la composition réelle des mélanges d'HAP que les prélèvements individuels des différents congénères [Bostrom 2002].

**Tableau 17 : Paramètres des formules de risque pour les HAP**

Variable d'exposition	Unité	Valeur	Indicateur
Concentration (C)	ng/m <sup>3</sup>	Dépend de l'étude	RD, ILCR <sub>2,5</sub>
	µg/m <sup>3</sup>		LCR
	mg/m <sup>3</sup>		ILCR <sub>3,4</sub> , RC, RM
	µg/kg		ILCR <sub>1</sub>
Excès de risque unitaire (ERU)	m <sup>3</sup> /µg	Dépend de l'HAP	LCR, RC, RM
Inhalation cancer slope factor (CSF)	kg.jour/mg	Dépend de l'HAP	ILCR <sub>1,2,3,4,5</sub>
		BaP : 3,14-3,9 Naphtalène : 0,12	
Temps d'exposition (ET)	heure/jour	4,68-24	RC, RM, ILCR <sub>3</sub>
Fréquence d'exposition (EF)	jour/année	180-365	RC, RM, ILCR <sub>1,2,3,4,5</sub>
Durée d'exposition (ED)	année	6-70	RC, RM, ILCR <sub>1,2,3,4,5</sub>
Temps moyenné (AT)	heure	613200	RC
	jour	25550-28489,5	RM, ILCR <sub>1,2,3,4,5</sub>
Poids (BW)	kg	50-80	RM, ILCR <sub>1,2,3,4,5</sub>
Taux d'inhalation (TI)	m <sup>3</sup> /heure	0,66-1,5	RM, ILCR <sub>3,4</sub>
	m <sup>3</sup> /jour	13,6-20	RM, ILCR <sub>1,2,5</sub>
Facteur d'émission de particules (PEF)	m <sup>3</sup> /kg	1,36x10 <sup>9</sup>	ILCR <sub>1</sub>
Facteur de conversion (cf)	mg/ng	10 <sup>-6</sup>	ILCR <sub>2,5</sub>
	sans dimension	7x10 <sup>-10</sup> -1000	RM
Facteur d'absorption par inhalation (A)	sans dimension	1	ILCR <sub>4</sub>

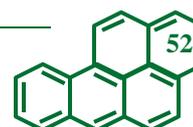
ILCR : Risque de cancer différentiel vie entière modifié, LCR : Risque de cancer par inhalation modifié, RC : Risque de cancer modifié, RD : Ratio de danger, RM : Risque modifié.

Afin de caractériser le potentiel cancérigène d'un mélange d'HAP, l'usage du benzo[a]pyrène équivalent toxique (BaP<sub>eq</sub>) est très largement répandu [Cincinelli 2007, Liu 2013, Manoli 2004].

#### 4.3.2 BaP<sub>eq</sub>

Le BaP<sub>eq</sub> est fondé sur le concept de facteur d'équivalence (FE) qui est basé sur plusieurs hypothèses :

- L'activité toxique et l'organe cible sont supposés similaires
- Les interactions toxicodynamique et toxicocinétique sont inexistantes
- Le potentiel toxique estimé pour deux HAP dans des études animales est supposé identique pour l'homme
- L'addition des risques
- Les interactions au sein des mélanges d'HAP n'apparaissent pas à de faibles niveaux d'exposition, comme ceux rencontrés dans l'environnement



La **toxicocinétique** est ici définie comme le devenir d'un toxique dans l'organisme alors que la **toxicodynamique** correspond au mécanisme d'interaction entre une cible (molécule, cellule) et un toxique.

Il existe plusieurs types de FE, dont le choix et la validité sont parfois critiqué [Jarvis 2014] : les facteurs d'équivalence toxique (FET), les facteurs de puissance relative (FPR, Relative potency factor en anglais), les facteurs de puissance équivalente (FPE, Potency equivalency factors en anglais) et les facteurs d'équivalence mutagène (MEF, Mutagenic Equivalency Factors). Les FE permettent d'estimer le risque mutagène (pour les MEF) ou cancérigène (pour les autres FE) d'un mélange de composés chimiquement proches et possédant un mécanisme d'action similaire. Ces FE sont utilisés seulement pour deux familles de composés : les HAP et les dioxines.

Pour les HAP, il existe des tables d'équivalence de toxicité pour les différents congénères en prenant comme référence le BaP car c'est le HAP le plus dangereux et le plus connu [Bostrom 2002]. Un FE de 1 lui est attribué. La liste des FE de plusieurs HAP est présentée dans le Tableau 18. Par exemple, le BaP (FET = 1) est dix fois plus toxique que le benzo[a]anthracène (FET = 0,1) lui-même dix fois plus toxique que l'Ant (FET = 0,01) lequel est dix fois plus toxique que le Naph (FET = 0,001). Les FET sont les FE de loin les plus utilisés. Ces tables d'équivalence sont élaborées, à l'aide de modèle d'extrapolation linéaire, à partir de données de la littérature rapportant les effets cancérigènes ou mutagènes induits par des HAP et comparés à ceux résultant du BaP. Par exemple, l'étude la plus communément utilisée pour l'établissement des FET [Nisbet 1992] se base sur plusieurs travaux investiguant la survenue de carcinomes pulmonaires chez le rat, de carcinomes, sarcomes et papillomes de la peau chez la souris après administration d'HAP. Certains HAP ne possèdent pas de FE car ils n'ont pas fait l'objet d'étude bien que certains soient classés cancérigènes par le CIRC et/ou l'UE.

Les FPE sont à utiliser seulement en cas d'exposition par inhalation. Cependant l'établissement des FPE est basé sur des études animales où des souris ou des rats sont exposés également à d'autres voies d'exposition (ex : contact cutané) [Collins 1998]. Cela explique qu'ils soient moins utilisés que les FET et FPR. Bien qu'issus de données d'essais biologiques sur des tumeurs, les FPR sont moins utilisés que les FET car ils sont plus récents [US EPA 2010].

**Tableau 18 : Liste des facteurs d'équivalence pour différents HAP**

HAP	FET			FPE	FPR	MEF	HAP	FET			FPE	FPR	MEF
	(a)	(b)	(c)					(d)	(e)	(f)			
Acen	0,001	0	0,001	/	/	/	CcdP	0,1	/	0,1	/	0,4	6,9
Acenty	0,001	/	0,001	/	/	0,00056	DahA	5	1	1	0,1	10	0,29
Ant	0,01	/	0,01	/	0	/	DahP	/	/	/	10	0,9	/
BaA	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,082	DaiP	/	/	/	10	0,6	/
BaP	1	1	1	1	1	1	DalP	/	/	/	10	30	24
BbF	0,1	0,1	0,1	0,1	0,8	0,25	Flua	0,001	/	0,001	/	0,08	/
BeP	/	/	/	/	/	0,0017	Fluo	0,001	/	0,001	/	/	/
BghiP	0,01	/	0,01	/	0,009	0,19	IP	0,1	0,1	0,1	0,1	0,07	0,31
BjF	/	/	/	0,1	0,3	0,26	Naph	0,001	/	0,001	/	/	/
BkF	0,1	0,01	0,1	0,1	0,03	0,11	Phe	0,001	/	0,001	/	0	/
Chr	0,01	0,001	0,01	0,01	0,1	0,017	Pyr	0,001	/	0,001	/	0	/

(a) : [Nisbet and LaGoy 1992], (b) : US EPA (1993), (c) : INRS [Doornaert 2003], (d) : [Collins 1998], (e) : [US EPA 2010], (f) : [Durant 1996].

Acen : acénaphthène, acenty : acénaphthylène, Ant : anthracène, BaA : benzo[a]anthracène, BaP : benzo[a]pyrène, BbF : benzo[b]fluoranthène, BeP : benzo[e]pyrène, BghiP : benzo[ghi]pérylène, BjF : benzo[j]fluoranthène, BkF : benzo[k]fluoranthène, Chr : chrysène, CcdP : cyclopenta[c,d]pyrène, DahA : dibenzo[a,h]anthracène, DahP : dibenzo[a,h]pyrène, DaiP : dibenzo[a,i]pyrène, DalP : dibenzo[a,l]pyrène, FET : facteur d'équivalence toxique, FPE : facteur de puissance équivalente, FPR : facteur de puissance relative, Flua : fluoranthène, Fluo : fluorène, HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques, INRS : institut national de recherche et de sécurité, IP : indéno[1,2,3-cd]Pyrène, Naph : naphthalène, Phe : phénanthrène, Pyr : pyrène, US EPA : agence américaine de protection de l'environnement.

La formule du BaP<sub>eq</sub> est donnée dans l'Équation 1 et est basée sur l'addition des risques.



**Équation 1 : Formule du BaPeq**

$$BaPeq = \sum_{i=1}^n C_i \times FE_i \quad (1)$$

Avec  $n$  étant le nombre total d'HAP et  $C_i$  correspondant à la concentration du  $i^{\text{ème}}$  HAP et  $FE_i$  au FE du  $i^{\text{ème}}$  HAP.

A titre d'illustration, la formule du BaPeq appliquée au cancer du poumon est définie dans l'Équation 2 et celle appliquée au risque mutagène dans l'Équation 3. Les BaPeq sont comparés aux valeurs limites du BaP pour évaluer les risques.

**Équation 2 : Formule du BaPteq6**

$$BaPteq6 = \sum_{i=1}^n C_i \times FET_i = [BaP] \times 1 + [DahA] \times 1 + 0,1 \times ([BaA] + [BbF] + [BkF]) + [Chr] \times 0,01 \quad (2)$$

Ce BaPeq est appelé BaPteq6 à cause du nombre d'HAP et des FE utilisés pour son calcul. Seuls les HAP classés cancérigènes 1A ou 1B par l'UE (Tableau 10), disposant d'un FET (Tableau 18) et étant associés à risque de survenue de cancer du poumon sont utilisés.

**Équation 3 : Formule du BaPmeq2**

$$BaPmeq2 = \sum_{i=1}^n C_i \times MEF_i = [BaP] \times 1 + 0,017 \times [Chr] \quad (3)$$

Ce BaPeq est appelé BaPmeq2 à cause du nombre d'HAP et des FE utilisés pour son calcul. Seuls les HAP classés mutagène 1A ou 1B par l'UE (Tableau 10) et disposant d'un MEF (Tableau 18) sont utilisés.

Le BaPeq essaie de prendre en compte la toxicité des mélanges. Cependant il est loin d'être idéal. En effet, seule une partie des HAP est prise en compte dans son calcul du fait du manque de connaissance toxicologique de certains HAP, ce qui pourrait entraîner une mauvaise interprétation du risque (sous ou surestimation). Il présuppose également qu'il n'y a pas de différences physiologiques et biologiques entre l'homme et l'animal face à une exposition aux HAP. Enfin, l'hypothèse d'une interaction additive entre HAP au sein des mélanges est formulée. Or cette hypothèse n'est que très rarement observée dans la réalité [Jarvis 2014]. En effet, la plupart du temps les interactions observées dans différentes études sont soit antagonistes [Andrysik 2011, Binkova 2004, Marston 2001, Sevastyanova 2007, Siddens 2012, Tarantini 2009] soit potentielles [Baird 2005, Hermann 1981, Niziolek-Kierecka 2012, Tarantini 2009, Tarantini 2011]. Cela montre que l'utilisation du BaPeq peut engendrer une mauvaise conclusion dans l'estimation du risque sanitaire et qu'il n'est pas nécessairement l'indicateur le plus adapté. Malgré ces inconvénients, il est quand même très souvent utilisé, faute d'alternative.

Le BaPeq est utilisé dans la littérature dans les mêmes situations que le BaP, c'est-à-dire pour calculer un RD, la probabilité de dépassement de la valeur limite ainsi que les probabilités de survenue de cancer du poumon pour une exposition par inhalation.

4.3.3  $\sum HAP_{tot}$

La  $\sum HAP_{tot}$  possédant une VLEP-8h sans seuil, elle pourrait être utilisée pour calculer la probabilité de dépassement de cette valeur limite. Comme un ERU est établi pour la  $\sum HAP_{tot}$ , la probabilité de survenue de cancer peut être étudiée mais seulement en calculant un ERI car ils manquent plusieurs paramètres pour calculer les probabilités avec les autres formules de risque, et notamment un CSF.

## 5. Conclusion

Les HAP sont des composés ubiquitaires toxiques pour l'homme, dont peu de données d'exposition sont disponibles, qui représentent donc un problème majeur de santé publique.



### Résumé

**L'identification et la caractérisation des dangers** des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont assez bien connues. En effet, c'est une famille de polluants organiques ubiquitaires, toujours émis dans l'atmosphère sous forme de mélanges complexes de gaz et de particules. Ils sont classés au deuxième rang des polluants prioritaires, juste derrière l'asbestose avec près de 1,6 millions de travailleurs exposés dans de nombreux secteurs industriels. Les HAP sont responsables d'effets chroniques sur la santé humaine, avec notamment des cancers du poumon, de la vessie et des reins comme l'ont montré de nombreuses études épidémiologiques. Plusieurs congénères sont classés potentiellement cancérigènes par le CIRC et l'UE mais chacun d'entre eux possède une toxicité différente. Le benzo[a]pyrène (BaP) est le plus dangereux, il est le seul classé cancérigène certain pour l'homme par le CIRC alors que les autres HAP sont classés probablement ou peut être cancérigène pour l'homme.

**La définition des relations dose-réponse** est incomplète car les valeurs toxicologiques de référence (VTR) n'ont été établies que pour quelques HAP, principalement à partir de données provenant d'études expérimentales chez l'animal. Lorsque des données humaines ont été utilisées, elles provenaient uniquement d'études épidémiologiques réalisées dans les cokeries, ce qui devrait limiter leurs utilisations à des secteurs ayant des profils d'exposition similaires compte tenu de l'existence d'une forte variabilité de la composition chimique des mélanges d'HAP. Des études complémentaires sont nécessaires afin de définir des VTR pour les différents mélanges.

**L'estimation des expositions aux HAP** est lacunaire. Bien qu'il existe une quarantaine de bases de données d'exposition, et que 30 disposent de données d'exposition atmosphérique en milieu professionnel, 1/3 des bases ne précise pas les HAP mesurés. De plus, sur les 20 restantes, 65% mesurent au maximum 3 HAP (BaP dans 85% des cas, naphthalène (Naph) dans 38% des cas, autres HAP dans 15% des cas) et 25% mesurent la fraction soluble dans le benzène. Ainsi, il existe un manque de données concernant les mélanges d'HAP (niveaux et composition chimique). De plus, les études se focalisent généralement sur un seul secteur industriel ayant des niveaux de concentration élevés. La caractérisation des sources à partir de la composition du mélange est surtout réalisée en environnement à l'aide de ratios entre les différents congénères mais cette approche est très controversée. De nouvelles approches pour caractériser les expositions aux mélanges sont donc nécessaires.

**La caractérisation des risques sanitaires** est quasi-inexistante car il existe très peu de valeurs limites. Seuls le BaP, le Naph et le chrysène en possèdent une. La VLEP-8h française pour le BaP (fixée à 150 ng/m<sup>3</sup>) est une valeur établie pour un effet toxique supposé à seuil, et celle-ci est 10 à 670 fois plus faible que celles des autres pays. Seuls l'Allemagne et les Pays-Bas ont exprimé la VLEP-8h de BaP sous la forme de 3 excès de risque individuel (effet toxique sans seuil) en se basant sur les résultats d'études épidémiologiques réalisées dans différents secteurs industriels. Les seules valeurs limites existantes pour les mélanges ont été établies à partir de la fraction soluble dans le benzène ce qui limite fortement leur usage. Le BaP équivalent toxique est parfois utilisé pour caractériser le potentiel cancérigène d'un mélange d'HAP mais il suppose la bonne connaissance des facteurs d'équivalence (choix et validité) et l'additivité des risques, ce qui n'est que très rarement observé dans la littérature. Ainsi, le BaP est souvent utilisé seul comme indicateur de la toxicité du mélange mais son usage ne suffit pas puisque d'autres HAP sont également toxiques et/ou peuvent modifier la toxicité des autres HAP, notamment celle du BaP.

## Chapitre III – Objectifs du travail de thèse

Le chapitre précédent a mis en évidence que les HAP sont des mélanges de composés toxiques pour l'homme qu'il est possible de rencontrer à la fois dans la vie de tous les jours et/ou au cours de son activité professionnelle. Du fait de leur potentiel cancérigène, il est nécessaire de caractériser les sources d'exposition et de surveiller les niveaux d'exposition des populations afin d'estimer les risques encourus par les personnes exposées. Cette estimation peut être effectuée dans le cadre de la conduite de la méthodologie d'ERS. Dans le présent travail nous nous intéresserons uniquement aux expositions atmosphériques professionnelles.

Dans le contexte professionnel, il est possible de connaître le secteur industriel ainsi que l'activité professionnelle qu'exerce un salarié à un moment donné. A partir de ces deux informations, plusieurs questions peuvent être abordées dans le cadre de l'ERS, comme celles données dans la Figure 5.

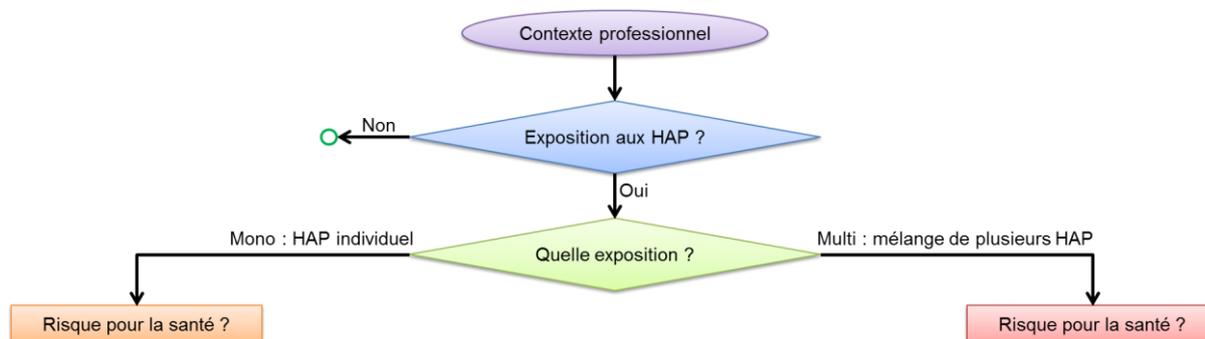


Figure 5 : Questions pouvant être posées dans le cadre de l'ERS aux HAP

Si l'identification et la caractérisation des dangers a déjà été réalisée (Chapitre II – 1) et la définition des relations dose-réponse en partie accomplie (Chapitre II – 2), l'estimation des expositions et la caractérisation des risques sanitaires (Chapitre II – 3 à 4), n'ont que très peu été étudiées, surtout par rapport à la problématique des mélanges. Ceci est notamment vrai en France où l'ERS des populations est essentielle et réglementaire en milieu du travail mais se heurte actuellement à trois barrières :

- 1) Un manque de connaissances des **expositions** professionnelles aux **mélanges d'HAP**,
- 2) Une mauvaise **caractérisation** de la composition chimique des **mélanges d'HAP**,
- 3) Une estimation difficile de la probabilité ou **risque** de survenue des cancers en fonction des niveaux de concentration et de la composition des **mélanges d'HAP**.

Dans ce contexte et dans une démarche d'évaluation et de surveillance des risques sanitaires, l'équipe EPSP (Environnement et Prédiction de la Santé des Populations), quantifie, depuis 1995, les expositions atmosphériques et biologiques de sujets exposés aux HAP en environnement général et au sein d'entreprises régionales voire nationales et internationales. Ces données, ainsi que d'autres variables (nature des activités, produits, équipements de protection, ...) susceptibles d'expliquer la variabilité des niveaux de concentration, sont compilées dans la base de données Exporisq-HAP (E-HAP) qui compte actuellement près de 1700 concentrations atmosphériques et près de 8000 données biologiques. Chaque prélèvement, implémenté dans E-HAP, a été réalisé dans une entreprise appartenant à un secteur industriel.

Dans le contexte du PNSE 3 [Ministère des Affaires Sociales 2014] et du PST 3 [Ministère du Travail 2015] qui prônent l'exploitation des bases de données dans le cadre de l'ERS et du fait de la dangerosité des HAP, il est important de réaliser les étapes 3 et 4 de l'ERS pour pallier aux trois barrières précédemment énoncées. L'utilisation d'E-HAP peut permettre de les accomplir.

Les **objectifs** de ce travail sont de :

- Caractériser les **expositions** atmosphériques à des **mélanges d'HAP** (niveaux de concentration et composition chimique)
- Calculer les **probabilités** de survenue de **cancer** liées à une exposition atmosphérique professionnelle à des **mélanges d'HAP**

Après avoir réalisé un état des connaissances dans la partie précédente, les deuxième et troisième parties de ce travail se consacrent à répondre aux trois barrières précédemment énoncées en utilisant une approche HAP par HAP (partie 2) et une approche par mélange d'HAP (partie 3). La dernière partie conclue et évoque les perspectives de ce travail de thèse, notamment en essayant de répondre à la question : « comment utiliser ces travaux pour réaliser l'étape 4 de l'ERS pour des mélanges ? ».

L'**objectif de la deuxième partie** est de **structurer, décrire et caractériser les données** de la base E-HAP ainsi que d'étudier les **mono-expositions** (e.g., BaP, Naph...), en vue conduire la démarche d'ERS. Cette partie constitue l'étape préalable et indispensable à l'ERS des mélanges d'HAP. Cette section se découpe en trois chapitres :

- **Dans le premier chapitre de cette partie (chapitre IV)**, nous mettons tout d'abord les données en forme, sélectionnons les données d'intérêt, et nous assurons d'avoir des groupes homogènes d'exposition à disposition. Pour cela, nous décrivons la base E-HAP et son contenu en présentant l'approche semi-empirique qui a permis de créer E-HAP et de coder des groupes d'exposition le plus précisément possible à partir des déterminants de l'exposition. Ensuite, une estimation de la pertinence et de la qualité de l'approche est réalisée. Pour cela E-HAP a été structurée en différentes classes d'homogénéité (basées sur les concentrations des HAP individuels) afin d'identifier les GHE, et les groupes nécessitant une description plus fine. Enfin, un nouveau niveau de description a ensuite été utilisé pour essayer d'améliorer l'homogénéité des groupes qui ne pouvaient être considérés comme des GHE.
- **Dans le chapitre V**, nous avons décrit et détaillé précisément les expositions. Ainsi, le paysage industriel français aux HAP, contenu dans E-HAP, a d'abord été dépeint en termes de niveaux de concentration puis de composition chimique des mélanges. Enfin la tendance d'évolution temporelle des niveaux de concentration sur une période de 13 ans a été investiguée.
- **Finally, dans le chapitre VI**, nous procédons, à partir des concentrations d'HAP individuels, à l'estimation des risques sanitaires et à l'identification des groupes à risque. Tout d'abord les ratios de danger ont été calculés, puis les probabilités de dépassements des valeurs limites ont été estimées. Enfin, les probabilités de survenue de cancers ont été déterminées à partir de la création d'un indicateur consensus basé sur les différentes formules de risques existantes.

La **troisième partie** de ce travail est centrée sur l'**étape 3 de l'ERS** (i.e., estimation des expositions) **pour des mélanges d'HAP** et le commencement de l'**étape 4** (i.e., caractérisation des risques sanitaires) afin d'estimer les **risques préliminaires de survenue de cancer liés à des mélanges d'HAP**. Cette partie est indispensable et constitue la base de l'estimation future des risques sanitaires liée à l'exposition aux mélanges d'HAP. Cette partie se découpe en deux chapitres :

- **Dans le premier chapitre (chapitre VII)**, nous constituons des groupes homogènes fonction des mélanges d'HAP. Pour ce faire, la base E-HAP a d'abord été organisée non plus en termes de secteurs industriels mais en groupes d'unités de travail ayant des fonctions d'expositions similaires (GFES). Une unité de travail étant définie comme le niveau le plus précis de description d'un contexte professionnel dans un secteur industriel alors que la fonction



d'exposition correspond aux caractéristiques d'un mélange d'HAP – concentrations de plusieurs HAP. Les groupes d'exposition ne sont ainsi plus basés sur un seul HAP comme dans la deuxième partie mais sur 16 (correspondant à 16 HAP distincts), permettant de tenir compte de la totalité du mélange. Pour ce faire, une grande quantité de données était nécessaire pour une même source ; ce qui pouvait devenir à la fois limitant et coûteux. Afin de pallier ce problème, nous avons développé une approche qui permet :

- 1) d'organiser les données d'E-HAP en identifiant et en groupant des entreprises dont les fonctions d'exposition de mélanges d'HAP atmosphériques sont similaires
- 2) de décrire et caractériser le paysage industriel français aux mélanges d'HAP à l'aide des fonctions d'exposition
- 3) de modéliser les fonctions d'exposition de chaque GFES

Enfin, les corrélations au sein des mélanges ont été investiguées et une analyse des réseaux de corrélations a été réalisée afin de construire des marqueurs de la multi-exposition atmosphérique. Ce travail a été automatisé sur le logiciel R©.

- **Enfin, le deuxième chapitre (VIII)** consiste à estimer les risques préliminaires de survenue de cancer en vue de préparer la caractérisation des risques de cancers liés à une exposition atmosphérique professionnelle à des mélanges d'HAP. Pour cela, nous avons calculés les RD, les probabilités de dépassement des valeurs limites et enfin les probabilités de survenue de cancer des différents GFES. Cette estimation préliminaire est importante car elle permettrait de déterminer la part attribuée à chaque HAP individuel.

Le plan détaillé de ce manuscrit de thèse est récapitulé sur la Figure 6.

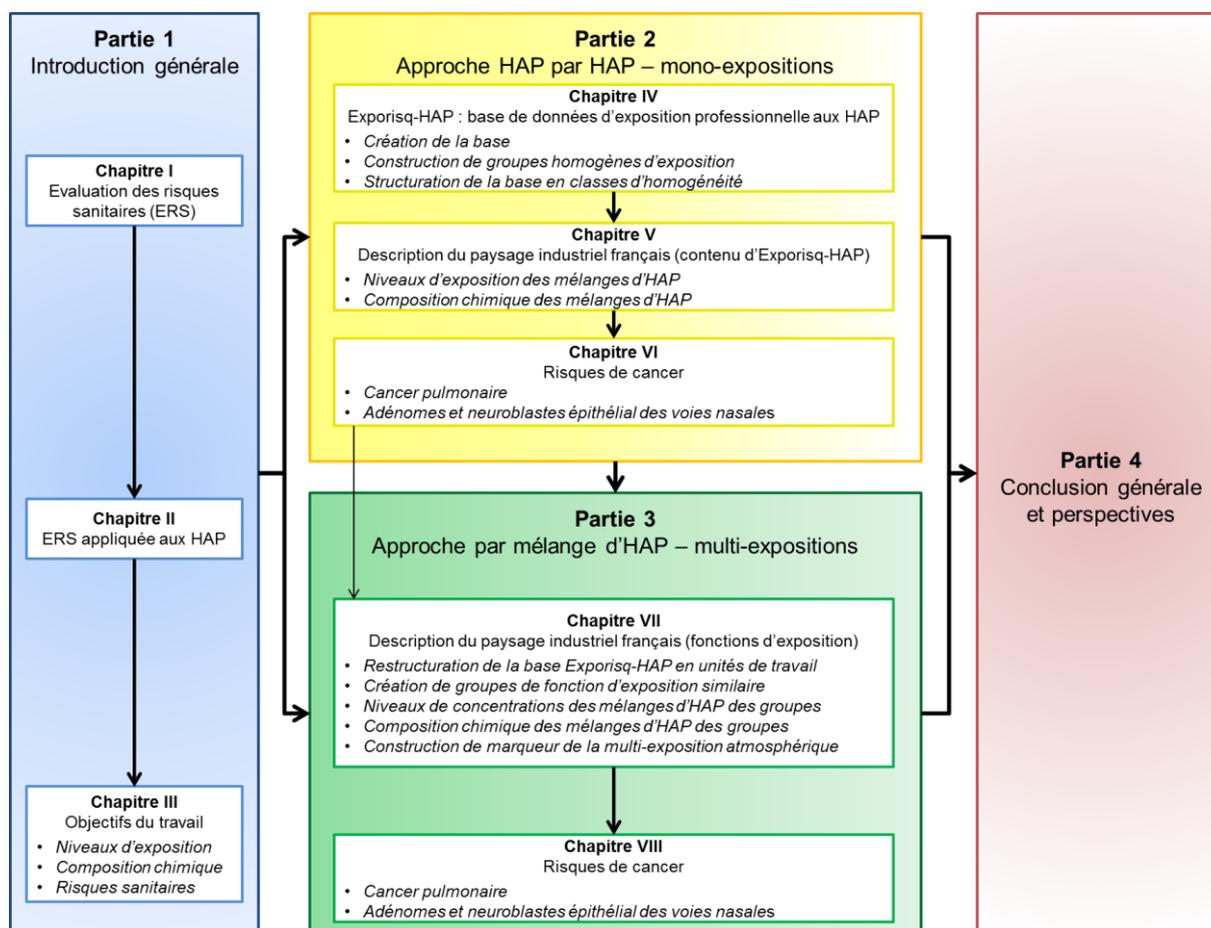


Figure 6 : Plan détaillé du manuscrit de thèse

### *Résumé*

*Problématique* : l'ERS des populations exposées aux mélanges d'HAP se heurte à trois barrières :

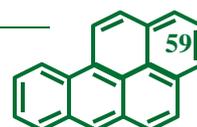
- un manque de connaissances des expositions professionnelles aux mélanges d'HAP
- une mauvaise caractérisation de la composition chimique des mélanges d'HAP
- une estimation difficile de la probabilité de survenue des cancers (ou risque) en fonction des niveaux de concentration et de la composition chimique des mélanges d'HAP

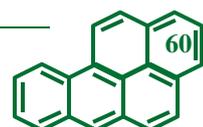
*Objectifs de ce travail* : surmonter les deux premières barrières et commencer à lever les verrous de la dernière en :

- caractérisant les expositions (niveaux de concentration et composition chimique des mélanges)
- estimant les risques de cancer liés à une exposition professionnelle à des mélanges d'HAP à partir des données collectées dans la base Exporisq-HAP (E-HAP).

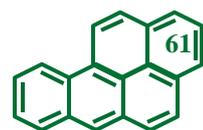
*Deux approches sont utilisées pour répondre aux objectifs* :

- la première (HAP par HAP), s'intéresse aux mono-expositions, et a pour but de :
  - (i) structurer, sélectionner, décrire et caractériser les données d'E-HAP, ainsi que de s'assurer d'avoir des groupes homogènes d'exposition
  - (ii) décrire et caractériser précisément ces groupes d'exposition (niveaux de concentration, composition chimique des mélanges et risques encourus)
- la deuxième approche (par mélange d'HAP), considère les multi-expositions aux HAP, et a pour but de :
  - (i) réaliser l'étape 3 de l'ERS pour des mélanges d'HAP
  - (ii) commencer l'étape 4 par l'estimation préliminaire des risques sanitaires

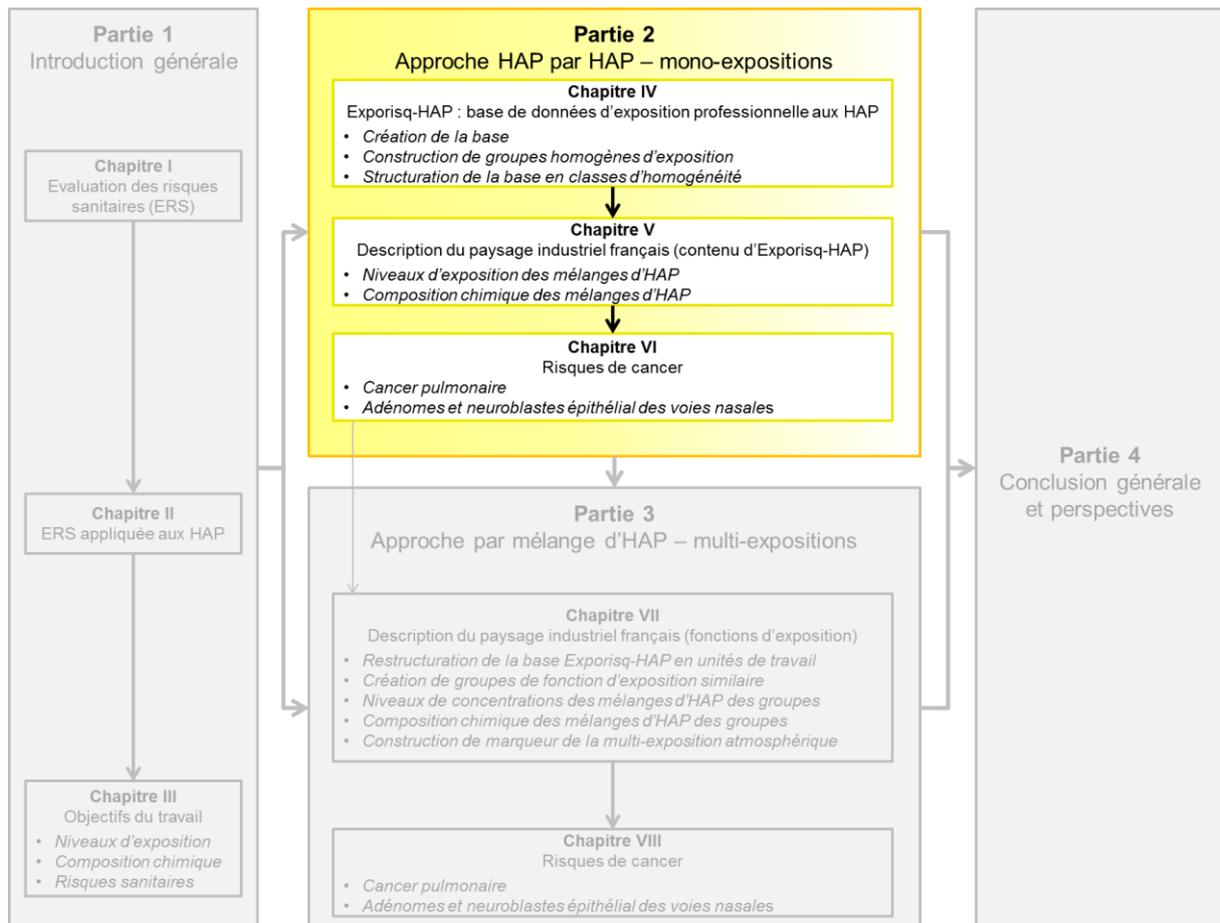




## **PARTIE 2 – LE PAYSAGE INDUSTRIEL FRANÇAIS AUX HAP : APPROCHE HAP PAR HAP**







## Chapitre IV – Structure de la base Exporisq-HAP

### 1. Contexte

Différentes études investiguent les expositions aux HAP mais rares sont celles dont les résultats sont stockés dans des bases de données. En France, quelques bases existent, il est possible de citer par exemple COLCHIC [Mater 2016, Vincent 2001] et SCOLA [Lissner 2014, Mater 2016] qui regroupent les données de plusieurs polluants et visent à servir aux programmes de prévention des accidents du travail et des maladies de la sécurité sociale. Parmi ces dernières, seule COLCHIC regroupe des données d'exposition aux HAP. Elle contient les niveaux de concentration d'un seul HAP (le BaP) car il est le seul que la réglementation impose de mesurer. Cependant, ces données ne représentent qu'une petite partie des mesurages effectués dans les entreprises. En effet, beaucoup d'entreprises réalisent une surveillance des expositions mais ne créent pas nécessairement de base de données et surtout ne publient ou ne communiquent pas leurs données, même de manière anonymisée.

Les HAP étant toujours émis en mélanges complexes de congénères dont la toxicité est différente, il est important de ne pas mesurer que le BaP mais plusieurs HAP afin d'estimer de manière plus précise les risques encourus par les personnes exposées. De plus, il est primordial que les données soient de bonne qualité, ce qui passe par le contrôle de leur homogénéité, que ce soit pendant le recueil – stratégies, méthodes de prélèvements et d'analyses – ou pendant le codage. Notamment pour des raisons pratique et économique, il n'est pas possible de réaliser des prélèvements sur chaque individu exposé. Pour pallier ce problème, le mesurage des expositions est réalisé sur un échantillon représentatif des différents GHE constitués. Toutefois, la constitution de ces GHE peut s'avérer être une tâche complexe du fait de la variabilité importante des expositions professionnelles ce qui peut entacher d'erreurs l'estimation des risques sanitaires.

### 2. Objectifs d'Exporisq-HAP

La base Exporisq-HAP (E-HAP) est une base pérenne, créée en 1995 par l'équipe EPSP, afin de pallier au manque de connaissance des expositions professionnelles aux mélanges d'HAP –notamment dans les secteurs industriels où les niveaux de concentration sont supposés faibles – et constituer ainsi une source de référence d'informations en matière d'exposition professionnelle aux HAP.

Les **objectifs d'E-HAP** sont de :

- ◆ Construire des GHE appartenant à différents secteurs industriels afin de :
  - cartographier les niveaux d'exposition professionnelle aux mélanges d'HAP
  - estimer les risques sanitaires
  - identifier les groupes de sujets à risque
- ◆ Identifier les déterminants de l'exposition afin d'expliquer l'intensité et la variabilité des expositions et ainsi apporter des éléments pratiques de management du risque servant à faire diminuer l'intensité des expositions et la survenue des maladies

### 3. Construction d'une base de données d'exposition aux HAP

La base E-HAP a été créée à partir d'un réseau régional de services de santé au travail (SST) et d'experts, contrairement aux autres bases d'exposition qui se construisent classiquement à l'échelle nationale. Cela a été rendu possible grâce à la présence de nombreuses entreprises de métallurgie (fabrication d'aluminium, de silicium et de produits carbonés) dans la région Auvergne-Rhône-Alpes (anciennement Rhône-Alpes) et des relations fortes avec les services de santé au travail de la région. Les trois-quarts des données proviennent d'ailleurs de cette région. Néanmoins, la base s'est au fil du temps étendue progressivement sur une grande partie du territoire français afin de couvrir le maximum des sources d'émission professionnelles existantes en France. Les données ont été collectées dans seize départements appartenant à neuf régions.

La **construction d'E-HAP** a suivi une **approche semi-empirique** rigoureuse, s'appuyant sur des données de terrain, organisée en trois étapes :

- 1) conception de la structure/squelette de la base
- 2) collection et implémentation des données dans la base
- 3) utilisation d'une méthode heuristique

#### 3.1 Conception d'E-HAP

##### 3.1.1 Création du réseau régional

Cette étape, basée sur l'observation et sur des données de terrain, a consisté à effectuer une revue de la littérature, afin d'identifier les entreprises où des matériaux contenant ou émettant des HAP, pouvaient être rencontrés. Les SST puis la direction de ces entreprises ont ensuite été contactées, créant ainsi le réseau régional. Des études de postes ont ensuite été initiées et réalisées en collaboration avec les SST des entreprises. Ces études avaient pour finalité de réaliser une évaluation qualitative des déterminants de l'exposition. Les facteurs jugés les plus pertinents par les experts toxicologues et d'hygiène industrielle, ont ensuite été identifiés et utilisés pour créer la structure de la base.

Le réseau est constitué de spécialistes de la prévention au travail, de médecins et infirmières du travail ainsi que d'experts en toxicologie et hygiène industrielle. Le principal avantage du réseau régional est la proximité avec les SST qui assure l'obtention de données de qualité et limite les données manquantes, problèmes récurrents lors des mesures en entreprise [Hornung 1990]. Les financements de divers projets de recherche focalisés sur la surveillance des HAP, notamment ceux de l'ANSES, ont clairement aidé à développer ce réseau où les mesurages étaient payés en partie par les entreprises. Ceux-ci ont permis d'investiguer des entreprises où les expositions étaient relativement faibles et à collecter des données dans des petites et très petites entreprises pour lesquelles les mesurages dépendent exclusivement de financements externes [Maître 2009, N'Guyen 2012].

Lorsque les entreprises se trouvaient hors de la région de départ, des collaborations ont été développées à l'échelle nationale. Cela a par exemple été le cas avec la région Hauts-de-France (anciennement Nord-Pas de Calais) avec qui des coopérations ont été nouées avec les médecins du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille afin de pouvoir investiguer les cokeries. Depuis la création d'E-HAP et grâce aux contacts noués, de nouvelles entreprises contactent régulièrement l'équipe EPSP pour initier des études et permettent ainsi à E-HAP de s'étendre. Assurer l'enrichissement et la pérennité du réseau ainsi que les échanges fructueux n'est pas une tâche aisée et n'a été possible que par les services proposés par l'équipe EPSP aux SST et aux entreprises. Ces services incluent un accompagnement, des formations sur les méthodes et stratégies de prélèvements atmosphériques et biologiques ainsi que le rendu et l'interprétation des résultats globaux et anonymes pour les entreprises, et individuels uniquement pour les médecins prescripteurs. Susciter l'intérêt des

entreprises est un challenge car la plupart d’entre elles effectuent leurs propres mesures et celles-ci, ainsi que les informations additionnelles associées à chaque prélèvement tel que les déterminants, ne sont en général pas accessibles.

3.1.2 Structure de la base

Les déterminants de l’exposition, jugés les plus pertinents par les experts, ont été utilisés pour organiser la base E-HAP selon trois niveaux imbriqués de description croissante : niveau 1 (secteur industriel/source), niveau 2 (procédé/localisation/poste de travail) et niveau 3 (activité/tâche professionnelle). La Figure 7 illustre cette organisation pour le secteur de production de silicium. Ce secteur est divisé en six groupes d’exposition de niveau 2, constitué chacun d’un à huit groupes de niveau 3. Au total le secteur de production de silicium est composé de vingt-cinq groupes d’activités professionnelles (niveau 3). La subdivision des groupes de niveaux 1 et 2 n’a été accomplie que lorsque cela était jugée nécessaire. Dans l’ensemble, les groupes d’exposition avec la description la plus fine (GDF), existante à l’heure actuelle dans E-HAP, correspondaient à des groupes de niveau 3.

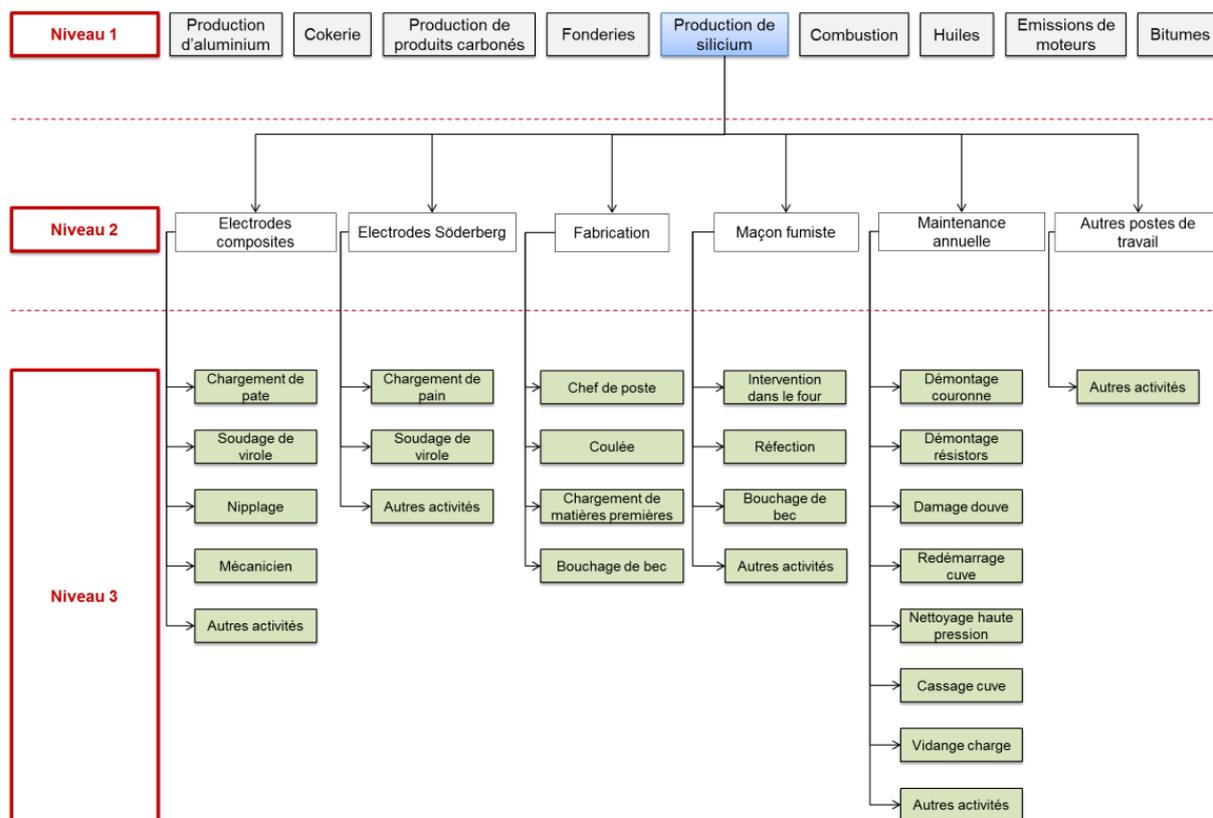


Figure 7 : Organisation d’E-HAP : exemple du secteur de production de silicium

Les groupes de niveau 1 correspondent à des secteurs industriels ou des sources d’exposition, ceux de niveau 2 soit à un procédé, soit une localisation ou soit un poste de travail, alors que ceux de niveaux 3 correspondent à des activités/tâches professionnelles.

De un à trois groupes ont été assignés à chaque prélèvement en utilisant un code imbriqué. Par exemple, le code 2.1.1 se réfère à la production de silicium (groupe de niveau 1 n°2) durant laquelle les électrodes composites (groupe de niveau 2 n°1 au sein du précédent groupe) sont chargées en pâte (groupe de niveau 3 n°1 au sein du précédent groupe).

### 3.2 Collecte d'information et implémentation des données dans E-HAP

#### 3.2.1 Collecte de données

Les mesurages ont été réalisés dans 129 entreprises situées dans 16 départements français appartenant à neuf régions. Pour chaque GDF, des prélèvements ont été réalisés et des informations associées à chacun d'entre eux ont été recueillies à l'aide d'un formulaire (ex. : information sur l'entreprise, sur le travail, sur les déterminants de l'exposition). La liste de ces informations est synthétisée dans le Tableau 19. Ces formulaires ont été remplis par les salariés participants et les SST et/ou l'équipe EPSP. Dix-sept HAP ont été mesurés et analysés, dont quinze sont classés comme prioritaires par l'US EPA. Seize de ces HAP et six de leurs combinaisons ont été étudiés dans ce travail de thèse. Les méthodes de prélèvements et d'analyses des HAP atmosphériques ont été réalisées en suivant la norme AFNOR NF X 43-294 [AFNOR 1995b]. Brièvement et comme déjà présenté dans la partie 1 de ce manuscrit, les HAP particulaires et gazeux étaient recueillis respectivement sur un filtre et une cartouche connectés en série à une pompe portable. Les HAP étaient ensuite extraits avec un solvant et analysés par HPLC couplée à un détecteur à fluorescence.

**Tableau 19 : Liste des informations supplémentaires associées à chaque mesurage**

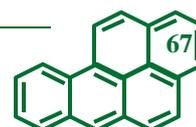
Information sur l'entreprise	Information sur le travail	Information sur les prélèvements atmosphériques
IDn du contrat	Nom du groupe de niveau 1	IDn du prélèvement d'HAP gazeux
Nom de l'entreprise	Produit utilisé	IDn du prélèvement d'HAP particulaires
IDn de l'entreprise	Nom du produit utilisé	Stratégie de prélèvement
Nom du médecin	Composition du produit	Appareil de prélèvement
IDn du médecin	Nom du groupe de niveau 2	Année de prélèvement
Nom du salarié	Description des tâches	Saison de prélèvement
IDn du salarié	Existence d'EPC ?	Date de prélèvement
Date de naissance du salarié	Type d'EPC	Durée de prélèvement
Sexe du salarié	Utilisation de masque ?	Débit de prélèvement
Habitudes tabagiques du salarié	Type de masque	Volume de prélèvement
Horaires de travail	Utilisation de gants ?	Concentrations des HAP gazeux individuels (ng/m <sup>3</sup> )
	Type de gants	Concentrations des HAP particulaires individuels (ng/m <sup>3</sup> )

EPC : équipement de protection collective, IDn: numéro d'identification utilisé pour l'anonymisation.

#### 3.2.2 Contenu de la base

Toutes les informations collectées précédemment ont été implémentées dans la base E-HAP, où les noms des entreprises, des médecins et des travailleurs ont été codés de manière anonyme. Afin de minimiser les erreurs, une procédure de validation a été mise en place. Tout d'abord, le personnel sur le terrain était en charge de vérifier les informations récoltées. Ensuite, toutes les informations étaient vérifiées par des experts du laboratoire avant d'être une nouvelle fois vérifiées par un expert toxicologue chargé de coder et d'anonymiser les données de la base. Le même expert toxicologue est en charge du codage depuis la création de la base assurant ainsi une homogénéité temporelle du codage de données. Bien que cette procédure ait limité les erreurs, elle était chronophage. Pour être utilisée pour ce travail de thèse, les données anonymisées de la base ont fait l'objet d'une vérification et d'un nettoyage.

La base E-HAP se présente sous la forme d'un tableur MS Excel®. E-HAP est composée de 57 colonnes (*j*) correspondant aux attributs (variables explicatives) et entité (variables à expliquer). Les lignes (*i*), au total de 1729, se réfèrent aux enregistrements (ici prélèvements). Enfin chaque case *i, j* indique quant à elle la valeur de la variable *j* (explicative ou à expliquer) pour l'enregistrement *i*. La Figure 8 donne une illustration du contenu de la base. Afin d'améliorer la sécurité et la robustesse d'E-HAP ainsi que d'en faciliter l'utilisation, la migration du format actuel (MS Excel®) vers un format du type MS Access® ou Oracle© serait à mettre en œuvre car MS Excel® possède de nombreux défauts [Bendre 2015].



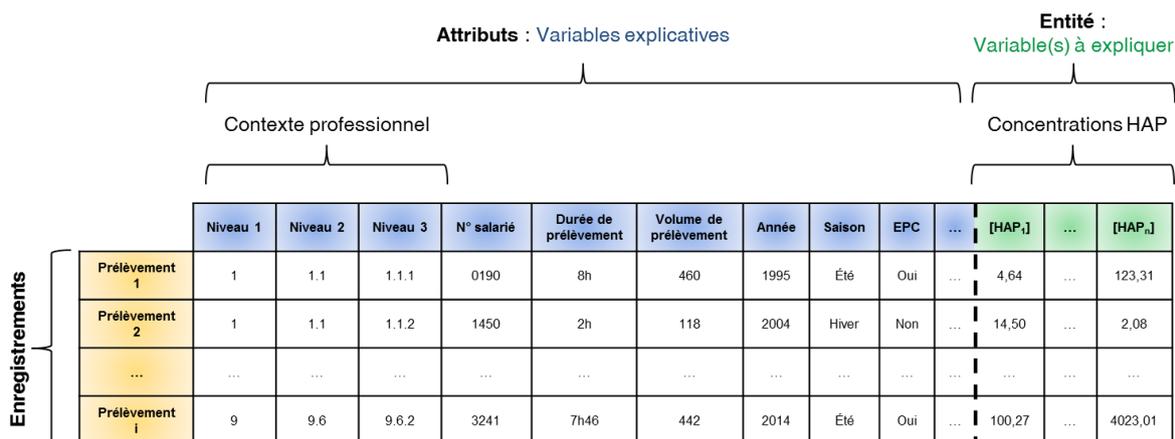


Figure 8 : Illustration du contenu de la base E-HAP

EPC : équipements de protection collective, HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques, i : nombre total de prélèvements, n : nombre total d'HAP, N° : numéro. Les cases colorées correspondent aux intitulés des colonnes et lignes.

Les informations concernant les procédés et individus étaient disponibles dans d'autres documents. Seule la proportion des HAP de la source d'émission était généralement inconnue car les HAP sont ordinairement émis comme produits secondaires durant les procédés. Ainsi, E-HAP contient la majorité des informations qu'une base d'exposition professionnelle doit contenir d'après les recommandations européennes [Rajan 1997] et états-uniennes [Lippmann 1996].

### 3.3 Approche heuristique

Lorsque de nouvelles données étaient ajoutées dans la base, une approche heuristique était mise en œuvre par l'expert toxicologue pour déterminer le niveau de description le plus pertinent à utiliser pour coder ces informations. Cette approche consistait à s'assurer que les ordres de grandeurs des concentrations du BaP au sein d'un groupe d'exposition étaient les mêmes. Si ce n'était pas le cas, le groupe était divisé en un groupe de description plus fin, à la condition que des informations supplémentaires et assez de prélèvements soient à disposition pour réaliser cette opération. La liste de tous les groupes d'exposition contenus actuellement dans E-HAP est donnée dans le Tableau 20.

### 3.4 Homogénéité des groupes d'exposition

Une quatrième étape a été rajoutée à cette approche pendant ce travail de thèse afin de déterminer la pertinence et la qualité des étapes précédentes, à savoir la création de groupes d'exposition qui puissent être considérés comme des GHE. Pour ce faire, le GSD des concentrations de chaque HAP pour chaque groupe d'exposition (niveaux 1, 2 et 3) a été calculé avant qu'E-HAP ne soit organisée en trois classes d'homogénéité : une classe d'homogénéité forte correspondant aux GHE ( $GSD \leq 3$ ), une classe d'homogénéité intermédiaire ( $3 < GSD \leq 6$ ) et une classe d'homogénéité faible ( $GSD > 6$ ). Cette étape permettait d'identifier les groupes pouvant être considérés comme des GHE et ceux nécessitant une description plus fine.

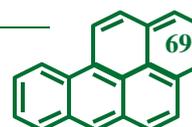
Cette approche semi-empirique (s'appuyant sur des données de terrain) qui permet la construction et l'enrichissement d'une base de données constituée de GHE en vue de faire de l'ERS a fait l'objet d'une publication qui a été acceptée avec des modifications mineures dans le journal *Annals of Occupational Hygiene* (article 1). La base E-HAP y est utilisée pour illustrer l'approche développée. La comparaison du codage d'E-HAP avec le codage utilisé traditionnellement dans les bases de données d'exposition –basé sur les secteurs d'activité et les professions contenus dans des thésauri standardisés [Burdorf 2003, Makinen 2000] tels que la nomenclature d'activités française (NAF) ou encore la classification internationale type des professions (CITP) [t Mannetje 2003] – a également été réalisée.



**Tableau 20 : Liste de tous les groupes d'exposition (niveau 1, 2 et 3) contenu dans E-HAP**

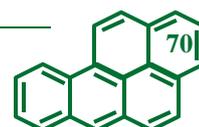
<b>1. Production d'aluminium</b>	<b>6. Emissions moteur</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>1.1 Production d'anodes précuites – Tour à pate                             <ul style="list-style-type: none"> <li>1.1.1 Opérateur de fabrication</li> <li>1.1.2 Rondier</li> <li>1.1.3 Nettoyage des déchets</li> <li>1.1.4 Déchargement de matières premières</li> </ul> </li> <li>1.2 Production d'anodes précuites – Four à cuire                             <ul style="list-style-type: none"> <li>1.2.1 Pontier, gaziste, cariste</li> <li>1.2.2 Maçon fumiste</li> </ul> </li> <li>1.3 Maintenance de la tour à pate et du four à cuire                             <ul style="list-style-type: none"> <li>1.3.1 Opérateur de maintenance</li> <li>1.3.2 Mécanicien</li> <li>1.3.3 Electricien</li> <li>1.3.4 Autres activités</li> </ul> </li> <li>1.4 Brasquage : construction de la cuve d'électrolyse et restauration du four                             <ul style="list-style-type: none"> <li>1.4.1 Utilisation de petits joints</li> <li>1.4.2 Utilisation de grands joints</li> <li>1.4.3 Utilisation de petits et grands joints</li> </ul> </li> <li>1.5 Electrolyse                             <ul style="list-style-type: none"> <li>1.5.1 Démarrage des cuves d'électrolyse</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>6.1 Autoroutes                             <ul style="list-style-type: none"> <li>6.1.1 Péager</li> <li>6.1.2 Technicien</li> <li>6.1.3 Administratif</li> </ul> </li> <li>6.2 Garage poids-lourds, engins de travaux publics et machines agricoles                             <ul style="list-style-type: none"> <li>6.2.1 Mécanicien poids-lourds</li> <li>6.2.2 Mécanicien engins de travaux publics</li> <li>6.2.3 Mécanicien machines agricoles</li> <li>6.2.4 Autres activités</li> </ul> </li> <li>6.3 Garage véhicules légers                             <ul style="list-style-type: none"> <li>6.3.1 Mécanicien – tout type de moteur</li> <li>6.3.2 Mécanicien – moteur diesel</li> <li>6.3.3 Contrôle technique</li> <li>6.3.4 Autres activités</li> </ul> </li> <li>6.4 Conducteurs (poids-lourds, chauffeur-livreur, bus...)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>6.4.1 Cariste, manutention</li> <li>6.4.2 Chauffeur-livreur</li> <li>6.4.3 Conducteur de bus</li> <li>6.4.4 Ripeur</li> <li>6.4.5 Conducteur d'engins BTP</li> <li>6.4.6 Autres conducteurs</li> </ul> </li> <li>6.5 Centre-ville                             <ul style="list-style-type: none"> <li>6.5.1 Egotier</li> <li>6.5.2 Assainissement</li> <li>6.5.3 Police municipale</li> </ul> </li> <li>6.6 Utilisation de moteurs 2 et 4 temps                             <ul style="list-style-type: none"> <li>6.6.1 Débroussailleuse</li> <li>6.6.2 Taille-haie</li> <li>6.6.3 Tronçonneuse</li> <li>6.6.4 Plusieurs moteurs</li> <li>6.6.5 Débroussailleuse (mélange)</li> <li>6.6.6 Tronçonneuse (mélange)</li> </ul> </li> <li>6.7 Groupes électrogènes                             <ul style="list-style-type: none"> <li>6.7.1 Très petite puissance</li> <li>6.7.2 Petite puissance</li> <li>6.7.3 Moyenne puissance</li> </ul> </li> <li>6.8 Milieu fermé                             <ul style="list-style-type: none"> <li>6.8.1 Conducteur en souterrain</li> <li>6.8.2 Travail en tunnel</li> <li>6.8.3 Mécanicien</li> <li>6.8.4 Déchargement d'engins</li> </ul> </li> <li>6.9 Autres (inclassables)</li> </ul>
<b>2. Production de silicium</b>	<b>7. Combustion</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>2.1 Electrodes composites                             <ul style="list-style-type: none"> <li>2.1.1 Chargement de pate de l'électrode</li> <li>2.1.2 Soudage de virole de l'électrode</li> <li>2.1.3 Nipplage</li> <li>2.1.4 Mécanicien</li> <li>2.1.5 Autres activités</li> </ul> </li> <li>2.2 Electrodes Söderberg                             <ul style="list-style-type: none"> <li>2.2.1 Soudage de virole de l'électrode</li> <li>2.2.2 Chargement de pain</li> <li>2.2.1 Autres activités</li> </ul> </li> <li>2.3 Fabrication                             <ul style="list-style-type: none"> <li>2.3.1 Chef de poste</li> <li>2.3.2 Chargement de matières premières</li> <li>2.3.3 Coulée</li> <li>2.3.4 Bouchage de bec</li> </ul> </li> <li>2.4 Maçon fumiste                             <ul style="list-style-type: none"> <li>2.4.1 Intervention dans le four</li> <li>2.4.2 Fabrication de bec</li> <li>2.4.3 Réfection de bec</li> <li>2.4.4 Autres activités</li> </ul> </li> <li>2.5 Maintenance annuelle                             <ul style="list-style-type: none"> <li>2.5.1 Démontage plaque et/ou couronne</li> <li>2.5.2 Démontage résistors</li> <li>2.5.3 Damage de douve</li> <li>2.5.4 Redémarrage de cuve</li> <li>2.5.5 Autres activités</li> </ul> </li> <li>2.6 Autres (inclassables)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>7.1 Pompiers                             <ul style="list-style-type: none"> <li>7.1.1 Intérieur locaux</li> <li>7.1.2 Autres activités</li> </ul> </li> <li>7.2 Ramoneurs</li> <li>7.3 Incinérateur d'ordures ménagères                             <ul style="list-style-type: none"> <li>7.3.1 En fonctionnement</li> <li>7.3.2 A l'arrêt</li> </ul> </li> <li>7.4 Entretien chaudière</li> </ul>
<b>3. Production de produits carbonés</b>	<b>8. Bitumes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>3.1 Production de cathodes                             <ul style="list-style-type: none"> <li>3.1.0 Autres activités</li> <li>3.1.1 Cru-filage des cathodes</li> <li>3.1.2 Cuisson des cathodes</li> <li>3.1.3 Graphitisation des cathodes</li> <li>3.1.4 Analyse en laboratoire</li> <li>3.1.5 Imprégnation</li> <li>3.1.6 Recuisson</li> <li>3.1.7 Production de pâte de brasque</li> <li>3.1.8 Maintenance</li> <li>3.1.9 Mécanicien</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>8.1 Application de bitumes chauds (&gt; 150°C) sur route                             <ul style="list-style-type: none"> <li>8.1.1 Application d'enrobés</li> <li>8.1.2 Application d'enduits</li> <li>8.1.3 Travail en tunnel</li> <li>8.1.4 Pontage</li> <li>8.1.5 Fabrication de bitume</li> </ul> </li> <li>8.2 Application de bitumes tièdes (&gt; 150°C) sur route                             <ul style="list-style-type: none"> <li>8.2.1 Travail en tunnel</li> <li>8.2.2 PATA : Point à temps automatique</li> </ul> </li> <li>8.3 Pose d'étanchéité des toitures                             <ul style="list-style-type: none"> <li>8.3.1 Utilisation d'un rouleau</li> <li>8.3.2 Utilisation de pain et rouleau</li> </ul> </li> <li>8.4 Application de goudron                             <ul style="list-style-type: none"> <li>8.4.1 Rabotage revêtement goudron amianté</li> <li>8.4.2 Autres activités</li> </ul> </li> <li>8.5 Analyse en laboratoire</li> </ul>
<b>4. Fonderie</b>	<b>9. Cokerie</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>4.1 Fonderie d'aluminium                             <ul style="list-style-type: none"> <li>4.1.1 Fondateur, conducteur</li> <li>4.1.2 Couleur</li> </ul> </li> <li>4.2 Acierie                             <ul style="list-style-type: none"> <li>4.2.1 Opérateur du four de fusion</li> <li>4.2.2 Métallurgie en poche</li> <li>4.2.3 Maçon fumiste</li> <li>4.2.4 Coulée continue</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>9.1 Enfourneuse</li> <li>9.2 Réglages des portes des fours</li> <li>9.3 Défourneuse</li> <li>9.4 Nettoyage des batteries des fours</li> <li>9.5 Rondier</li> <li>9.6 Maçon                             <ul style="list-style-type: none"> <li>9.6.1 Travail sur les fours</li> <li>9.6.2 Travail en galerie</li> </ul> </li> <li>9.7 Réparation atelier</li> <li>9.8 Autres (inclassables)</li> </ul>
<b>5. Huiles</b>	<b>10. Encre</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>5.1 Découpage                             <ul style="list-style-type: none"> <li>5.1.1 Découpeur, aide-découpeur</li> <li>5.1.2 Régleur</li> <li>5.1.3 Autres activités</li> </ul> </li> <li>5.2 Usinage                             <ul style="list-style-type: none"> <li>5.2.1 Usinage mécanique</li> <li>5.2.2 Electroérosion</li> <li>5.2.3 Autres activités</li> </ul> </li> <li>5.3 Verrerie</li> <li>5.4 Véhicules                             <ul style="list-style-type: none"> <li>5.4.1 Chauffeur-mécanicien</li> <li>5.4.2 Mécanicien automobile et poids-lourds</li> </ul> </li> <li>5.5 Restauration</li> <li>5.6 Trempe</li> <li>5.7 Soudage de graisse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>10.1 Encre offset                             <ul style="list-style-type: none"> <li>10.1.1 Rotativiste</li> <li>10.1.2 Maintenance</li> </ul> </li> <li>10.2 Combustion</li> </ul>
	<b>11. Pneu</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>11.1 Fabrication                             <ul style="list-style-type: none"> <li>11.1.1 Cuisson presse</li> </ul> </li> </ul>

Les groupes de niveaux 1 (secteur/source) sont indiqués avec un seul chiffre et en gras, les groupes de niveaux 2 (procédé, localisation, poste de travail) avec deux chiffres et les groupes de niveau 3 (activités/tâches) avec trois chiffres et en italique.



**3.5 Article 1 : An approach for constructing a database of similar exposure groups: case of polycyclic aromatic hydrocarbons in occupational setting – E-HAP database**

Annals of Occupational Hygiene	
	
<p><b>An approach for constructing a database of similar exposure groups: case of polycyclic aromatic hydrocarbons in occupational settings – E-HAP database 1995-2015</b></p>	
Journal:	<i>Annals of Occupational Hygiene</i>
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	Original Articles
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Petit, Pascal; Grenoble Alpes University, TIMC-IMAG (UMR 5525 CNRS - UJF), EPSP team (Environment and Health Prediction of Populations) BICOUD, Dominique; Grenoble Alpes University, TIMC-IMAG (UMR 5525 CNRS - UJF), EPSP team (Environment and Health Prediction of Populations); VetAgro Sup, Veterinary Campus of Lyon, Biomathematics and epidemiology, EPSP Unit - TIMC Laboratory (UMR CNRS 5525) PERSOONS, Renaud; Grenoble Alpes University, TIMC-IMAG (UMR 5525 CNRS - UJF), EPSP team (Environment and Health Prediction of Populations); Grenoble teaching Hospital, Occupational and Environmental Toxicology Laboratory Bonnetterre, Vincent; Grenoble Alpes University, TIMC-IMAG (UMR 5525 CNRS - UJF), EPSP team (Environment and Health Prediction of Populations); Grenoble teaching Hospital, Occupational Diseases Consultations Center, Public Health Department Barbeau, Damien; Grenoble Alpes University, TIMC-IMAG (UMR 5525 CNRS - UJF), EPSP team (Environment and Health Prediction of Populations); Grenoble Alpes teaching Hospital, Occupational and Environmental Toxicology Laboratory, Biochemistry Toxicology and Pharmacology Department, Biology and Pathology Institute Maître, Anne; Grenoble Alpes University, TIMC-IMAG (UMR 5525 CNRS - UJF), EPSP team (Environment and Health Prediction of Populations); Grenoble Alpes teaching Hospital, Occupational and Environmental Toxicology Laboratory, Biochemistry Toxicology and Pharmacology Department, Biology and Pathology Institute
Keywords:	Exporisq-HAP database, polycyclic aromatic hydrocarbons, Similar Exposure Group, Semi-empirical approach, Health risk assessment, Occupational exposure database, Approach for creating SEGs, Data collection and implementation



1 **An approach for constructing a database of similar exposure groups: case of polycyclic**  
 2 **aromatic hydrocarbons in occupational settings – E-HAP database 1995-2015**

3 Pascal Petit<sup>a</sup>, Dominique J. Bicout<sup>a,b</sup>, Renaud Persoons<sup>a,c</sup>, Vincent Bonnetterre<sup>a,d</sup>, Damien  
 4 Barbeau<sup>a,c</sup>, Anne Maître<sup>a,c,\*</sup>

5 <sup>a</sup> Grenoble Alpes University, TMC-IMAG (UMR 5525 CNRS - UJF), EPSP team (Environment and Health Prediction of  
 6 Populations), F-38000 Grenoble, France

7 <sup>b</sup> VetAgro Sup, Biomathematics and Epidemiology Unit, Veterinary Campus of Lyon, F-69280 Marcy l'Etoile, France

8 <sup>c</sup> Grenoble Alpes teaching Hospital, Occupational and Environmental Toxicology Laboratory, Biochemistry Toxicology and  
 9 Pharmacology Department, Biology and Pathology Institute, F-38000 Grenoble, France

10 <sup>d</sup> Grenoble teaching Hospital, Occupational Diseases Consultations Center, Public Health Department, F-38000 Grenoble,  
 11 France

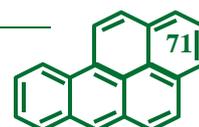
12  
 13 <sup>\*</sup>Corresponding author: Pr Anne Maître, Laboratoire TMC-IMAG-Equipe EPSP, UFR de Médecine de Grenoble, Domaine  
 14 de La Merci, 38706 La Tronche Cedex, France. Tel: + 33 (0)4 76 63 75 03, email address: [anne.maitre@univ-grenoble-  
 15 alpes.fr](mailto:anne.maitre@univ-grenoble-<br/>
    15 alpes.fr)

16 Word count: 4597

17  
 18 Abbreviations:

19 ACT, Occupational activity; ANSES, French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety; BaP,  
 20 Benzo[a]pyrene; BaP<sub>eq</sub>, BaP equivalent toxic; COHS, companies occupational health services; DahA,  
 21 Dibenzo[a,h]anthracene; E-HAP, base Exporisq-HAP (Exporisq-HAP database); GSD, geometric standard deviation; ISCO,  
 22 International Standard Classification of Occupations; LOQ, Limit of quantification; LTP, Long-term personal sampling;  
 23 NAF, French Activities Classification; NAICS, North American Industry Classification System; Naph, Naphthalene; PAH,  
 24 Polycyclic Aromatic Hydrocarbons;  $\Sigma$ PAH<sub>c</sub>, sum of all carcinogenic PAHs;  $\Sigma$ PAH<sub>g</sub>, sum of all gaseous PAHs;  $\Sigma$ PAH<sub>p</sub>,  
 25 sum of all particulate PAHs;  $\Sigma$ PAH<sub>tot</sub>, sum of all PAHs; Phe, Phenanthrene; PS; Personal sampling, RNV3P, French Work  
 26 Related Diseases Vigilance and Prevention Network; SEG, Similar Exposure Group; WP, Work post.

27



**ABSTRACT**

**Background:** Similar exposure groups (SEGs) are needed for reliably assessing occupational exposures and health risks. However, constructing SEGs can turn out rather challenging because of multifactorial variability of exposures.

**Objectives:** To put forward a semi-empirical approach developed to construct and implement a SEG database for exposure assessments. An occupational database of airborne levels of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) was used as an illustrational and working example.

**Methods:** The developed approach consisted in four steps. The first three steps dealt with constructing and implementing the occupational Exporisq-HAP database (E-HAP). E-HAP was structured into three-hierarchical levels of exposure groups, each of which based on exposure determinants, along 16 dimensions representing sampled PAHs. A fourth step was implemented to identify and generate SEGs using the geometric standard deviation (GSD) of PAHs concentrations.

**Results:** E-HAP was restructured into a 16 (for 16 sampled PAHs) 3 x 3 matrices: 3-hierarchical levels of description vs 3-degrees of homogeneity – high (the SEG database:  $GSD \leq 3$ ), medium ( $3 < GSD \leq 6$ ) and low ( $GSD > 6$ ). Benzo[a]pyrene (BaP) was the most homogeneous particulate PAHs with 41.5% of groups that could be considered as SEG, 48.5% of groups of medium homogeneity and only 8% with low homogeneity. Results were comparable for BaP, BaP equivalent toxic or the sum of all carcinogenic PAHs but were different when individual gaseous PAHs or  $\Sigma PAH_G$  were chosen.

**Conclusion:** Within the framework of risk assessment, such an approach, based on ground work studies, allows both the construction of SEGs database and identification of exposure groups that require improving either the description level or the homogeneity degree toward SEG.

*Search terms:* Exporisq-HAP database; Polycyclic Aromatic Hydrocarbons; Similar Exposure Group; Semi-empirical approach; Health risk assessment

*Keywords:* Occupational exposure database; Approach for creating SEGs; PAHs; Occupational exposure assessment; Data collection and implementation

**1. INTRODUCTION**

The standard approach for occupational exposure assessment relies on randomly sampling a given pollutant within a group of workers considered to be homogeneously exposed (Rappaport et al. 1993; Clerc and Vincent 2014). Such groups, referred to as similar exposure groups (SEGs), are defined prior to measurements and aim at minimizing the variability of exposure monitoring data to conduct reliable health risk assessments. Existing structures and broad characteristics of the workplace such as the job title, work location, process, or engineering controls are generally used to this end (Burdorf 2003; Makinen et al. 2000; Symanski et al. 2006). Industry classification, job title and/or occupation utilized to create SEGs are usually based on thesauri. The International Standard Classification of Occupations (ISCO), the North American Industry Classification System (NAICS) and the French Activities Classification (NAF) are examples of thesauri commonly used. These codes are however generic and not directly related to both the worker's tasks and emission sources (Formisano et al. 2001). Thus, they are not fully relevant to accurately define SEGs. Indeed, workers with the same job title and working in the same area can be exposed to different concentrations as working tasks, working habits or emission sources might vary (Loomis and Kromhout 2004; Rappaport et al. 1993).

Defining SEGs is important for inferential analysis and essential to understand the exposure variability (Lippmann et al. 1996; Loomis and Kromhout 2004). However, constructing SEGs for a given pollutant can turn out rather challenging because of multifactorial variability of exposures either between or within industries. Different challenges lie ahead with regard to ensuring homogeneity and precision in the grouping that would allow better risk assessment to be made. Several methods can be used to check homogeneity/dispersion and all assume the lognormality of concentration distributions. Basically, an exposure group can be considered as a SEG if the geometric standard deviation (GSD) of the exposure concentrations distribution is  $\leq 3$  (Hewett 2007; Perkins 2008; Waters et al. 2015), or if 95% of the worker mean exposures lie within a factor two (Kromhout et al. 1993; Rappaport et al. 1993; Burdorf 2003). These methods are mainly used for a given pollutant and a given working context when enough data are available. To this regard, ensuring good quality and consistency of the data, both during the collection (sampling strategy, sampling and analysis methods) and coding is paramount (Symanski et al. 2006) but often runs counter to the gathering of a big number of data.

In occupational settings, several datasets exist. Some are European (Burstyn et al. 2000; Lißner et al. 2014), others international (Peters et al. 2015; Peters et al. 2012) but most of them are national (Burns 1989; Gabriel 2006; Lavoue et al. 2013). Such databases are however difficult to access, and all datasets are not designed for the same purposes, leading to discrepancy in the information recorded. Moreover, various technical and individual variables are seldom recorded, notwithstanding their importance to compare databases, to study determinants of exposure, to construct SEG and to assess health risks.

Consequently, there is a need for a practical and more specific approach to identify and extract SEG within databases. Such an approach should allow collecting relevant and accurate information about workplace, constructing exposure groups and finally ensuring homogeneity. A family of occupational agents that are good candidates for this exercise are polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). Indeed, these compounds are encountered in very different industrial sectors, representing about 1.6 million workers exposed in France (Ministère du Travail 2013). Occupational exposures vary over several orders of magnitude and PAHs are always emitted in complex mixtures of gaseous and particulate compounds due to the use of products derived from the distillation of coal or petroleum, or the incomplete combustion of organic matter. Defining SEGs



for PAHs to assess health risk is thus challenging due to both various occupational settings and highly variable profiles of gaseous and particulate PAHs exposure.

Exposure studies generally focus only on a single industrial sector (Buchet et al. 1992; Marczynski et al. 2009). Most databases with PAHs exposure data record six or less PAHs congeners (Gabriel et al. 2010; Lavoue et al. 2013; Peters et al. 2012). Exposure data with more PAHs compounds monitored are generally encountered for environmental surveillance (Brown 2012; Brown et al. 2013). Occasionally, surrogates to PAHs such as coal tar pitch volatiles are also measured and recorded (Lavoue et al. 2013; Lee et al. 2015). In France, only the COLCHIC database records occupational exposures to BaP collected for regulatory purposes (Vincent and Jeandel 2001) as this is the only PAH with a French recommended occupational exposure limit value. Indeed, benzo[a]pyrene (BaP) is usually monitored as it is considered as the most dangerous PAH even though several other particulate PAHs are presumed to have carcinogenic potential for humans (European Union 2008).

The goal of this paper was to put forward our 20-years' experience-based approach developed to construct and implement a SEG database for the health risk assessments of workers exposed to complex mixtures of gaseous and particulate PAHs.

## 2. MATERIALS AND METHODS

### 2.1. Presentation of the Exporisq-HAP database

The Exporisq-PAH database (E-HAP) was initiated in 1995 and is still to date used to characterize occupational exposures to airborne PAHs mixtures in different industrial sectors and to identify determinants of exposure in order to explain exposure variability and to help companies implementing risk management measures. E-HAP was constructed following a bottom-up approach, starting from a regional network of companies and further widened over time to a national network. The main steps of the database creation, implementation, coding and update are presented in Fig.1. Data were collected as part of research programs supported by regional and national institutions – mainly the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES) – or at the request of companies. All participants had to agree to the protocol of data collection and to approve that anonymized data could be used and implemented into E-HAP.

### 2.2. Database construction

The first three steps dealt with constructing and implementing E-HAP while the fourth step was implemented to identify and generate SEGs using the GSD of PAHs concentrations.

#### 2.2.1. Investigation and database body conception

Step 1 sought to create the database structure based on observations (Fig.1). Following literature review, work studies were conducted in the field by our research team in companies where raw materials handled/pollutants emitted containing PAHs could be encountered, and resulted in the creation of a regional network. These work studies were always performed in collaboration with the companies' occupational health service (COHS) and consisted in a qualitative evaluation of exposure determinants. Based upon experts' judgements, factors the most relevant to assess health risks were identified and used to create the database body.

From the beginning, E-HAP was structured into a 3-hierarchical levels organization of exposure groups. Level 1 was mainly related to products/raw materials characteristics and used to create exposure groups (e.g., engine exhaust emission, aluminum production). Exposure groups from level 1 (L1Gs) were then subdivided into level 2 groups (L2Gs) using information referring to exposure source characteristics (e.g., locations and/or operations with different emission sources). Finally and if necessary, L2Gs were split into subgroups (L3Gs) using information that usually corresponded to a task or a series of tasks that seemed to be the most homogeneous during the work study. Levels 1, 2 and 3 were the least, intermediate and most accurate levels of description, respectively.

#### 2.2.2. Data collection and implementation

Concentrations of atmospheric PAHs mixtures, along with information collected with the dedicated form, were recorded by laboratory technicians (that previously performed the visits and/or measurements). Atmospheric PAHs samples and analysis were carried out according to AFNOR NF X 43-294 standard (AFNOR 1995). Particulate PAHs (PAH<sub>P</sub>) were trapped using a quartz filter, while a XAD2 resin was used to trap gaseous PAHs (PAH<sub>G</sub>). PAH<sub>G</sub> and PAH<sub>P</sub> were analyzed using a HPLC coupled with a fluorescence detector. Seventeen PAHs were analyzed, including fifteen belonging to the US EPA priority list, and eight that are known or presumed to have carcinogenic potential for humans by the European Union (Table 1). Nine PAH<sub>P</sub> (8-16) were recorded since 1995 and all PAH<sub>G</sub> (1-7) since 2001. Three other particulate congeners (17-19) were recently added but were not taken into account in the analyses.



**Table 1** List of the recorded PAHs in E-HAP

	PAH	Abbreviation	Phase	Sampling period	CAS number	European Union (2008)
1	Naphthalene	Naph	Gaseous	2001-now	91-20-3	Non-carcinogenic
2	Acenaphthene	Acen	Gaseous	2001-now	83-32-9	Non-carcinogenic
3	Fluorene	Fluo	Gaseous	2001-now	86-73-7	Non-carcinogenic
4	Anthracene	Ant	Gaseous	2001-now	120-12-7	Non-carcinogenic
5	Phenanthrene	Phe	Gaseous	2001-now	85-01-8	Non-carcinogenic
6	Fluoranthene	FluaG	Gaseous	2001-now	206-44-0	Non-carcinogenic
7	Pyrene	PyrG	Gaseous	2001-now	129-00-0	Non-carcinogenic
8	Fluoranthene	FluaP	Particulate	1995-now	206-44-0	Non-carcinogenic
9	Pyrene	PyrP	Particulate	1995-now	129-00-0	Non-carcinogenic
10	Benzo[ghi]perylene	BghiP	Particulate	1995-now	191-24-2	Non-carcinogenic
11	Chrysene	Chr	Particulate	1995-now	218-01-9	Carcinogenic
12	Benzo[a]anthracene	BaA	Particulate	1995-now	56-55-3	Carcinogenic
13	Benzo[b]fluoranthene	BbF	Particulate	1995-now	205-99-2	Carcinogenic
14	Benzo[k]fluoranthene	BkF	Particulate	1995-now	207-08-9	Carcinogenic
15	Benzo[a]pyrene	BaP	Particulate	1995-now	50-32-8	Carcinogenic
16	Dibenzo[a,h]anthracene	DahA	Particulate	1995-now	53-70-3	Carcinogenic
17	Indeno[1,2,3-cd]pyrene	IP	Particulate	2008-now	193-39-5	Non-carcinogenic
18	Benzo[j]fluoranthene	BjF	Particulate	2008-now	205-82-3	Carcinogenic
19	Benzo[e]pyrene	BeP	Particulate	2008-now	192-97-2	Carcinogenic

Information on the task monitored, and determinants of exposure (identified in step 1) were consistently recorded for each sample using a dedicated form filled by workers under the assistance of the company COHS (Table S.1 in the supplemental material). Data were further checked and interpreted by toxicologists of the research team and finally validated, coded and anonymized by the same toxicological expert since the beginning of the database (Table S.1). Using work information, from 1 to 3 levels of description groups were assigned to each sample using an imbricated code. This code was composed of three numbers referring to the three levels of information. For instance, the code 6.1.1 referred to the *engine emissions* (L1G n°6) encountered on the *highways* (L2G n°1 within this L1G) by *toll collectors* (L3G n°1 among this L2G). Names of companies, COHS and workers were anonymously coded into E-HAP.

### 2.2.3 Heuristic approach

When new data were added to E-HAP, the expert checked which level of description 1, 2 or 3 was relevant (step 3) for recording. The goal of step 3 was to increase the degree of description when necessary. To do so, a feedback loop based on a heuristic approach was used and consisted in checking whether the order of magnitudes of BaP concentrations (in this case) was similar within the group for all of its samples at the considered level. When necessary, new L1Gs, L2Gs or L3Gs were created. Exposure groups with BaP concentrations ranging over different orders of magnitude were broken down (step 3) provided that additional information about exposure conditions was available and that had been enough samples collected.

### 2.3 Descriptive analysis of exposure dispersion and database restructuring

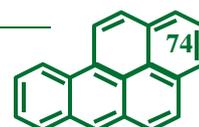
The database analysis was restricted to groups (L1Gs, L2Gs and L3Gs) constituted of at least six long-term personal samplings (LTP) collected since 2001, and created using the approach described in Fig.1. Samples for which the sampling volume and/or duration were missing and samples with duration > 520 minutes were excluded from the analysis. 10% of the overall of data with PAHs concentrations below the limit of quantification (LOQ) were replaced by LOQ/2.

To check for homogeneity of created exposure groups a fourth step was added using the GSD metrics (Fig.1). This stage consisted in studying the exposure dispersion of each group by computing the GSD of every PAH concentration. E-HAP was then subdivided into 3 GSD-classes of decreasing homogeneity: high ( $GSD \leq 3$ ), medium ( $3 < GSD \leq 6$ ) and low ( $GSD > 6$ ). If groups with a  $GSD > 3$  (not SEG) were to be found, a non-systematic and unstraightforward approach consisting of adding new level(s) of description of increasing homogeneity would be needed. At the end, E-HAP was restructured as a 3 x 3 matrix: 3-hierarchical levels of description vs 3-degrees of homogeneity, with matrix elements described along 16 dimensions – 16 sampled PAHs congeners.

Six combinations of dimensions were also studied: the sum of all carcinogenic PAHs ( $\sum PAH_C = \sum_{i=11}^{16} PAH_i$ ), all PAH<sub>P</sub> ( $\sum PAH_P = \sum_{i=8}^{16} PAH_i$ ), all PAH<sub>G</sub> ( $\sum PAH_G = \sum_{i=1}^7 PAH_i$ ), and of all PAHs ( $\sum PAH_{tot} = \sum_{i=1}^{16} PAH_i$ ). PAHs toxic equivalent factors (TEFs) for all known or presumed carcinogenic PAHs, for lung cancer only, were used to determine the benzo[a]pyrene equivalent toxic (BaP<sub>eq</sub>) for long term exposures as described below – using French INERIS TEFs (Doornaert et al. 2003):  $BaP_{eq} = \sum_i HAP_i \times TEF_i = BaP + DahA + 0.1 \times (BaA + BbF + BkF) + 0.01 \times Chr$ .

Comparison between the grouping method based on administrative job classification and our approach was done. To this end, exposure groups were defined using job titles and tasks (NAF and ISCO thesaurus) (Table S.2 in the supplemental material).

Data were analyzed using R software 3.1.0® for Windows 7©.



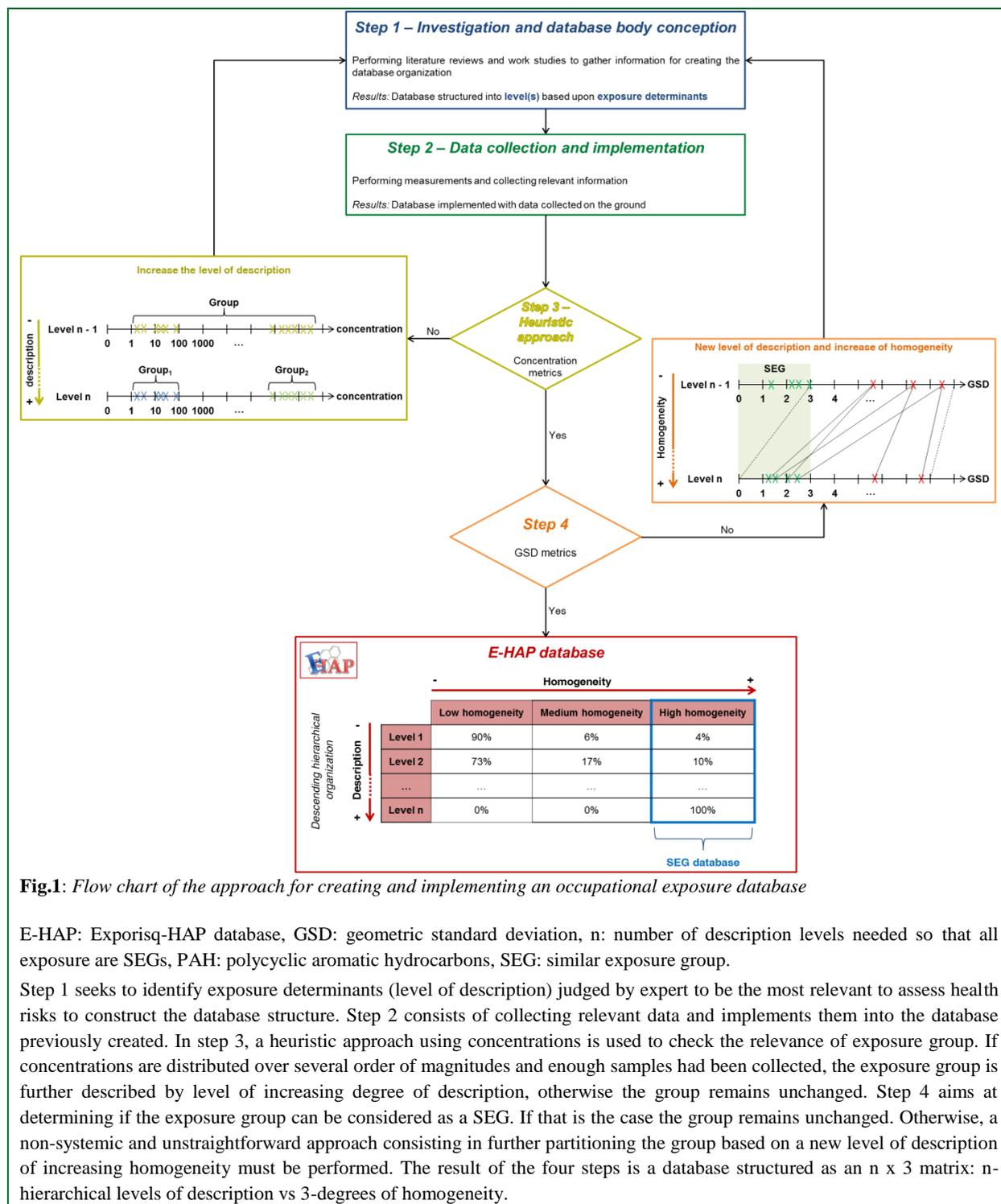
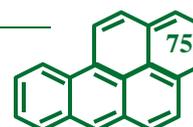


Fig.1: Flow chart of the approach for creating and implementing an occupational exposure database

E-HAP: Exporisq-HAP database, GSD: geometric standard deviation, n: number of description levels needed so that all exposure are SEGs, PAH: polycyclic aromatic hydrocarbons, SEG: similar exposure group.

Step 1 seeks to identify exposure determinants (level of description) judged by expert to be the most relevant to assess health risks to construct the database structure. Step 2 consists of collecting relevant data and implements them into the database previously created. In step 3, a heuristic approach using concentrations is used to check the relevance of exposure group. If concentrations are distributed over several order of magnitudes and enough samples had been collected, the exposure group is further described by level of increasing degree of description, otherwise the group remains unchanged. Step 4 aims at determining if the exposure group can be considered as a SEG. If that is the case the group remains unchanged. Otherwise, a non-systemic and unstraightforward approach consisting in further partitioning the group based on a new level of description of increasing homogeneity must be performed. The result of the four steps is a database structured as an n x 3 matrix: n-hierarchical levels of description vs 3-degrees of homogeneity.



### 3. RESULTS

#### *Data included in the analysis*

In 2014, E-HAP contained 1643 air samples of PAHs collected in 126 French companies since 1995. 94% of them were personal samplings (n=1449) and among them 85% (n=1228) were performed for long-term duration (LTP). After excluding samples that did not follow the inclusion criterion, 1082 samples, representing 8 L1Gs were included in the analyses. These L1Gs were: aluminum production, silicon production, carbon products manufacturing, foundry, lubricating oils (use or emissions/mist), engine exhaust emissions, combustion, and bitumen and coal tar application. All 8 L1Gs were divided into 29 L2Gs that were further subdivided into 47 L3Gs. In total, 53 groups of highest description currently possible (LFGs) were constituted: 47 L3Gs and 6 L2Gs that were not subdivided into L3Gs (Table 3).

#### *Hierarchical levels of description vs degrees of homogeneity matrix*

Table 2 synthesized the 3 x 3 matrix described along 16 dimensions (PAHs) – 16 sampled PAHs congeners – and 6 combinations. PAHs and PAHs combinations are represented in rows while the 3 levels of description are given in columns. Each level of description is made up of three columns corresponding to the three classes of homogeneity. Each case of the table indicates the percentage of exposure groups (L1Gs, L2Gs, or L3Gs) in one of the three classes of homogeneity for a given PAH. For example, for acenaphthene, there were 13%, 0% and 87% of L1Gs in the high homogeneity class, in the medium homogeneity class and in the low homogeneity class, respectively. Fig.2 represents, for each PAH, the percent of groups of level 1, 2 and 3 in each class of homogeneity.

Overall, results were different between gaseous and particulate PAHs. Individual gaseous PAHs and  $\Sigma$ PAH<sub>G</sub> were compounds and combination for which the percentage of groups in the high homogeneity class was the highest regardless of the level of description. Only fluoranthene and gaseous pyrene got  $\geq 30\%$  of L3Gs in the low homogeneity class, whereas it was  $<15\%$  for all other PAH<sub>G</sub> and  $<9\%$  for naphthalene, fluorene and  $\Sigma$ PAH<sub>G</sub>. Phenanthrene was the most homogeneous PAH<sub>G</sub> with only 2% of L3Gs in the low homogeneity class. Among particulate congeners, dibenzo[a,h]anthracene, benzo[a]anthracene, and fluoranthene were compounds for which even the most accurate level of description resulted in a high percentage of groups ( $\geq 30\%$ ) in the low homogeneity class, in contrast to other PAH<sub>P</sub>. Benzo(a)pyrene was the most homogeneous PAH<sub>P</sub> with only 6% of L3Gs in the low homogeneity class. While no exposure groups for BaP could be considered as SEG when considering level 1, respectively 31% and 39% of L2Gs and L3Gs got  $GSD \leq 3$  in the same time. 50% of L1Gs presented a  $GSD < 6$  but this variability was reduced when switching from L1Gs to L2Gs and L3Gs, with 50% having BaP concentrations  $GSD \leq 3.7$  for L2Gs and  $\leq 3.4$  for L3Gs. Furthermore, GSDs were  $\leq 5.4$  and  $\leq 7.6$  for respectively 90% of L3Gs and L2Gs. BaPeq,  $\Sigma$ PAH<sub>C</sub> and  $\Sigma$ PAH<sub>P</sub> yielded less dispersed concentrations than individual PAHs congeners did, with the exception of BaP for which the results were in the same range (Table 2, Fig.2). Indeed, more than 40% of L3Gs presented a  $GSD < 3$  while less than 11% were in the low homogeneity class. The number of L3Gs that could be considered as SEGs for  $\Sigma$ PAH<sub>tot</sub> (n=37) was lower than the one of  $\Sigma$ PAH<sub>G</sub> (n= 42) and higher than the one of  $\Sigma$ PAH<sub>P</sub> (n= 23). While the number of SEGs was the same for gaseous and particulate pyrene, regardless of the level of description it was always higher for the sum of both pyrenes (PyrT).

Table 3 presents the GSD characteristics of all studied exposure groups. The first column gives the structure of E-HAP within all L1Gs (in bold) while the second one indicates the number of samplings performed in each group and the remaining columns the GSD found.

Regarding LFGs (L3Gs and L2Gs which were not subdivided into L3Gs), 94% and 92% of exposure groups presented a  $GSD < 6$ , for BaP and Naph, respectively, with 41.5% and 70% that could be considered as SEG. Among exposure groups that could be considered as SEGs for Naph or  $\Sigma$ PAH<sub>G</sub> (n=37 or 42), only 55% had also a BaP  $GSD \leq 3$ .

Within L1Gs where high concentrations of PAHs are usually found, the silicon production was the least homogeneous L1G with no L2Gs and only 10% L3Gs in the low homogeneity class for BaP,  $\Sigma$ PAH<sub>C</sub>,  $\Sigma$ PAH<sub>P</sub>. However, 50% and 60% L3Gs were in the low homogeneity class for Naph or  $\Sigma$ PAH<sub>G</sub>, respectively. Conversely, the aluminum production was the most homogeneous sectors in terms of BaP concentrations with 80% LFGs that could be considered as SEGs. In carbon production, GSD of L3Gs were variable ranging from 3 to 19.8. The least homogeneous exposure group was those of cathode baking while the most was cathode graphitation. In foundry, all L3Gs were in the medium homogeneity class, with the exception of fusion furnace operators that had a  $GSD > 6$ . The lubricating oils was the most homogeneous sectors within industrial sectors with low levels of PAHs. All other L1Gs had more than 90% of LFGs that were either in the high or medium homogeneity classes for BaP.

#### *Comparison of grouping based approach*

Grouping method based on the combination of job titles and tasks (NAF and ISCO thesauri) was used to define exposure groups for and within L1Gs that had the most (aluminum production) and least homogeneous (silicon production) BaP concentrations. The most accurate level of description of the NAF thesaurus only allowed attributing a code to L1Gs (Table 4). Thus L2Gs and L3Gs had the same NAF code as their parent L1G. When using ISCO alone, both L1Gs, 7/9 L2Gs and 7/20 L3Gs were assigned with the same 2-digit ISCO code (intermediate description) while all other L2Gs (n=2) and L3Gs (n=13) were assigned with a 4-digit ISCO code (most accurate description of this thesaurus). Six different 4-digit ISCO codes were attributed. When combining both thesauri, 5 groups (1 L2G for silicon production and 4 L3Gs for aluminum production) had a unique code and thus the same BaP GSD as those of E-HAP. All remaining groups shared a code with had least one other groups. Thus BaP GSDs for these groups were usually higher than those of E-HAP.

**Table 2** PAHs GSDs distribution of exposure groups (%) for three levels of description based on three classes of dispersion

PAH state	PAH name	Level 1 (N=8)			Level 2 (N=29)			Level 3 (N=47)		
		GSD ≤ 3	3 < GSD ≤ 6	GSD >6	GSD ≤ 3	3 < GSD ≤ 6	GSD >6	GSD ≤ 3	3 < GSD ≤ 6	GSD >6
Gaseous	Acenaphthene	13	0	87	31	31	38	49	38	13
	Anthracene	13	62	25	52	38	10	51	38	11
	Fluoranthene	0	13	87	10	38	52	30	30	40
	Fluorene	25	62	13	59	27	14	60	32	8
	Naphthalene	13	75	12	55	38	7	68	23	9
	Phenanthrene	50	50	0	62	35	3	70	28	2
	Pyrene	0	38	62	24	45	31	36	34	30
Particles	Pyrene	0	62	38	24	48	28	32	51	17
	Fluoranthene	0	50	50	21	38	41	30	36	34
	Benzo[ghi]perylene	0	38	62	27	52	21	41	38	21
	Dibenzo[a,h]anthracene*	25	13	62	35	24	41	40	26	34
	Chrysene*	0	25	75	21	52	27	28	55	17
	Benzo[b]fluoranthene*	0	25	75	24	59	17	36	47	17
	Benzo[k]fluoranthene*	0	13	87	21	38	41	32	43	25
	Benzo[a]anthracene*	0	13	87	7	38	55	30	38	32
Benzo[a]pyrene*	0	50	50	31	48	21	39	55	6	
Particles	BaP <sub>eq</sub>	0	50	50	41	45	14	43	51	6
Particles	∑PAH <sub>c</sub>	0	50	50	38	48	14	41	53	6
Both	PyrT	13	74	13	48	42	10	45	47	8
Particles	∑PAH <sub>p</sub>	13	74	13	38	48	14	49	40	11
Gaseous	∑PAH <sub>g</sub>	25	50	25	55	38	7	77	15	8
Both	∑PAH <sub>tot</sub>	25	62	13	55	38	7	68	26	6

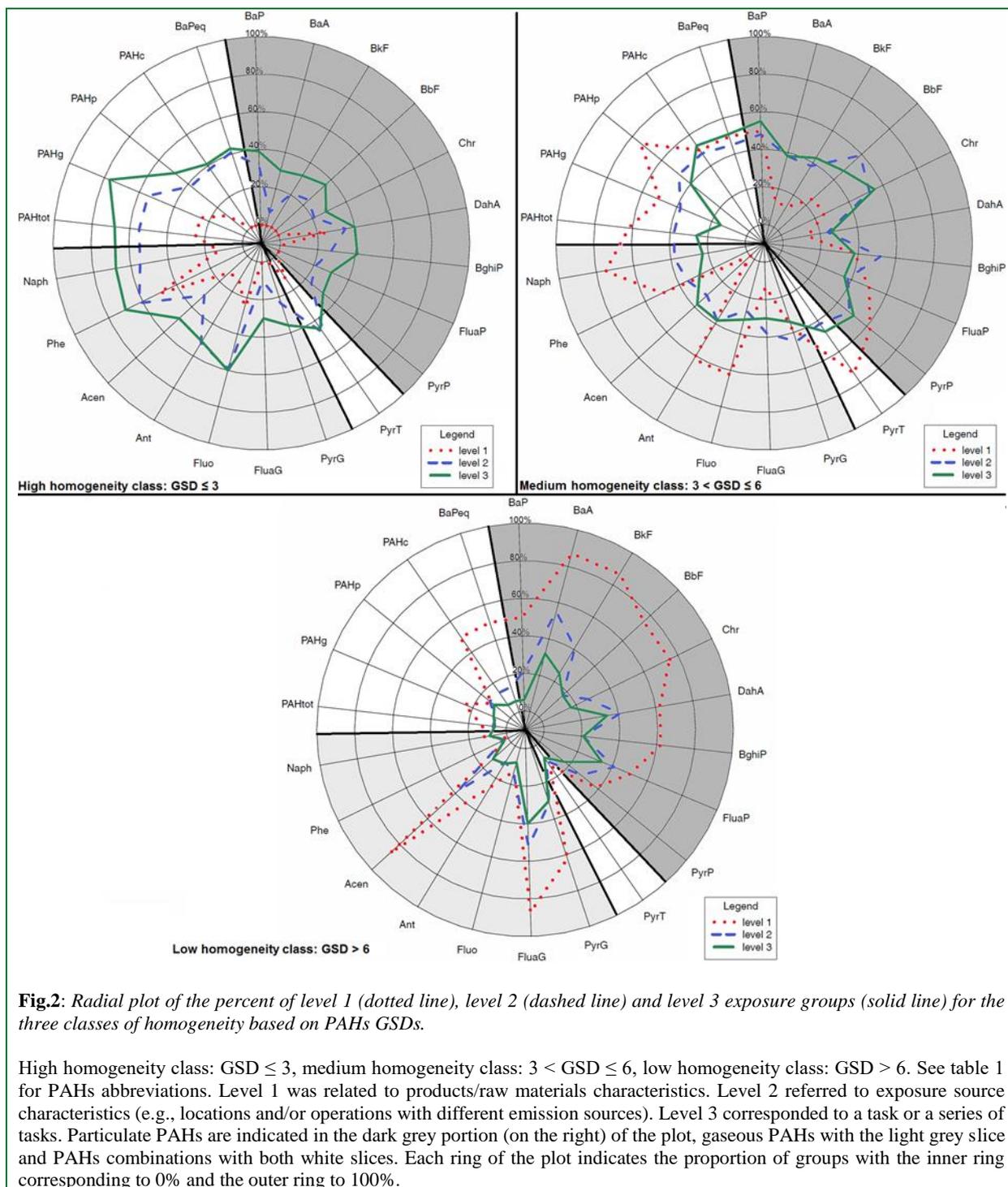
\*: Carcinogenic PAHs (European Union 2008). BaP<sub>eq</sub>: benzo[a]pyrene equivalent toxic, GSD: geometric standard deviation, N: size, ∑PAH<sub>c</sub>: sum of all carcinogenic PAHs, ∑PAH<sub>g</sub>: sum of all gaseous PAHs, ∑PAH<sub>p</sub>: sum of all particulate PAHs, ∑PAH<sub>tot</sub>: sum of all PAHs, PyrT: sum of both gaseous and particulate pyrene.

Level 1 was related to products/raw materials characteristics. Level 2 referred to exposure source characteristics (e.g., locations and/or operations with different emission sources). Level 3 corresponded to a task or a series of tasks.

For a given level of description, the sum of each line is equal to 100%. GSD ≤ 3 corresponds to the high homogeneity class (SEG) while 3 < GSD ≤ 6 refers to the medium homogeneity class and GSD >6 corresponds to the low homogeneity class.

BaP<sub>eq</sub> = BaP + DahA + 0.1\*(BaA + BbF + BkF) + 0.01\*Chr.





**Table 3** GSD characteristics of L1Gs, L2Gs and L3Gs having at least 6 LTP samplings

Level groups	N	GSD BaP	GSD BaP <sub>eq</sub>	GSD ΣPAH <sub>C</sub>	GSD ΣPAH <sub>P</sub>	GSD Naph	GSD ΣPAH <sub>G</sub>
<b>1. Aluminum production</b>	138	4.0	3.9	3.9	4.2	6.0	6.1
1.1 Prebaked anode production – paste tower	30	6.1	5.9	5.8	6.2	2.8	2.9
1.1.1 Manufacture operator	7	2.4	2.4	2.4	2.6	1.9	1.7
1.1.2 Watchman, heats attendant	18	4.5	4.4	4.7	5.5	3.1	2.9
1.2 Prebaked anode production – furnace	24	2.1	2.1	2.4	2.2	2.6	2.1
1.2.1 Gas attendant, Overhead crane man	16	2.1	2.2	2.6	2.3	2.6	1.8
1.2.2 Heats attendant mason	8	2.1	2.0	2.1	1.8	1.8	1.7
1.3 Maintenance of the paste tower and furnace	22	3.1	3.0	3.0	3.1	3.3	3.3
1.3.1 Maintenance operator	6	2.7	2.6	2.8	3.2	7.1	6.2
1.3.2 Mechanic	9	2.4	2.4	2.2	2.0	2.0	2.2
1.3.3 Electrician	6	2.8	2.7	2.7	3.0	1.9	1.9
1.4 Ramming: electrolysis construction and furnace restoration	57	3.4	3.3	3.3	3.8	4.0	3.7
1.4.1 Tank construction: using small seals	14	3.9	3.9	3.8	4.6	2.0	1.7
1.4.2 Tank construction: using big seals	13	3.3	3.2	3.0	3.9	2.0	1.6
1.4.3 Tank construction: using both seals	30	2.6	2.3	2.1	2.1	5.1	5.5
<b>2. Silicon production</b>	324	10.9	11.0	11.8	11.0	8.1	7.5
2.1 Composite electrodes	108	5.5	5.5	5.2	5.2	2.9	3.1
2.1.1 Paste loading in the electrode	37	5.8	5.7	5.3	5.3	2.3	2.4
2.1.2 Casing welding of the electrode	55	4.0	4.0	3.9	3.8	3.2	3.5
2.2 Söderberg electrodes	13	4.0	3.9	4.0	4.1	3.4	2.6
2.2.1 Casing welding of the electrode	8	3.7	3.5	3.4	3.6	3.8	3.0
2.3 Manufacture	112	3.6	3.5	3.7	3.7	3.3	3.8
2.3.1 Post's Chief	15	4.0	4.0	4.3	3.8	2.5	3.3
2.3.2 Raw material loading	42	3.1	3.2	3.4	3.1	3.0	2.8
2.3.3 Caster	54	3.8	3.6	3.8	4.2	3.4	4.3
2.4 Heats attendant mason	25	16.6	17.0	19.0	16.7	8.3	6.6
2.4.1 Intervention in furnace	19	3.7	3.7	4.0	4.0	3.1	3.0
2.5 Annual maintenance	62	7.1	7.6	9.1	8.9	13.0	10.9
2.5.1 Plate and/or ring dismantling	27	4.2	4.2	4.5	5.5	4.2	3.8
2.5.2 Resistors dismantling	7	4.6	4.4	4.7	5.1	2.6	1.8
2.5.3 Fluke damage	22	2.3	2.3	2.2	1.7	2.4	2.3
<b>3. Carbon products manufacturing</b>	107	7.5	7.2	6.4	4.6	3.2	3.4
3.1 Cathodes production	107	7.5	7.2	6.4	4.6	3.2	3.4
3.1.1 Raw cathode extruding	52	3.3	3.2	3.1	3.0	2.8	2.5
3.1.2 Cathode baking	18	19.8	19.0	19.0	7.5	2.9	2.5
3.1.3 Cathode graphitization	8	3.0	3.1	3.1	2.4	1.3	1.2
3.1.4 Laboratory analysis	7	5.2	5.2	4.6	4.7	3.5	3.4
<b>4. Foundry</b>	50	7.6	6.8	6.5	5.3	4.0	2.9
4.1 Aluminum	15	3.9	3.1	3.3	1.7	2.1	2.1
4.1.1 Driver, smelter	8	4.4	4.5	5.1	1.8	2.3	2.3
4.1.2 Caster	7	3.6	1.7	1.8	1.5	1.8	1.8
4.2 Steel	35	4.8	4.6	4.8	4.1	4.7	3.2
4.2.1 Fusion furnace operator	6	7.3	8.1	9.7	6.9	1.8	1.8
4.2.2 Crucible activity	6	3.5	3.4	4.0	2.5	2.3	2.0
4.2.3 Heats attendant mason	21	4.1	3.7	3.6	4.3	4.7	3.9
<b>5. Lubricating oils</b>	89	4.4	3.5	3.2	2.5	2.9	2.5
5.1 Undercutting	14	2.1	1.9	2.1	1.8	5.8	4.9
5.1.1 Undercutting, help-undercutting	7	2.1	1.9	2.0	2.0	8.2	6.9
5.2 Turning	43	3.2	2.7	2.8	1.7	2.2	1.8
5.2.1 Mechanic	30	2.3	2.0	2.4	1.4	1.8	1.6
5.3 Discharge mold	13	2.5	2.5	2.5	2.6	1.7	1.7
5.4 Vehicles	13	2.3	2.3	2.1	2.1	1.6	1.6
5.4.1 Mechanic driver	9	2.2	2.2	2.0	1.9	1.5	1.5
<b>6. Engine emissions</b>	263	5.7	5.3	5.2	4.2	3.6	3.3
6.1 Highways	43	4.2	3.7	3.7	2.7	2.4	1.8
6.1.1 Administration, Toll collector	23	3.5	3.1	3.1	2.7	2.0	2.0
6.1.2 Highway services	15	4.2	3.8	3.5	2.8	3.2	1.6
6.2 Heavy Truck (HT) garage + Roadwork + 2-Stroke engines	50	3.9	3.7	3.6	3.6	2.6	2.4
6.2.1 HT mechanic	28	3.5	3.0	2.9	2.7	1.9	1.8
6.2.2 Roadwork mechanic	9	8.9	9.0	8.4	8.3	2.0	1.9
6.2.3 Agricultural mechanic	12	2.3	2.3	2.7	3.2	1.8	1.8
6.3 Light Vehicles garage	70	3.1	3.0	3.1	3.2	2.4	2.3
6.3.1 Mechanic (all engines)	56	2.8	2.8	2.8	3.0	2.2	2.2
6.4 Driver: HT, delivery, roadwork, bus	15	1.9	1.9	2.4	1.8	1.7	1.6
6.5 Downtown	11	1.8	1.7	2.3	2.5	4.7	4.5
6.5.1 Sewage worker	6	2.0	1.9	3.0	3.3	8.5	8.0
6.6 Use of 2-Stroke and 4-Stroke engines	30	2.4	2.3	2.6	2.3	3.5	3.5
6.6.1 Brushwood clearer	7	2.0	2.0	3.1	2.0	1.6	1.6
6.6.2 Hedge trimmer	8	2.8	2.6	2.3	2.3	2.2	2.2
6.7 Generator	8	4.7	4.6	4.0	3.7	1.4	1.4
6.8 Closed environment	35	13.4	11.0	10.4	8.5	3.7	3.3
6.8.1 Underground – driver	9	4.1	3.7	3.3	1.6	1.8	1.8
6.8.2 Work in tunnel	21	3.1	2.9	4.4	4.5	2.4	2.2



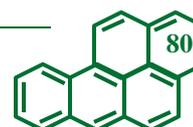
<b>7. Combustion</b>	36	7.0	6.7	6.8	5.5	4.1	3.6
7.1 Firefighter	7	<b>2.8</b>	<b>2.8</b>	<b>2.6</b>	<b>2.5</b>	<b>1.6</b>	<b>1.5</b>
7.2 Chimney sweeper	10	<b>2.7</b>	<b>2.9</b>	3.5	3.4	<b>1.5</b>	<b>1.5</b>
7.3 Household garbage incinerator	17	6.1	5.5	5.5	5.4	<b>2.4</b>	<b>2.0</b>
7.3.1 <i>Operating household garbage incinerator</i>	13	4.9	4.1	3.5	4.0	<b>1.8</b>	<b>1.8</b>
<b>8. Bitumen and coal tar</b>	75	4.4	3.8	4.9	5.2	4.2	3.7
8.1 Road paving: application of hot bitumen(>150°C)	61	4.4	3.9	5.0	5.3	4.4	4.0
8.1.1 <i>Tar application</i>	27	5.1	4.2	5.7	6.1	3.1	<b>2.6</b>
8.1.2 <i>Coating application</i>	11	<b>2.2</b>	<b>2.0</b>	<b>2.2</b>	<b>2.1</b>	14.0	11.8
8.1.3 <i>Work in tunnel</i>	17	3.5	3.1	4.8	7.5	<b>1.9</b>	<b>1.6</b>
8.2 Application of warm bitumen (≤150°C) in tunnel	8	5.2	4.6	<b>2.6</b>	3.3	<b>1.3</b>	<b>1.4</b>

BaP: benzo[a]pyrene, GSD: geometric standard deviation, N: number of samples, ΣPAH<sub>C</sub>: sum of all carcinogenic PAHs, ΣPAH<sub>G</sub>: sum of all gaseous PAHs, ΣPAH<sub>P</sub>: sum of all particulate PAHs.  
 Groups in bold and with one number correspond to level 1 exposure groups (L1Gs) while L2Gs are written in normal font and preceded by two numbers. L3Gs are written in italics and preceded by three numbers. Level 1 was related to products/raw materials characteristics. Level 2 referred to exposure source characteristics (e.g., locations and/or operations with different emission sources). Level 3 corresponded to a task or a series of tasks.  
 The sum of L2Gs is not necessarily equal to the total number of their L1G as L2Gs with less than 6 LTP samplings are not shown here. The sum of L3Gs is usually not equal to the total number of their L2G as L3Gs with less than 6 LTP samplings are not shown here. SEGs (GSD ≤ 3) are indicated in bold on the right side of the table.

**Table 4** BaP GSDs of exposure groups of silicon and aluminum production defined with job titles

E-HAP	Job titles*			GSD	
	NAF	ISCO	N	E-HAP	Job titles*
<b>1. Aluminum production</b>	24.42.Z	72	138	4.0	4.0
1.1 Prebaked anode production – paste tower	24.42.Z	72	30	6.1	4.0
1.1.1 <i>Manufacture operator</i>	24.42.Z	8189	7	<b>2.4</b>	<b>2.4</b>
1.1.2 <i>Watchman, heats attendant</i>	24.42.Z	3135	18	4.5	3.9
1.2 Prebaked anode production – furnace	24.42.Z	72	24	<b>2.1</b>	4.0
1.2.1 <i>Gas attendant, Overhead crane man</i>	24.42.Z	8344	16	<b>2.1</b>	<b>2.1</b>
1.2.2 <i>Heats attendant mason</i>	24.42.Z	7112	8	<b>2.1</b>	<b>2.1</b>
1.3 Maintenance of the paste tower and furnace	24.42.Z	72	22	3.1	3.9
1.3.1 <i>Maintenance operator</i>	24.42.Z	7233	6	<b>2.7</b>	<b>3.0</b>
1.3.2 <i>Mechanic</i>	24.42.Z	7233	9	<b>2.4</b>	<b>3.0</b>
1.3.3 <i>Electrician</i>	24.42.Z	7412	6	<b>2.8</b>	<b>2.8</b>
1.4 Ramming: electrolysis construction and furnace restoration	24.42.Z	72	57	3.4	4.0
1.4.1 <i>Tank construction: using small seals</i>	24.42.Z	72	14	3.9	4.0
1.4.2 <i>Tank construction: using big seals</i>	24.42.Z	72	13	3.3	4.0
1.4.3 <i>Tank construction: using both seals</i>	24.42.Z	72	30	<b>2.6</b>	4.0
<b>2. Silicon production</b>	24.45.Z	72	324	10.9	10.9
2.1 Composite electrodes	24.45.Z	72	108	5.5	10.9
2.1.1 <i>Paste loading in the electrode</i>	24.45.Z	72	37	5.8	10.9
2.1.2 <i>Casing welding of the electrode</i>	24.45.Z	7212	55	4.0	4.5
2.2 Söderberg electrodes	24.45.Z	72	13	4.0	10.9
2.2.1 <i>Casing welding of the electrode</i>	24.45.Z	7212	8	3.7	4.5
2.3 Manufacture	24.45.Z	72	112	3.6	10.9
2.3.1 <i>Post's Chief</i>	24.45.Z	72	15	4.0	10.9
2.3.2 <i>Raw material loading</i>	24.45.Z	72	42	3.1	10.9
2.3.3 <i>Caster</i>	24.45.Z	72	54	3.8	10.9
2.4 Heats attendant mason	24.45.Z	7112	25	16.6	16.6
2.4.1 <i>Intervention in furnace</i>	24.45.Z	7233	19	3.7	9.8
2.5 Annual maintenance	24.45.Z	7233	62	7.1	9.8
2.5.1 <i>Plate and/or ring dismantling</i>	24.45.Z	7233	27	4.2	9.8
2.5.2 <i>Resistors dismantling</i>	24.45.Z	7233	7	4.6	9.8
2.5.3 <i>Fluke damage</i>	24.45.Z	7233	22	<b>2.3</b>	9.8

E-HAP: Exporisq-HAP database, GSD: geometric standard deviation, ISCO: international standard classification of occupations, N: number of samplings, NAF: French activities classification. NAF and ISCO codes definitions are given in Table S.2 in the supplemental material.  
 Groups in bold and with one number correspond to level 1 exposure groups (L1Gs) while L2Gs are written in normal font and preceded by two numbers. L3Gs are written in italics and preceded by three numbers. SEGs (GSD ≤ 3) are indicated in bold on the right side of the table. Level 1 was related to products/raw materials characteristics. Level 2 referred to exposure source characteristics (e.g., locations and/or operations with different emission sources). Level 3 corresponded to a task or a series of tasks.  
 \*A NAF and ISCO code were assigned to each exposure group of the silicon and aluminum production L1Gs of E-HAP. A job title was considered as the combination of both NAF and ISCO codes. Thus several exposure groups of E-HAP could have the same job title and therefore the same GSD. GSDs were calculated for each unique job title. Exposure groups with less than 6 samplings are not shown here but were taken into account in the calculation if they had the same job title as exposure groups with at least 6 samplings.



#### 4. DISCUSSION

Exposure databases are valuable tools for assessing health risks and recommending risk management measures. Thanks to a regional network of COHS in the Rhône-Alpes region, E-HAP has been constructed – following a bottom-up process – starting at a local scale, based on occupational field data. This construction was based on strong collaborations and interactions with industries and their COHS. The network included people of complementary skills: occupational physicians, nurses, industrial hygienists and experts of occupational exposure (Maître et al. 2010). However, the local network setting-up and durability required a COSH accompanying for collecting accurate information and defining exposure groups, performing airborne measurements, interpreting results and improving prevention and medical surveillance programs. It ensured the good quality of data, limitation of missing values and mostly recording relevant exposure determinants. While collecting work information associated with each sample was time-consuming, it allowed the constitution of 53 LFGs of various industries that can evolve and be updated when necessary. This approach is different from most administrative exposure datasets which were constructed at a national scale, following a top-down process, and were constituted of the records of numerous chemicals (Lißner et al. 2014; Teschke et al. 2002). Owing to this construction, local networks (at companies level) helping to develop these databases were less used.

Over time, this network slowly widened other regions and ultimately became national to include most sources of French occupational exposures to PAHs. Funding from various research projects helped developing the network, collecting data, investigating industries with low exposure levels (lubricating oils and bitumen) and measuring representative exposures (Maître et al. 2009; N'Guyen et al. 2012). Indeed, measurements were not performed for regulatory purposes – such as in COLCHIC (Vincent and Jeandel 2001), that are used to ensure compliance with occupational exposure limit values (Makinen et al. 2000), or for worst case sampling that can lead to large uncertainties (Burdorf 2003). Furthermore, funding also allowed investigating exposures occurring in small companies that can generally not afford such measurements.

Checking exposure variability, and thus the efficiency of the grouping, is paramount in order to better conclude in terms of sanitary risk for workers (Kromhout and Heederik 1995). To ensure temporal consistency, all groups were coded by the same toxicological expert since the database creation. As an a priori assessment of homogeneity is not possible (Kromhout et al. 1993; Rappaport et al. 1993), an approach was developed to check a posteriori the homogeneity of exposure groups (L1Gs, L2Gs and L3Gs). The PAH exposure dispersion of each group was described by computing the GSD. E-HAP was restructured as a 3 x 3 matrix: 3-hierarchical levels of description vs 3-degrees of homogeneity, with matrix elements described along 16 dimensions. Even though all exposure groups were not SEGs, all three levels of description were useful and fulfilled the goals of the study. More accurate the level of description was, lower the dispersion of PAHs concentrations was. The number of groups with lower GSDs always increased when switching from level 1 to levels 2 or 3, regardless of the PAH congener. Results were comparable when BaP, BaP<sub>eq</sub> or  $\sum$ PAH<sub>c</sub> were used but they were different when individual gaseous PAHs or  $\sum$ PAH<sub>G</sub> were chosen.  $\sum$ PAH<sub>tot</sub> was more influenced by gaseous PAHs than particulate as it had results close to those of  $\sum$ PAH<sub>G</sub>. Regarding PyrT, results were better than particulate or gaseous pyrene alone because both pyrenes yielded the same results. Overall, a great variability was found between PAHs congeners.

Dealing with mixtures raises the question of which indicator(s) to choose for ensuring lower within-group dispersion of concentrations. This choice is dictated by the objective(s) of the study. As the ultimate goal of E-HAP has been to assess carcinogenic risks, the most relevant indicators are not gaseous PAHs or  $\sum$ PAH<sub>G</sub>. On the contrary BaP, but also BaP<sub>eq</sub> or  $\sum$ PAH<sub>c</sub> could be chosen as indicators to describe the dispersion within occupational exposure groups with carcinogenic health risks assessment. In what follows BaP will be taken as indicator to illustrate the use of steps 3 and 4 because it is the most dangerous PAH (European Union 2008), associated with lung, skin and bladder cancer, and is the only PAH to have a French recommended limit value. Moreover, BaP is commonly monitored in the literature and was found to be the most homogeneous amongst carcinogenic PAHs.

The heuristic approach (step 3) increased the degree of description of exposure groups but did not necessarily improve groups' homogeneity. Indeed, it happened that some L2Gs and L3Gs had a higher BaP GSD than those of their parent group. That was for instance the case for heats attendant mason L2G (GSD=16.6 vs GSD=10.9 for the silicon production, its parent group) or for the baking of cathode L3G (GSD=19.8 vs GSD=7.5 for the cathodes production, its parent group). The increase of GSD in these groups might be explained by the fact that level 2 exposures averaged very different concentrations which were split into L3Gs and that the number of samples was lower than the parent group which can exert difference.

Adding a fourth step to our approach, consisting of checking the GSD would be relevant and useful. 41.5% of LFGs (n=22) corresponded to SEGs (for BaP) but differences were found between and within sectors. For the remaining LFGs (n=31), especially for those with a GSD>6 (n=3), it is necessary to redefine them with new level(s) of description of increasing homogeneity, above all in groups where BaP concentrations are high in order to improve the risk estimation and decreased errors. However, the approach to do it would be non-systematic and unstraightforward and would require additional information and enough samples. It would be challenging as better description does not necessarily improve homogeneity as shown before. A new subdivision based upon a new exposure determinant such as the ventilation efficiency or exposure trajectories (number, duration and location of tasks during the shift) could be a possibility. For instance, for roadwork mechanic working in heavy truck repair shops that showed highly variable BaP exposures (GSD=8.9), BaP concentrations homogeneity was improved when separating “public works machinery mechanic” (GSD=3.1) and “construction site machinery mechanic” (GSD=1.7). Also, for intervention in silicon production furnaces (BaP GSD=3.7), homogeneity was increased when separating “furnace draining” (GSD=1.4) and “furnace brazing” (GSD=2.3).

Adding exposure trajectories as a new level of description could help better characterizing groups composed of several short tasks. Indeed, the silicon production had the least homogeneous concentrations as most exposure groups were made up of a series of several tasks of short duration that were very polluting such as the casing welding or the graphite core nipple of the electrodes. Adding the ventilation efficiency and process automation as a new levels of description might help describing groups where this determinant is an important factor, such as in confined environments (tunnels). For instance, the paste loading of composite electrodes exposed workers to various concentrations depending on the process automation. When the

loading of an electrode was manual, workers were exposed to higher concentrations compared to electrode with a semi-automatic loading. Another way to create new level(s) of description and increase homogeneity could be to use classification techniques such as hierarchical ascendant classification. However, as previously acknowledged by Rappaport et al. (1993), adding new level(s) of description to a rigorous observational method would be difficult for practical and economic reasons, as it would ultimately consist of considering each worker as a group. The best balance between practical and industrial hygiene considerations should always be found. The priority in dealing with exposure groups with GSD>3 should be given to groups with highest concentrations because they represents a bigger threat to human health and the risk estimation need to be the most accurate as possible.

The construction of exposure groups in E-HAP was unique and original. It was directly related to both the worker's activity and emission, sources, and allowed describing exposures with a good degree of accuracy which cannot be achieved while using job titles (Formisano et al. 2001). Indeed, using job titles and tasks (NAF and ISCO thesauri) to define exposure groups in the silicon and aluminum production showed that these thesauri are too generic for PAHs. This might come from the fact that job titles and our basic level were too generic while our two other levels of description might have been too specific. In order to enable comparison with other databases, NAF and CIP codes have recently been recorded into E-HAP.

### CONCLUSION

Within the framework of risk assessment, the developed approach, based on ground work studies, allows both the construction of SEGs database and identification of exposure groups thereby a process of improving either the description level or the homogeneity degree toward SEG or both. This paper illustrates the complexity of creating an occupational exposure database of similar exposure groups and exerts/emphasizes the need of recording relevant determinants of exposure. Based on 20 years' of experience of data collection and management, future measurements will be performed using an accurate and detailed description of each exposure group and the creation of a dedicated questionnaire for each sector of activity. The objectives of those documents are to allow collection of most relevant exposure determinants (related to both emission sources, raw materials, process characteristics, jobs...), to extend E-HAP, and to help physicians, during medical consultations for identifying and understanding works/jobs at risk (Bonnetterre et al. 2010). Levels of description used in E-HAP are in continuous improvement and could be used to enrich existing thesauri, in particular for epidemiologic studies, so they can be more in relation to the workers exposures and tasks. This approach has a wide range of applications as it can be applied to other kinds of pollutants in any field.

### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank all the companies, workers, physicians, nurses and hygienists, Dr C Nisse from Lille teaching hospital, Dr C Doutrelot from Amiens teaching hospital for their participation in the study, Sylvette Liaudy for her help on references and Franck Balducci for his help on statistical analysis.

### FUNDING

Exporisq-HAP is partially funded by French sanitary agency ANSES.

### COMPETING INTERESTS

None.

### REFERENCES

- AFNOR. (1995). NF X 43–294. Air des lieux de travail - Échantillonnage et analyse des hydrocarbures aromatiques polycycliques. La Plaine Saint Denis: AFNOR.
- Bonnetterre V, Faisandier L, Bicout D, Bernardet C, Piollat J, Ameille J, de Claviere C, Aptel M, Lasfargues G, de Gaudemaris R, *et al.* (2010) Programmed health surveillance and detection of emerging diseases in occupational health: contribution of the French national occupational disease surveillance and prevention network (RNV3P). *Occup Environ Med*; 67 178-86.
- Brown AS, Brown RJ. (2012) Correlations in polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) concentrations in UK ambient air and implications for source apportionment. *J Environ Monit*; 14 2072-82.
- Brown AS, Brown RJ, Coleman PJ, Conolly C, Sweetman AJ, Jones KC, Butterfield DM, Sarantaridis D, Donovan BJ, Roberts I. (2013) Twenty years of measurement of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in UK ambient air by nationwide air quality networks. *Environ Sci Process Impacts*; 15 1199-215.
- Buchet JP, Gennart JP, Mercado-Calderon F, Delavignette JP, Cupers L, Lauwerys R. (1992) Evaluation of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in a coke production and a graphite electrode manufacturing plant: assessment of urinary excretion of 1-hydroxypyrene as a biological indicator of exposure. *Br J Ind Med*; 49 761-8.
- Burdorf A, Van Tongeren M. (2003) Commentary: variability in workplace exposures and the design of efficient measurement and control strategies. *Ann Occup Hyg*; 47 95-9.
- Burns DK, Beaumont PL. (1989) The HSE National Exposure Database--(NEDB). *Ann Occup Hyg*; 33 1-14.
- Burstyn I, Kromhout H, Kauppinen T, Heikkila P, Boffetta P. (2000) Statistical modelling of the determinants of historical exposure to bitumen and polycyclic aromatic hydrocarbons among paving workers. *Ann Occup Hyg*; 44 43-56.
- Clerc F, Vincent R. (2014) Assessment of occupational exposure to chemicals by air sampling for comparison with limit values: the influence of sampling strategy. *Ann Occup Hyg*; 58 437-49.
- Doornaert B, Pichard A, Gillet C. (2003) Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAPs). Evaluation de la relation dose-réponse pour des effets cancérigènes : Approche substance par substance (facteurs d'équivalence toxique – FET) et approche par mélanges. Evaluation de la relation dose-réponse pour des effets non cancérigènes : Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR). Verneuil-en-Halatte: INERIS.

- European Union. (2008) Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006. Brussels: European Union.
- Formisano JA, Jr., Still K, Alexander W, Lippmann M. (2001) Application of statistical models for secondary data usage of the US Navy's Occupational Exposure Database (NOED). *Appl Occup Environ Hyg*; 16 201-9.
- Gabriel S. (2006) The BG measurement system for hazardous substances (BGMG) and the exposure database of hazardous substances (MEGA). *Int J Occup Saf Ergon*; 12 101-4.
- Gabriel S, Koppisch D, Range D. (2010) The MGU – a monitoring system for the collection and documentation of valid workplace exposure data. *Gefahrst Reinhalt L*; 70 43-49.
- Hewett P. (2007) Industrial hygiene exposure assessment - data analysis and interpretation. Chapter 16 in *Handbook of Chemical Health and Safety*. San Diego: American Chemical Society.
- Kromhout H, Heederik D. (1995) Occupational epidemiology in the rubber industry: implications of exposure variability. *Am J Ind Med*; 27 171-85.
- Kromhout H, Symanski E, Rappaport SM. (1993) A comprehensive evaluation of within- and between-worker components of occupational exposure to chemical agents. *Ann Occup Hyg*; 37 253-70.
- Lavoue J, Friesen MC, Burstyn I. (2013) Workplace measurements by the US Occupational Safety and Health Administration since 1979: descriptive analysis and potential uses for exposure assessment. *Ann Occup Hyg*; 57 77-97.
- Lee DG, Lavoue J, Spinelli JJ, Burstyn I. (2015) Statistical modeling of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons using OSHA data. *J Occup Environ Hyg*; 0.
- Lippmann M, Gomez MR, Rawls GM. (1996) ACGIH-AIHA Task Group: Data Elements for Occupational Exposure Databases: Guidelines and Recommendations for Airborne Hazards and Noise. Special Report. *Appl Occup Environ Hyg*; 11 1294-311.
- Lišner L, Kuhl K, Kauppinen T, Uuksulainen S. (2014) Exposure to carcinogens and work-related cancer: A review of assessment methods. Luxembourg: EU-OSHA.
- Loomis D, Kromhout H. (2004) Exposure variability: concepts and applications in occupational epidemiology. *Am J Ind Med*; 45 113-22.
- Maître A, Marques M, Legall L, Stoklov M. (2009) Exporisq-HAP : cartographie de l'exposition professionnelle aux Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques. Présenté au 23ème Journées franco-suisse de médecine et santé au travail, Chambéry, 18-19 juin 2009. *Arch Mal Prof Environ*; 70 587.
- Maître A, Persoons R, Barbeau D, Marquès M, Le Gall L, Stoklov M. (2010) Suivi de l'exposition atmosphérique et biologique aux HAP dans différents secteurs industriels. Présenté au 31ème Congrès National de Médecine du Travail, Toulouse, Juin 2010. *Arch Mal Prof Environ*; 71 516-9.
- Makinen M, Kangas J, Kalliokoski P. (2000) Applicability of homogeneous exposure groups for exposure assessment in the chemical industry. *Int Arch Occup Environ Health*; 73 471-8.
- Marczynski B, Pesch B, Wilhelm M, Rossbach B, Preuss R, Hahn JU, Rabstein S, Raulf-Heimsoth M, Seidel A, Rihs HP, *et al.* (2009) Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage by industry: a nationwide study in Germany. *Arch Toxicol*; 83 947-57.
- Ministère du Travail, de l'Emploi, de la Formation Professionnelle et du Dialogue Social (2013). Les expositions aux produits chimiques cancérigènes en 2010. Enquête SUMER 2010. Dares Analyses. N°054. Septembre
- N'Guyen T, Barbeau D, Marques M, Maître A. (2012) Exposition aux Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) pendant l'application de bitumes. Présenté au 32ème Congrès national de médecine et santé au travail - Clermont-Ferrand, 5 au 8 juin 2012. *Arch Mal Prof*; 73 438-69.
- Perkins JL. (2008) American Conference of Governmental Industrial Hygienists. *Modern Industrial Hygiene: Recognition and evaluation of chemical agents: ACGIH [American Conference of Governmental Industrial Hygienists]*.
- Peters CE, Ge CB, Hall AL, Davies HW, Demers PA. (2015) CAREX Canada: an enhanced model for assessing occupational carcinogen exposure. *Occup Environ Med*; 72 64-71.
- Peters S, Vermeulen R, Olsson A, Van Gelder R, Kendzia B, Vincent R, Savary B, Williams N, Woldbaek T, Lavoue J, *et al.* (2012) Development of an exposure measurement database on five lung carcinogens (ExpoSYN) for quantitative retrospective occupational exposure assessment. *Ann Occup Hyg*; 56 70-9.
- Rappaport SM, Kromhout H, Symanski E. (1993) Variation of exposure between workers in homogeneous exposure groups. *Am Ind Hyg Assoc J*; 54 654-62.
- Symanski E, Maberti S, Chan W. (2006) A Meta-Analytic Approach for Characterizing the Within-Worker and Between-Worker Sources of Variation in Occupational Exposure. *Ann Occup Hyg*; 50 343-57.
- Teschke K, Olshan AF, Daniels JL, De Roos AJ, Parks CG, Schulz M, Vaughan TL. (2002) Occupational exposure assessment in case-control studies: opportunities for improvement. *Occup Environ Med*; 59 575-93; discussion 94.
- Vincent R, Jeandel B. (2001) COLCHIC-occupational exposure to chemical agents database: current content and development perspectives. *Appl Occup Environ Hyg*; 16 115-21.
- Waters M, McKernan L, Maier A, Jayjock M, Schaeffer V, Brosseau L. (2015) Exposure Estimation and Interpretation of Occupational Risk: Enhanced Information for the Occupational Risk Manager. *J Occup Environ Hyg*; 12 S99-S111.

Supplemental Material

**An approach for constructing a database of similar exposure groups: case of polycyclic aromatic hydrocarbons in occupational settings – E-HAP database 1995-2015**

Pascal Petit<sup>a</sup>, Dominique J. Bicot<sup>a,c</sup>, Renaud Persoons<sup>a,b</sup>, Vincent Bonnetterre<sup>a,d</sup>, Damien Barbeau<sup>a,b</sup>, Anne Maître<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Univ. Grenoble Alpes, TIMC-IMAG, EPSP team (Environment and Health Prediction of Populations), F-38000 Grenoble, France

<sup>b</sup> Grenoble Alpes teaching Hospital, Occupational and Environmental Toxicology Laboratory, Biochemistry Toxicology and Pharmacology Department, Biology and Pathology Institute, F-38000 Grenoble, France

<sup>c</sup> VetAgro Sup, Biomathematics and Epidemiology Unit, Veterinary Campus of Lyon, F-69280 Marcy l’Etoile, France

<sup>d</sup> Grenoble teaching Hospital, Occupational Diseases Consultations Center, Public Health Department, F-38000 Grenoble, France

\*Corresponding author: Pr Anne Maître, Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 CNRS - UJF), Equipe EPSP, UFR de Médecine de Grenoble, Domaine de La Merci, 38706 La Tronche Cedex, France. Tel.: + 33 (0)4 76 63 75 03, email address: [anne.maitre@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:anne.maitre@univ-grenoble-alpes.fr)

**Table S.1** List of additional information associated with each measurement

<i>Company information</i>	<i>Work information</i>	<i>Airborne sampling information</i>
Contract IDn	Sector name	Gaseous sampling IDn
Company name	Product used	Particulate sampling IDn
Company IDn	Product name	Airborne sampling strategy
Physician name	Product composition	Airborne sampling device
Physician IDn	Post name	Airborne sampling year
Worker name	Tasks description	Airborne sampling season
Worker IDn	Existence of CPE	Airborne sampling date
Worker birthdate	CPE type	Airborne sampling duration
Worker gender	Use of RPE	Airborne sampling flow rate
Worker's smoking habit	Mask type	Airborne sampling volume
Shift hours	Use of gloves	Gaseous PAH concentrations (ng/m <sup>3</sup> )
	Glove type	Particulate PAH concentrations (ng/m <sup>3</sup> )

CPE: Collective protective equipment, IDn: Identification number, PPE: Personal protective equipment, RPE: respiratory protective equipment

**Table S.2** Definition of NAF and ISCO codes used in Table 4

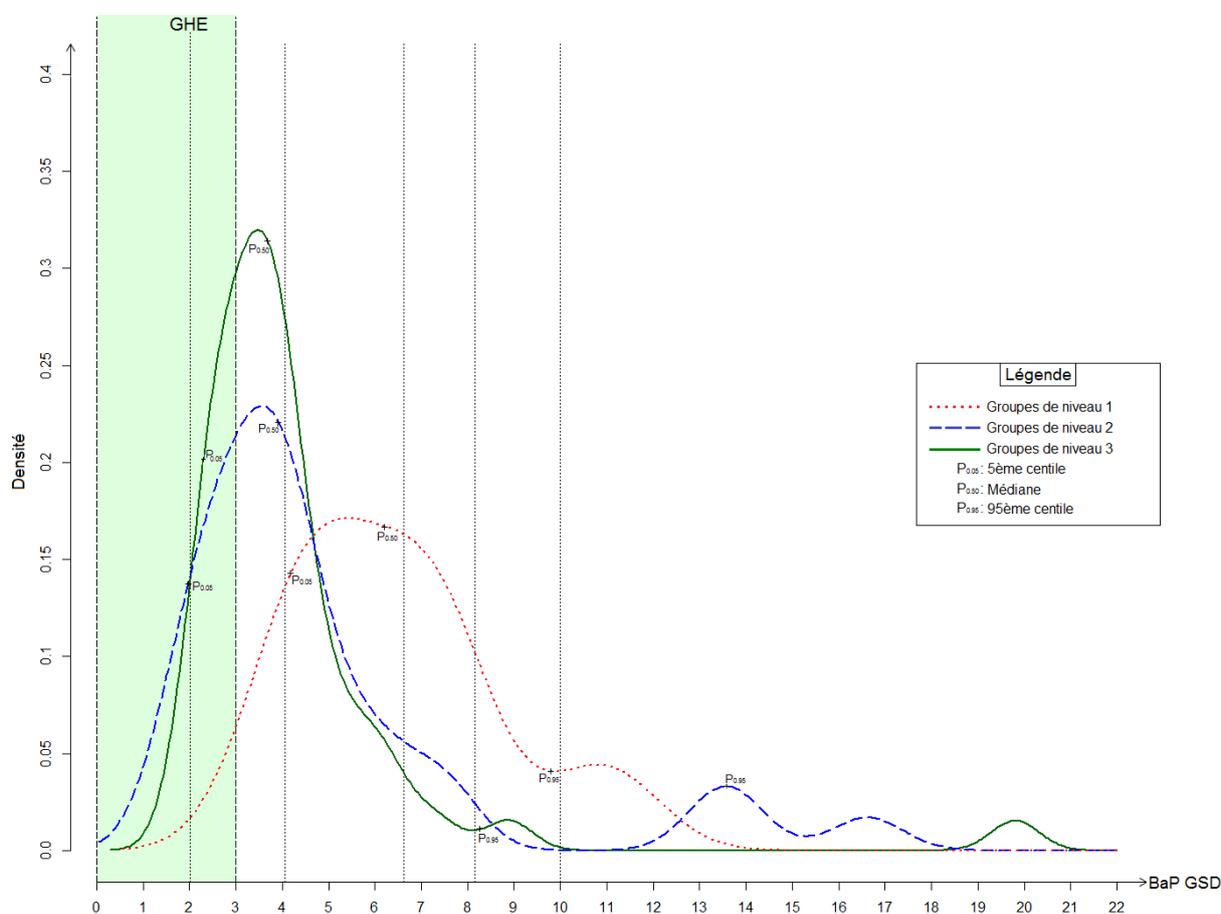
Thesaurus	Code	Definition
NAF	24.42.Z	Aluminum production
NAF	24.45.Z	Other non-ferrous metal production
ISCO	3135	Metal production process controllers
ISCO	7112	Bricklayers and related workers
ISCO	72	Metal, machinery and related trades workers
ISCO	7212	Welders and flamecutters
ISCO	7233	Agricultural and industrial machinery mechanics and repairers
ISCO	7412	Electrical mechanics and fitters
ISCO	8189	Stationary plant and machine operators not elsewhere classified
ISCO	8344	Lifting truck operators

ISCO: international standard classification of occupations, NAF: French activities classification.



### 3.6 Dispersion des concentrations d'HAP au sein des groupes d'exposition

L'approche présentée dans l'article 1 a montré que la proportion de groupes correspondant à des GHE ( $GSD \leq 3$ ) était d'autant plus grande que le niveau de description gagnait en finesse. De manière générale, pour les prélèvements individuels, la dispersion des concentrations des HAP des groupes de niveaux 3 (activités) était en effet plus petite que celle des groupes de niveaux 2 (procédé/poste de travail), elle-même plus petite que celle des groupes de niveaux 1 (secteur, source). Ceci était vrai quelle que soit la durée d'exposition considérée. La Figure 9 présente une illustration de la comparaison de la dispersion des concentrations des groupes de niveaux 1, 2 et 3, exprimée avec l'écart-type géométrique (GSD), en prenant comme exemple le BaP pour les prélèvements individuels de longue durée (> 2h, PLD). Il est possible de remarquer des « vagues » après le pic principal de chaque distribution. Ces vagues correspondaient à des groupes ayant des GSD très supérieurs aux autres. Il est également possible de voir que plus le niveau de description était fin plus les pics des distributions étaient resserrés. Ceci confirme que les activités professionnelles (niveau 3) étaient le niveau de description le plus précis dans E-HAP.

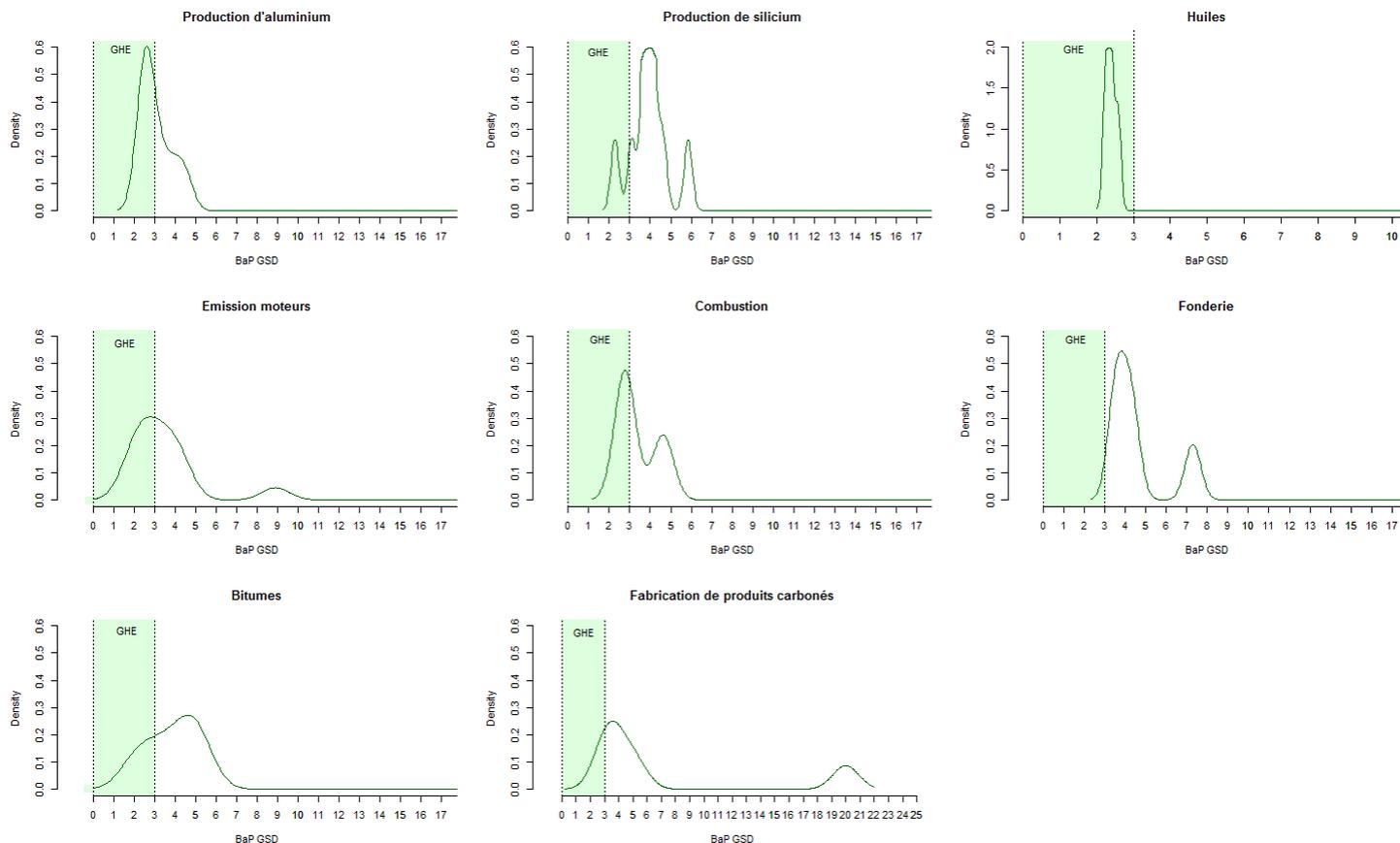


**Figure 9 : Distribution des GSD du BaP en fonction des niveaux de description**

BaP : benzo[a]pyrène, GHE : groupe homogène d'exposition, GSD : écart-type géométrique. Les groupes de niveau 1 correspondent à des secteurs industriels ou des sources d'exposition, ceux de niveau 2 soit à un procédé, soit à une localisation ou soit à un poste de travail, alors que ceux de niveaux 3 correspondent à des activités/tâches professionnelles.

La variabilité des activités au sein de chaque groupe de niveau 1 était dans l'ensemble assez hétérogène et dénotait de la nature variée des activités rencontrées (Figure 10). Par exemple, il est possible de distinguer deux pics pour le groupe de la combustion, le plus à gauche correspondant aux pompiers et ramoneurs alors que le plus à droite correspondait aux activités réalisées au sein d'incinérateurs d'ordures ménagères.

Enfin, la dispersion des concentrations pour les prélèvements d'ambiance était plus grande que celle des prélèvements individuels. Pour ces derniers la dispersion des concentrations était plus faible pour les longues durées que pour les courtes ( $\leq 2h$ , PCD).



**Figure 10 : Distribution des GSD du BaP des activités professionnelles au sein de chaque groupe de niveau 1 d'E-HAP**  
 BaP : benzo[a]pyrène, GHE : groupe homogène d'exposition, GSD : écart-type géométrique.

La Figure 11 permet de résumer la base E-HAP en termes de niveaux de description et classes d'homogénéité. Cette figure présente le GSD (de chaque HAP) de tous les groupes d'exposition en fonction des classes d'homogénéité (matrice 3 x 3). Cette matrice a été établie en prenant le BaP comme dimension organisatrice. Si un autre HAP avait été choisi, les GSD des HAP de chaque groupe n'auraient pas changé mais la disposition des groupes au sein de la matrice aurait été différente. Ainsi, 16 matrices différentes sont possibles.

Les HAP<sub>G</sub> étaient plus homogènes que les HAP<sub>P</sub>. Par exemple, pour les groupes de niveaux 3, les GSD des HAP<sub>G</sub> étaient dans l'ensemble inférieures à 3 pour la classe d'homogénéité faible (GSD > 6), contrairement aux GSD des HAP<sub>P</sub>. Au sein de la phase gazeuse, l'acénaphthène (Acen), le FluaG et le PyrG étaient les HAP avec les concentrations les moins homogènes alors que le Phe et le Naph avaient les plus homogènes. Au sein de la phase particulaire, les HAP qui avaient les concentrations les moins homogènes étaient le benzo[a]anthracène (BaA), le benzo[k]fluoranthène (BkF) et le FluaP. Au contraire, le BaP était celui avec les concentrations les plus homogènes.

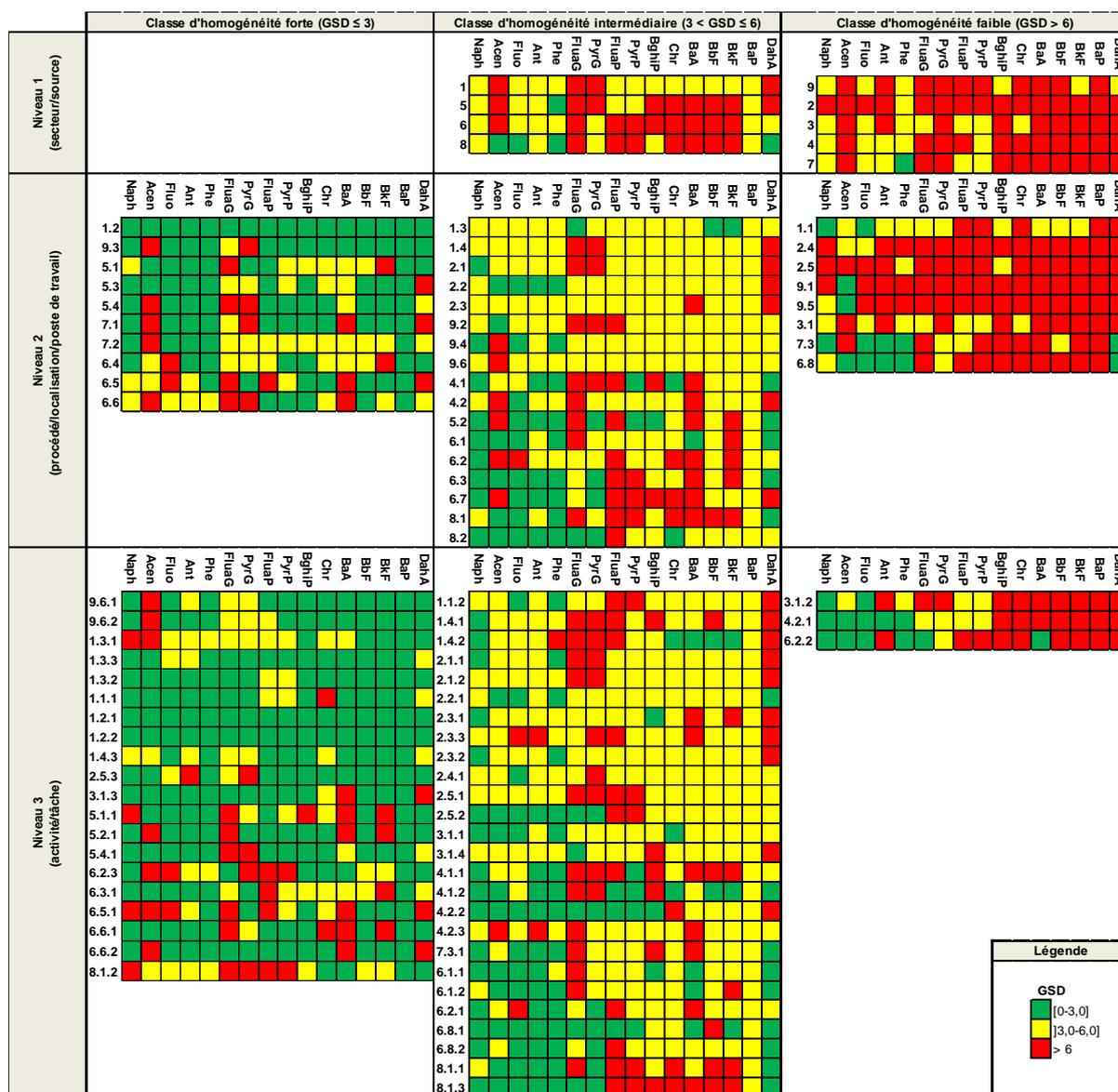


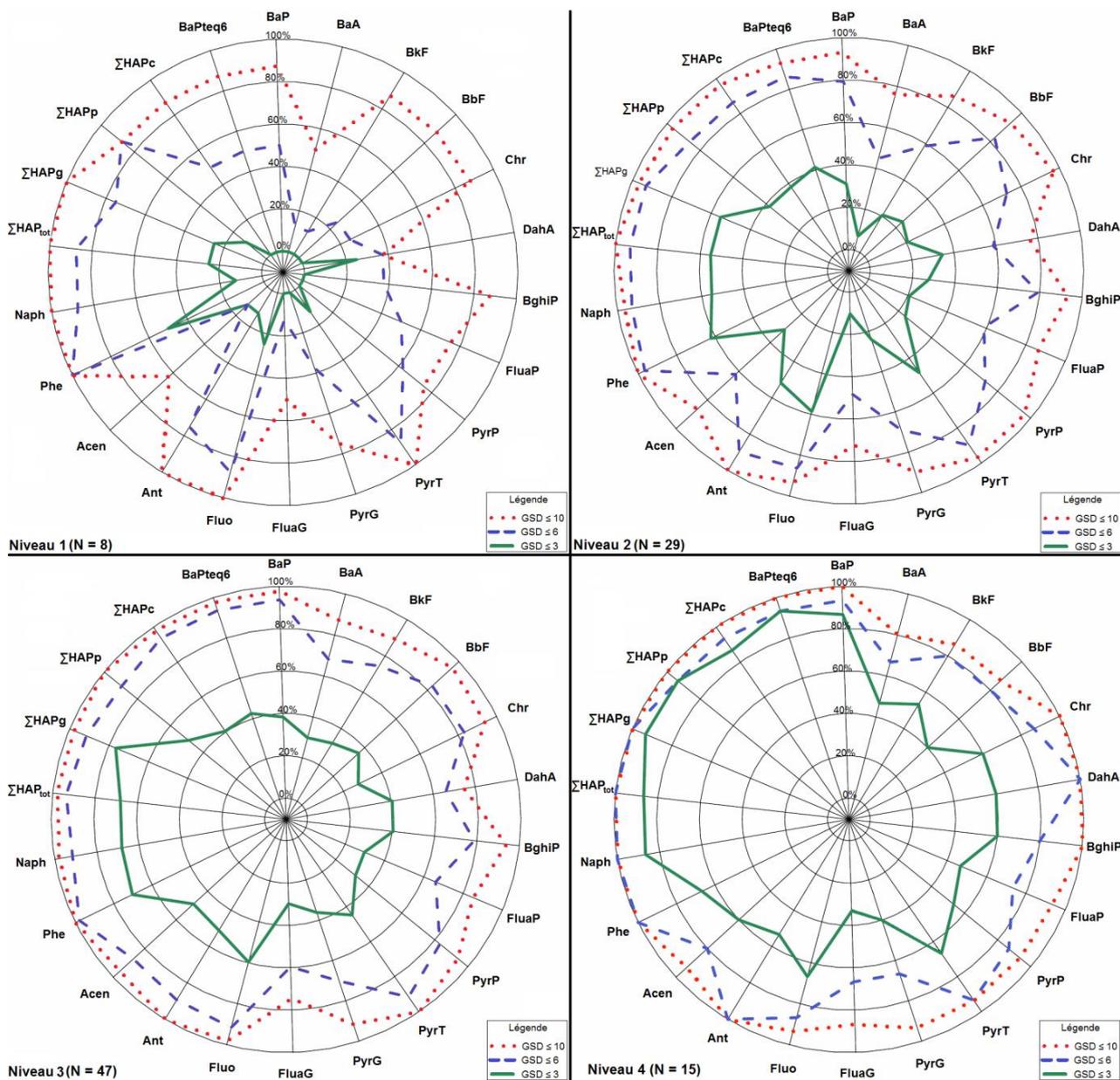
Figure 11 : Matrice niveaux de description – classes d'homogénéité : GSD

GSD : écart-type géométrique. Les groupes d'exposition sont donnés sous la forme d'un code imbriqué articulé en trois parties. Les groupes de niveaux 1 (secteur/source) sont indiqués avec un seul chiffre, les groupes de niveaux 2 (procédé, localisation, poste de travail) avec deux et les groupes de niveaux 3 (activités/tâches) avec trois chiffres. Se reporter au Tableau 20 pour la signification des codes des groupes d'exposition.

Parmi les 47 groupes de niveau 3 (activités), 61% ne pouvaient être considérés comme des GHE et nécessitent d'être décrits plus précisément pour améliorer leur homogénéité en termes de concentrations d'HAP. Parmi eux se trouve néanmoins 40% de groupes avec des niveaux très faibles (< 10% VLEP-8h du BaP). Une possibilité pour augmenter le nombre de GHE est d'ajouter un niveau supplémentaire de description. Treize des 29 activités peuvent être potentiellement scindées en sous-groupes à l'aide d'informations additionnelles disponibles dans la base E-HAP. Par contre pour les 16 restantes, il sera nécessaire de collecter de nouvelles informations si cela est possible et pertinent.

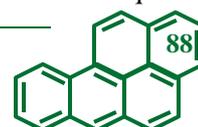
En effectuant ce découpage, 39 groupes de niveau 4 de description ont été créés dont 15 ayant au moins six prélèvements. Sur les 15 groupes avec au moins six prélèvements, 13 peuvent être considérés comme des GHE en prenant en compte le BaP. Quel que soit le HAP ou la combinaison d'HAP étudiée, les groupes de niveau 4 possédaient une plus grande homogénéité que les groupes des autres niveaux. D'ailleurs, le pourcentage de groupe pouvant être considérés comme des GHE (87%) était supérieur à celui des groupes des niveaux 1 (0%), 2 (31%) et 3 (39%) pour le BaP mais

également pour les autres HAP et combinaisons d'HAP (Figure 12). Les HAP gazeux étaient toujours ceux ayant les concentrations les plus homogènes alors que les HAP particulaires avaient les concentrations les moins homogènes. Pour le niveau 4 de description, au sein de la phase gazeuse, l'Ant ainsi que le FluaG, le PyrG, l'Acen (comme pour le niveau 3 de description) avaient les concentrations les moins homogènes –35 à 60% des groupes de niveau 4 pouvaient être considérés comme des GHE avec ces HAP. Le Naph était le plus homogène au sein des HAP<sub>G</sub>, pour lequel 88% des groupes de niveaux 4 étaient des GHE. Entre 40 et 55% des groupes de niveau 4 correspondaient à des GHE pour les HAP<sub>P</sub>. Ceux avec les concentrations les moins homogènes étaient : BaA, BkF, FluaP, PyrP et le benzo[b]fluoranthène (BbF). Le BaP était toujours le HAP<sub>P</sub> avec les concentrations les plus homogènes pour lequel 87% des groupes de niveaux 4 étaient des GHE.



**Figure 12 : Pourcentage de groupe de niveaux 1, 2, 3 et 4 ayant des GSD  $\leq 3$ ,  $\leq 6$  et  $\leq 10$ , pour chaque HAP**  
 GSD : écart-type géométrique, N : nombre de prélèvement. Se reporter au glossaire ou à l'article 1 pour la signification des abréviations des différents HAP. Les groupes de niveau 1 correspondent à des secteurs industriels ou des sources d'exposition, ceux de niveau 2 soit à un procédé soit à une localisation ou soit un poste de travail, alors que ceux de niveau 3 correspondent à des activités/tâches professionnelles.

Le Tableau 21 donne la liste de ces groupes potentiels ainsi que le GSD du BaP pour chacun d'entre eux. Le GSD n'a été calculé que pour les groupes ayant au moins 3 prélèvements. Alors que 41% des



## Chapitre IV – Structure de la base Exporisq-HAP

GDF pouvaient être considérés comme GHE avant ce nouveau découpage (article 1), 60% des GDF pouvaient être considérés comme GHE après ajout du quatrième niveau de description.

**Tableau 21 : Liste des groupes possibles de niveau 4**

Groupe de niveau 1	Groupe de niveau 2	Groupe de niveau 3	Groupe de niveau 4	N	GSD BaP			
Production d'aluminium	Brasquage	Utilisation d'un grand joint	Tous	13	3,3			
			Année 2001	7	1,5			
			Année 2008	6	1,5			
	Electrode composite	Chargement de pâte	Tous	32	5,8			
			Fours 4, 5 et 6	14	2,6			
			Autres fours	10	3,0			
			Durée total du poste	3	1,8			
			Sans précision	3	2,5			
			Approvisionnement	1	/			
			Chargeur	1	/			
			Production de silicium	Maçon fumiste	Intervention dans four	Tous	19	3,8
						Brasage	9	2,3
						Vidange	5	1,4
Autres activités four 1	3	2,5						
Changement couronne four 2	2	/						
	Maintenance annuelle	Démontage plaque et couronne	Tous	27	4,2			
			Fours 1, 4, 7	19	3,9			
			Four 2	4	1,6			
			Four 3	4	1,7			
			Tous	7	4,6			
			Démontage résistors	3	2,7			
	Autoroutes	Péager	Tous	23	3,5			
			Tunnel	7	1,1			
			Véhicules	16	1,3			
			Tous	28	3,5			
			Emissions moteurs	Garage poids-lourds (PL)	Mécanicien PL	PL uniquement	25	2,8
						PL + véhicules légers	2	/
						PL + Bus	1	/
						Tous	9	8,9
						BTP + véhicules légers	6	1,7
						Responsable	3	3,1
Tous	8	4,4						
Fondeur	7	2,3						
Fonderie	Aluminium	Fondeur	Maintenance four	1	/			
			Tous	21	4,1			
			Poche transfert – montage paroi	2	/			
			Poche coulée – montage paroi	2	/			
			Autres activités	17	2,8			
Bitumes et goudrons	Application de bitumes chauds sur routes	Travail en tunnel	Tous	17	3,5			
			Chef	2	/			
			Autres activités	15	2,7			
Production de produits carbonés	Production de cathodes	Cuisson	Tous	18	19,8			
			Fours 11, 12	7	2,9			
			Nettoyage	3	1,5			
			Opérateurs	1	/			
		Laboratoire	Chauffeur	1	/			
			Autres activités	6	8,5			
			Tous	7	5,2			
			Filage, malaxage	5	2,0			
Chimie, carottage	2	/						

BaP : benzo[a]pyrène, BTP : bâtiment travaux publics, GSD : écart-type géométrique, PL : poids-lourds, TP : travaux publics.  
En gras : les GSD du BaP qui sont  $\leq 3$  pour les groupes de niveau 4 ayant au moins 6 prélèvements.

La création du niveau 4 s'est basée sur l'utilisation de déterminants de l'exposition qui n'avaient pas été pris en compte avant.

La température et la composition du produit utilisé sont des déterminants connus [Burstyn 2002], qui ont servi à scinder l'activité de brasquage réalisée avec un grand joint, dans la production d'aluminium, car ces deux paramètres ont changé entre 2001 et 2008, puisqu'en 2008 des tests sur des pâtes de brasque différentes ont été réalisés. Ce test n'a en revanche pas été effectué sur la même activité réalisée avec un petit joint, ce qui explique que l'activité de brasquage avec un petit joint n'a pu être subdivisée.

La ventilation (générale ou à la source) est un facteur important [Cherrie 2007] qui a permis de découper quatre groupes de niveau 3 –le chargement de pâte des électrodes composites, le démontage



des plaques et/ou couronne et le démontage des résistors lors de la maintenance annuelle des fours dans la production de silicium, ainsi que la cuisson des cathodes dans la production de produits carbonés. Pour ces quatre activités, les fours utilisés se sont révélés être un facteur important du fait qu'ils ne sont pas munis des mêmes systèmes de ventilation.

Le fait de séparer les responsables/chefs de poste des autres opérateurs était utile et a permis de scinder les mécaniciens d'engins de travaux publics ainsi que les salariés appliquant du bitume chaud (> 150°C) sur route à l'intérieur de tunnel. Séparer les responsables des autres opérateurs apparaît plutôt logique puisque les chefs jonglent entre plusieurs postes à la fois alors que les opérateurs effectuent le(s) même(s) tâche(s). La trajectoire (nombre, durée et emplacement des tâches durant la journée de travail) apparaît comme un déterminant à prendre en compte.

La nature de l'activité est également un déterminant important qui a permis de subdiviser les autres groupes de niveau 3 (Tableau 21). Par exemple, l'intervention dans les fours de production de silicium réalisée par des maçons fumistes a pu être divisée en plusieurs sous-groupes dont l'exposition était très différente. En effet, l'activité de brasage expose les maçons à un aérosol bien plus important que pour des tâches de vidange ou de changement de couronne.

Pour les 16 groupes n'ayant pas pu être décrit plus précisément, faute d'informations additionnelles à disposition, il faudra retourner sur le terrain si possible. Toutefois, pour des raisons économiques et pratiques, ajouter des niveaux de description est difficile et il paraît complexe de recueillir tous les déterminants de l'exposition possible car d'un secteur industriel à un autre ces déterminants peuvent être très différents. Il est donc nécessaire de trouver le juste milieu entre les considérations pratiques et d'hygiène industriel pour savoir combien de niveaux de description choisir. De plus, lorsque les niveaux de concentration sont très faibles (< 10% de la VLEP-8h du BaP), l'intérêt de décrire plus précisément ces groupes paraît limité car les risques associés sont faibles voire très faibles. L'accent devra être placé en priorité sur les groupes d'exposition dont les concentrations sont proches ou au-dessus des valeurs limites.

Bien que l'approche semi-empirique utilisée permet d'avoir des données pertinentes et de qualité, elle est chronophage à mettre en place mais permet la construction d'un grand nombre de GHE même si tous les groupes d'exposition n'en sont pas.

#### 4. Expansion d'E-HAP

Du fait du coût et de la lourdeur de la mise en place et de la réalisation du mesurage atmosphérique, certains groupes de niveaux 1, 2 et 3 n'ont été investigués qu'avec de la surveillance biologique. Bien qu'E-HAP regroupe les principales sources d'HAP qui existe en France, E-HAP devra être étendue à d'autres régions françaises afin de combler les sources manquantes mais également pour compléter certains groupes déjà existants. Ainsi, de nouvelles campagnes de mesurages seraient nécessaires. Le Tableau 22 donne quelques pistes qui pourraient être potentiellement intéressantes d'explorer dans l'avenir pour compléter et enrichir E-HAP. Il pourrait également être intéressant de retourner dans des groupes où peu de données ont été récoltées et/ou seulement pendant une ou deux années comme pour le secteur des cokeries afin de permettre le suivi temporel des expositions. D'ailleurs, le secteur des cokeries n'ayant pas été codé en suivant l'approche de construction des GHE, il pourrait s'avérer intéressant de réorganiser ce secteur en lui appliquant cette méthode.

**Tableau 22 : Pistes de secteurs/sources à explorer pour compléter E-HAP**

Groupe de niveau 1 (secteur/source)	Groupe de niveau 2 (procédé/localisation/poste de travail) et groupe de niveau 3 (activité/tâche professionnelle)
Agriculture	Feux (écobuage, brûlage agricole comme les brûlages de déchets, les brûlages pour le débroussaillage), production de cannes à sucre
Combustion	Pompiers, artificiers, souffleurs de verre, tôlier, chaudronnier, soudeurs, oxycoupeurs, fabrication d'alcool
Chantiers navals	Avions, hélicoptères, métros, cyclistes et motocyclistes (fast food), trains, construction
Emissions de moteurs	Fabrication, vulcanisation, banc d'essai/usure
Pneus	Fonderie (fonte, cuivre, silicium, autres métaux/alliages), sidérurgie
Métallurgie	
Fabrication de disques de carbone	
Four de cémentation	Cuisson fast food
Utilisation d'huiles	Carrière, mine, tunnel
Milieux fermés	Imprimerie, imprimante 3D
Encre	Houille, lignite, tourbe
Industrie extractive	Formulations, utilisation de caoutchouc et de noir de carbone
Industrie pharmaceutique	
Industrie du tissage	
Papeterie	Fumage d'aliments
Gazon synthétique	
Aérospatial	
Industrie micro-électronique	
Gazéification du charbon	
Raffineries du pétrole	
Production de matériaux ignifugés	
Boucheries, abattoirs	

Les tâches réalisées dans ce chapitre ont incité à plusieurs travaux complémentaires :

- 1) Une approche générale pour construire une base de données (Annexe 1).
- 2) Des fiches descriptives permettant la collecte de tous les déterminants de l'exposition, d'avoir une image précise et complète de chaque industrie, et d'étendre et d'améliorer l'utilisation de la base E-HAP. Ces fiches ont été rédigées dans le cadre d'un master 2 [Garcia 2016] encadré par A. Maître, DJ Bicout et moi-même.
- 3) Un nouveau système de codage de l'exposition, le code MASC, qui améliore la correspondance d'E-HAP avec les codes standardisés [Garcia 2016].

Les groupes d'exposition étant bien définis, il est nécessaire de décrire précisément les expositions (contenu d'E-HAP). Ce sera l'objet du prochain chapitre.



### *Résumé*

La base Exporisq-HAP (E-HAP) a été développée par l'équipe EPSP à partir d'un réseau régional de services de santé au travail et d'experts toxicologues en suivant une approche « bottom-up » s'appuyant sur des données de terrain. Le management de la base repose sur les mêmes personnes (depuis sa création), lesquelles appliquent une méthodologie rigoureuse et mettent en œuvre des stratégies et des méthodes de prélèvements et d'analyses robustes. Sa viabilité est assurée par un soutien financier institutionnel (ANSES) et par l'intérêt des entreprises et des services de santé au travail qui y participent.

E-HAP est une base pérenne qui constitue une source d'informations en matière d'exposition professionnelle aux HAP en France. En 2015, la base contenait 1729 prélèvements atmosphériques de 17 HAP, réalisés depuis 1995 sur 981 salariés travaillant dans 129 entreprises situées dans 16 régions françaises. Près de 40 variables explicatives ont été collectées pour chaque prélèvement (e.g., existence et type des équipements de protection collective). La grande majorité des prélèvements sont individuels, non basés sur les pires scénarii d'exposition ou à vocation réglementaire, et ainsi représentatifs des expositions mesurées.

Le codage des activités professionnelles d'E-HAP est unique et permet de coder l'exposition de manière précise. Ainsi, le contexte professionnel est organisé selon trois niveaux imbriqués de description croissante : niveau 1 (secteur industriel/source), niveau 2 (procédé/localisation/poste de travail) et niveau 3 (activité/tâche professionnelle) ; avec un total de 9 groupes de niveau 1 (production d'aluminium, de silicium, de produits carbonés, cokeries, fonderies, combustion, émissions moteurs, huiles, bitumes), 35 de niveau 2 et 49 de niveau 3.

Bien que l'approche semi-empirique utilisée permette d'avoir des données pertinentes et de qualité, elle est chronophage à mettre en place et ne garantit pas la construction de groupe homogène d'exposition (GHE) dans 100% des cas. Le nombre de GHE dépend des objectifs de l'étude et de l'HAP étudié : en utilisant le BaP (HAP le plus dangereux), 0% des secteurs, 31% des postes de travail et 39% des activités professionnelles (niveau 3) correspondent à des GHE alors que 13% des secteurs, 55% des postes de travail et 68% des activités sont des GHE avec le Naph (HAP le plus mesuré en environnement). Parmi les groupes non GHE pour le BaP, 40% ont des concentrations très faibles (< 10% VLEP-8h). L'ajout d'un quatrième niveau de description permet d'augmenter le pourcentage de GHE, avec un passage de 39 à 87% pour le BaP et de 68 à 88% pour le Naph.

Au total, E-HAP regroupe les principales sources d'HAP qui existe en France mais elle pourrait être étendue à d'autres régions pour combler les sources manquantes telles que les chantiers navals ou les industries extractives. Le codage des activités développé au sein de cette base n'étant pas standardisé, il serait utile d'ajouter des codes de thésaurus standardisés (e.g., NAF, CITP) –bien qu'ils soient peu adaptés pour coder l'exposition. Cela permettra le croisement des données d'E-HAP avec celles d'autres bases de données d'exposition ou d'effet. Enfin, le recueil d'informations supplémentaires pourrait permettre d'améliorer encore le nombre de GHE, même si cela est complexe et que l'intérêt paraît limité pour les groupes d'exposition où les concentrations sont très faibles (< 10% VLEP-8h). La priorité devra être donnée aux groupes d'exposition où les concentrations sont élevées.



## Chapitre V – Description du paysage industriel français

### 1. Description du contenu d'E-HAP

Le Tableau 23 résume les principales caractéristiques du contenu de la base E-HAP. La base contient actuellement un total de 1729 prélèvements collectés dans 129 entreprises depuis 1995, et dont 85% des prélèvements ont été collectés entre 2005 et 2014. Environ 78% des mesurages ont été réalisés dans des entreprises situées dans la région Auvergne-Rhône-Alpes (anciennement Rhône-Alpes). La majorité des 981 salariés ayant participé étaient des hommes âgés en moyenne de 41 ans et dont 36% d'entre eux étaient des fumeurs. Seulement 36% des salariés utilisaient des EPC (telle que la ventilation) alors que 65% portaient des gants de protection et 45% des masques respiratoires.

Les prélèvements individuels étant les plus représentatifs de l'exposition réelle des travailleurs [Cherrie 2003], la méthode de référence en hygiène industrielle et les seuls pouvant être comparés à une valeur limite, ils ont été préférés aux mesurages d'ambiance, ce qui explique pourquoi E-HAP contient 93% de prélèvements individuels ( $n = 1614$ ). Parmi ces mesurages individuels, la grande majorité (86%,  $n = 1388$ ) a été réalisée sur de longue durée (PLD) afin d'estimer les risques de survenue d'effets chroniques, effets les plus préoccupants pour les HAP. Les prélèvements de courte durée (PCD,  $\leq 2$  heures) ont quant à eux été réalisés pour étudier les tâches les plus polluantes, identifier les pics d'exposition et caractériser au mieux les sources d'exposition. Environ 10% de toutes les mesures contenues dans E-HAP étaient inférieures aux limites de quantification (LQ).

La **limite de quantification** est la concentration minimale d'un composé à analyser dans un échantillon qui puisse être quantifiée avec une précision et une exactitude acceptables dans des conditions expérimentales indiquées. A ne pas confondre avec la **limite de détection** (LD) qui est la concentration minimale d'un analyte qui peut être distinguée du bruit de fond.

Le volume de prélèvement était manquant pour douze prélèvements alors que la durée de prélèvements était absente pour 83 prélèvements, dont 93% avaient été réalisés entre 1995 et 1999 ( $n = 77$ ).

La mesure de plusieurs congénères d'HAP a toujours été préférée à la mesure de substituts telle que le brai de houille [Lavoue 2013, Lee 2015] afin d'être le plus précis possible et proche de la composition réelle des mélanges d'HAP.

Les prélèvements ont été collectés pendant plus de trois années dans tous les groupes de niveau 1 à l'exception des cokeries (une seule fois en 2009). Tous les groupes de niveaux 1 étaient représentés par un total de 47 groupes de niveau 2 et 124 groupes de niveau 3. Chaque groupe de niveau 3 était en moyenne constitué de 8 prélèvements.

Dans la suite, seuls les groupes d'exposition ayant au moins six prélèvements ont été investigués. Neuf d'entre eux correspondaient à des groupes de niveau 1 (secteur/source), 35 à des groupes de niveau 2 (procédé/localisation/poste de travail) et 49 à des groupes de niveau 3 (activités/tâches). Ces différents groupes d'exposition constituaient le paysage industriel français aux HAP contenu dans la base E-HAP.

Tableau 23 : Principales caractéristiques du contenu de la base E-HAP

Nombre d'entreprises		129				
Nombre de salariés		981				
Nombre de prélèvements		1729				
Sexe (homme/femme) (% de prélèvements)		88		/ 2		
Age moyen des salariés : moyenne [min ; max]		41 [16 ; 65]				
Période de mesurage (% de prélèvements)		1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2014	
		5	10	57	28	
Saison lors du mesurage (% de prélèvements)		Hiver	Printemps	Été	Automne	
		16	33	16	35	
Groupe de niveau 1	Nombre de :	Entreprises	Groupes de niveau 2	Groupes de niveau 3	Salariés	Prélèvements
• Cokerie		4	8	7	45	88
• Produits carbonés		2	2	14	82	117
• Production d'aluminium		5	6	19	73	140
• Production de silicium		9	6	24	248	617
• Huiles		16	9	16	89	112
• Emissions moteurs		59	10	43	362	364
• Combustion		8	10	11	49	55
• Fonderie		5	2	9	39	50
• Bitumes		18	6	18	74	100
Présence d'EPC ? (oui/non/inconnu) (% de prélèvements)		36		25		39
Composés chimiques (% de prélèvements)						
• HAP particulaires : BaA + BaP + BbF + BkF + Chr + DahA + BghiP + FluaP + PyrP						99
• HAP gazeux : Acen + Ant + FluaG + Fluo + Naph + Phe + PyrG						94
Stratégie de prélèvements (% de prélèvements)						
• Mesurage individuel/ambiance		93		/ 7		
• Durée (≤ 120 minutes / > 120 minutes)		14		/ 86		

Acen : acénaphthène, Ant : anthracène, BaA : benzo[a]anthracène, BaP : benzo[a]pyrène, BbF : benzo[b]fluoranthène, BghiP : benzo[ghi]pérylène, BkF : benzo[k]fluoranthène, Chr : chrysène, DahA : dibenzo[a,h]anthracène, EPC : équipement de protection collective, FluaG : fluoranthène gazeux, FluaP : fluoranthène particulaire, Fluo : fluorène, max : maximum, min : minimum, Naph : Naphtalène, Phe : phénanthrène, prélèvements : prélèvement ; PyrG : pyrène gazeux, PyrP : pyrène particulaire.

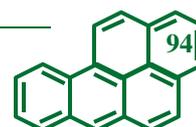
## 2. Description des niveaux d'exposition d'E-HAP

Connaître les niveaux d'exposition des mélanges est essentiel pour le médecin du travail, pour les hygiénistes, les responsables, les autorités... car en fonction des résultats, les moyens de prévention (collective et individuelle), le procédé, la surveillance médicale et la réglementation peuvent être modifiés afin d'améliorer la prévention des pathologies professionnelles.

Les concentrations des HAP<sub>G</sub> étaient toujours plus élevées que celles des HAP<sub>P</sub>, ce qui va dans le même sens qu'une autre étude [Chen 2008]. En effet, elles étaient de 3 (pour les cokeries) à 291 fois plus grandes (pour les bitumes). Ceci peut expliquer pourquoi les métabolites urinaires des HAP gazeux sont plus souvent utilisés dans la surveillance biologique, et le fait que les concentrations d'HAP<sub>P</sub> étaient plus souvent inférieures à la LQ que les HAP<sub>G</sub>.

En ce qui concerne les HAP individuels, quel que soit le HAP, une variabilité intergroupe de niveau 1 a pu être observée. Les cokeries étaient le groupe disposant des concentrations de loin les plus élevées, et ce quel que soit le HAP considéré. Les concentrations les plus élevées ont toujours été retrouvées dans les groupes de niveau 1 utilisant des produits dérivés de houille, à savoir les cokeries, la production d'aluminium, la production de silicium, la production de produits carbonés et dans une moindre mesure les fonderies. Par exemple, pour le BaP, les concentrations les plus importantes se situaient au niveau des cokeries (GM = 932 ng/m<sup>3</sup>) suivi par la production de silicium (GM = 184 ng/m<sup>3</sup>), la production de produits carbonés (GM = 67 ng/m<sup>3</sup>), la production d'aluminium (GM = 55 ng/m<sup>3</sup>) et les fonderies (GM = 5 ng/m<sup>3</sup>). En revanche, les concentrations les plus faibles ont toujours été retrouvées dans les groupes de niveau 1 utilisant des produits dérivés du pétrole, c'est-à-dire la combustion, les émissions moteurs, les huiles et les bitumes. Parmi eux, les concentrations les plus élevées ont été observées pour la combustion (GM = 4 ng/m<sup>3</sup>), suivi des huiles (GM = 0,9 ng/m<sup>3</sup>), des émissions moteurs (GM = 0,7 ng/m<sup>3</sup>) et des bitumes (GM = 0,3 ng/m<sup>3</sup>).

Une variabilité intra-groupe de niveau 1 a également pu être constatée ce qui s'expliquait par la nature variée des groupes de niveaux 2 et 3 qui composaient un groupe de niveau 1. Par exemple pour les



fonderies, les concentrations de BaP retrouvées dans les aciéries ( $GM = 11 \text{ ng/m}^3$ ) étaient 18 fois supérieures à celles des fonderies d'aluminium ( $GM = 0,6 \text{ ng/m}^3$ ). Pour illustrer encore plus cette observation, le ratio de la plus faible GM de BaP par la GM de BaP la plus élevée retrouvée dans des groupes de niveau 3 (activités/tâches) au sein d'un groupe de niveau 1 a été faite. Il a été observé que les groupes de niveau 1 les moins hétérogènes étaient les cokeries (ratio de 4), les bitumes (ratio de 6) et la production d'aluminium (ratio de 9) alors que les groupes de niveau 1 les plus hétérogènes étaient les huiles (ratio de 18), la production de produits carbonés (ratio 19), la combustion (ratio de 23), les fonderies (ratio de 48), les émissions moteurs (ratio de 63) mais surtout la production de silicium où le ratio atteignait 172. Cette variabilité intra-groupe n'est pas surprenante pour les groupes de niveau 1 correspondant à des sources (combustion, huiles, émissions de moteur) car ils sont constitués de groupes de niveaux 2 et 3 de nature très variée du fait qu'ils peuvent être rencontrés dans divers environnements.

Les concentrations mesurées pour les PCD étaient plus élevées que celles des PLD, ce qui s'explique par le fait que les PCD sont utilisés pour investiguer les pics d'exposition. A titre d'illustration, pour la production de silicium, les concentrations de BaP étaient trois fois plus élevées pour les PCD ( $GM = 600 \text{ ng/m}^3$ ) que pour les PLD ( $GM = 184 \text{ ng/m}^3$ ).

Les concentrations trouvées avec les mesurages d'ambiance (MA) étaient très différentes de celles obtenues avec les prélèvements individuels. En effet, les concentrations de BaP mesurées avec les MA étaient 2,3 fois plus faibles que celles mesurées avec les PLD :  $GM = 82 \text{ ng/m}^3$  vs  $GM = 184 \text{ ng/m}^3$  pour la production de silicium, et  $GM = 0,4 \text{ ng/m}^3$  vs  $GM = 0,9 \text{ ng/m}^3$  pour les huiles. Ceci renforce le fait que les mesurages d'ambiance soient moins représentatifs de l'exposition réelle des travailleurs [Cherrie 2003] et montre que leur utilisation pourrait entraîner une mauvaise estimation de l'exposition et donc des risques.

Les niveaux de BaP représentaient 60 à 80% des concentrations du BaPteq6 à l'exception de deux groupes d'exposition –les maçons fumistes opérant sur les fours de production d'aluminium et l'activité de coulée dans les fonderies d'aluminium – pour lesquels ce pourcentage était plus faible (54%) et de plusieurs groupes d'exposition des huiles et émissions moteurs pour lesquels ils étaient compris entre 85 et 90%. En revanche, les niveaux de BaP représentaient de 16 à 35% des concentrations de la somme des HAP cancérigènes ( $\sum HAP_C$ ).

La description précise des expositions, dépeignant le paysage industriel français aux HAP (contenu d'E-HAP), en termes de niveaux de concentration a fait l'objet d'une publication (article 2) qui devrait être prochainement soumise à Occupational and Environmental Medicine.

### 2.1 Article 2 : Exporisq-HAP database: Overview of occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons mixtures in French industry, 1995-2014

#### Exporisq-HAP database: Overview of occupational exposures to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons mixtures in French industry, 1995-2014

Anne Maître<sup>a,b,\*</sup>, Pascal Petit<sup>a</sup>, Marie Marques<sup>b</sup>, Claire Hervé<sup>b</sup>, Sarah Montlevier<sup>b</sup>, Renaud Persoons<sup>a,b</sup>, Dominique J. Bicout<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Univ. Grenoble Alpes, TIMC-IMAG, EPSP team (Environment and Health Prediction of Populations), F-38000 Grenoble, France

<sup>b</sup> Grenoble Alpes teaching Hospital, Occupational and Environmental Toxicology Laboratory, Biochemistry Toxicology and Pharmacology Department, Biology and Pathology Institute, F-38000 Grenoble, France

<sup>c</sup> VetAgro Sup, Biomathematics and Epidemiology Unit, Veterinary Campus of Lyon, F-69280 Marcy l'Etoile, France

\*Correspondence to: Pr Anne Maître, Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 CNRS - UJF), équipe EPSP, UFR de Médecine de Grenoble, Domaine de La Merci, 38706 La Tronche Cedex, France. Tel.: + 33 (0)4 76 63 75 03, email address: [anne.maitre@ujf-grenoble.fr](mailto:anne.maitre@ujf-grenoble.fr).

*Keywords:* airborne monitoring, occupational exposure, PAH



### What this paper adds

- Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) are one of the main families of occupational carcinogens which are emitted in complex mixtures of gas and particles in different occupational settings.
- In France there is a lack of occupational exposure data regarding PAHs mixtures.
- PAHs mixtures composition and levels should be characterized more accurately, focusing on occupational activities performed by workers instead of the sector in its whole.
- There were numerous occupational activities that did not comply with the French occupational exposure limit to the benzo[a]pyrene with mean levels that could reach up to 23 times higher than this limit.
- The Exporisq-HAP database gives a full picture of the occupational exposure concentrations to PAHs in France by describing the industrial landscape in 16 dimensions that can be observed on 3 different hierarchical levels.

### Abbreviations

Acen, acenaphthene; AM, Area Monitoring; Ant, Anthracene; BaA, Benzo(a)Anthracene; BaP, Benzo(a)Pyrene; BaP<sub>eq</sub>, BaP equivalent toxic; BaP<sub>R</sub>, ratio of the BaP on the BaP<sub>eq</sub>; BbF, Benzo(b)Fluoranthene; BkF, Benzo(k)Fluoranthene; BeP, Benzo(e)Pyrene; BghiP, Benzo(ghi)perylene; BjF, Benzo(j)Fluoranthene; Chr, Chrysene; DahA, Dibenzo(a,h)Anthracene; E-HAP, Exporisq-HAP database; EU, European Union; FluaG, gaseous Fluoranthene; FluaP, particulate Fluoranthene; Fluo, Fluorene; GM, Geometric Mean; IP, Ideno(1,2,3-cd)Pyrene; LOQ, Limit of quantification; LTP, Long-term personal sampling; Naph, Naphthalene; PAH, Polycyclic Aromatic Hydrocarbons; PAH<sub>c</sub>, Carcinogenic PAH, PAH<sub>t</sub>, Total PAH; Phe, phenanthrene; PPE, Personal Protective Equipment; PTE, probability to exceed; PyrG, gaseous pyrene; PyrP, Particulate Pyrene; PyrT, Total Pyrene; SEG, Similarly Exposed Group; STP, Short-term personal sampling; TEF, Toxic Equivalent Factor; TLV-TWA, Threshold Limit Value-Time Weighted Average.

### ABSTRACT

**Objectives:** To give a full picture of the occupational exposure levels to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in terms of exposure groups and to describe this industrial landscape in 16 dimensions (PAHs).

**Methods:** Results from 1643 airborne samples of 14 gaseous and particulate PAHs implemented into the Exporisq HAP database were used to describe PAHs exposure levels. The industrial landscape was represented and accurately described in terms of concentrations levels among industries. Estimation of the compliance of the benzo[a]pyrene (BaP) levels with the French recommended value for long-term exposure was performed.

**Results:** PAHs levels and chemical composition of PAHs mixtures were highly variable between and within the nine studied sectors. Highest levels were found in industries using products derived from coal where BaP geometric mean levels reached up to 23 times higher than the French recommended value of 150ng/m<sup>3</sup>. Thirty-one occupational activities studied exceeded the exposure limit and represented a potential threat for the workers' health. This was especially true for the aluminum, silicon, and coke production, carbon products manufacturing and steel foundries. Efforts to reduce exposures remain necessary.

**Conclusions:** PAHs levels and mixtures composition should be characterized more accurately, focusing on occupational activities performed by the workers instead of the sector in its whole. Our results are original and important for risk assessment as well as medical and epidemiological surveillance of the exposed workers.

### 1. INTRODUCTION

Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) are a category of organic compounds made up of hundredth molecules that are ubiquitously found in the environment but above all in working environments where concentrations can be elevated. For instance, PAHs can be encountered in many industrial sectors – such as metalworking industry or road paving,[1-6] – and around 1.6 million workers are currently exposed in France.[7]

PAHs are emitted in complex mixtures of gas and particles, originating from the incomplete combustion of organic matter or the distillation of coal and petroleum.[8, 9] Numerous PAHs sources generate different kind of mixtures, with diverse concentrations and chemical compositions. Workers can be exposed through inhalation which is the main uptake route, but also by skin absorption.[9]

Occupational exposures to PAHs are associated with bladder, skin and lung cancers excess risks.[10-12] In France, PAHs are listed as the number two priority carcinogens family, just behind asbestos. Gaseous PAHs tend to be less toxic than particulate PAHs which are ranked as possible or probable human carcinogens and only the benzo[a]pyrene (BaP) is classified as a proven human carcinogen.[13] Thus, the French general work management set a recommended value, for long term BaP exposure, at 150ng/m<sup>3</sup>.

PAHs mixtures composition and toxicity varies from one another because of the multitude of emission sources.[8] Spatial and temporal traceability of PAHs exposure is thus essential for assessing sanitary health risk resulting from these chemicals.[14] Many studies have investigated PAHs exposure, but most of the time by focusing only on one industrial sector or on one environmental factor.[15-17] In France, there is a lack of occupational exposure data regarding PAHs mixtures. To face this issue the Exporisq-HAP database (E-HAP) was created in 1995.[18] E-HAP gathers atmospheric measurements that were performed on workers during different occupational activities (tasks) within main industrial sectors.

The goals of this paper were to give a full picture of the occupational exposure levels to airborne PAHs in France using E-HAP and to assess the compliance of occupational activities with the BaP exposure limit.



## 2. MATERIALS AND METHODS

### 2.1 E-HAP content

E-HAP gathered exposure data of atmospheric PAHs carried out in several French industrial sectors and resulting from the following emission sources (that are related to a process or the use of compounds containing PAHs): aluminum, coke and silicon production, carbon products manufacturing, foundry, engine emission, combustion, oils, bitumen. The industrial landscape contained in E-HAP is organized into three imbricated hierarchical levels of increasing description. Groups from level 1 of description (L1Gs), usually referring to products/raw materials characteristics, were made up of subgroups (L2Gs). L2Gs usually corresponded to exposure source characteristics (locations and/or operations with different emission sources) and were split into L3Gs that referred to a task or a series of tasks that seemed to be the most homogeneous during the work study.[18] Airborne measurements were performed most of the time with personal samplings (PS) and to a lesser extent with area monitoring (AM). Durations of PS were either short (STP) ( $\leq 120$  minutes), to characterize exposure peaks, or long (LTP) ( $> 120$  minutes), to assess long-term exposure.

### 2.2 Analysis

#### 2.2.1 Exposure levels

Atmospheric PAHs samples and analysis were carried out according to the AFNOR NF X 43–294 standard.[19] Particulate PAHs (PAH<sub>P</sub>) were trapped using a 37 millimeter diameter Teflon filter (VWR®) placed into an opaque polypropylene cassette connected in series to an Amberlite XAD2 cartridge (Supelco® Orbo 43). This cartridge was used to trap gaseous PAHs (PAH<sub>G</sub>). This system was connected to a pump regulated to a flow rate of 0.5 to 1 L/min. Flow rates were checked both at the start and at the end of the sampling to check the stability of air flows. If there was  $> 5\%$  air flow variation during the sampling, the sample was excluded. Samples were transported to the laboratory and stored at  $-20^{\circ}\text{C}$  in the dark prior to analysis. PAHs adsorbed into the XAD2 cartridge were extracted by elution using 2 mL of acetonitrile. 10mL of dichloromethane were added to each Teflon filter, then placed for 120 min into an ultrasonic extractor, put into a rotary evaporator at  $30^{\circ}\text{C}$ . 1 ml of acetonitrile was added to the dry residue resulting from the evaporation. Ultimately, PAH<sub>G</sub> and PAH<sub>P</sub> were analyzed using a HPLC Alliance 2695 model coupled with a fluorescence detector 2475 Multi  $\lambda$  from Waters®. Separation by chromatography was performed by injecting 30  $\mu\text{L}$  on a C18-PAH column (Waters® PAH C18 3x250mm, particle size: 5  $\mu\text{m}$ ) with an acetonitrile/water gradient, and a column oven temperature set to  $32^{\circ}\text{C}$ . Limits of quantification (LOQs) ranged from 0.05 to 0.2 ng/filter and from 0.05 to 0.3 ng/tube for PAH<sub>P</sub> and PAH<sub>G</sub> respectively. The LOQ was defined as the minimal concentration –of a compound to analyze in a sample – that can be quantified with acceptable precision and accuracy in indicated experimental conditions. Fourteen PAHs were included in this study: BaP, benzo[a]anthracene (BaA), benzo[b]fluoranthene (BbF), benzo[k]fluoranthene (BkF), chrysene (Chr), dibenzo[a,h]anthracene (DahA), fluoranthene (FluaP and FluaG for the particulate and gaseous form, respectively), benzo[ghi]perylene (BghiP), pyrene (PyrP and PyrG for both particulate and gaseous form, respectively), naphthalene (Naph), anthracene (Ant), acenaphthene (Acen), phenanthrene (Phe) and fluorene (Fluo).

Exposure groups (L1Gs, L2Gs, L3Gs) gathering at least six samplings without any missing data were included. A missing data was defined as a sampling for which the sampling volume and/or duration were missing. Samplings with duration  $< 10$  minutes or  $> 520$  minutes were excluded. Values below the LOQ were replaced by the LOQ/2 because they accounted for less than 10 % of the overall measurements.

BaP levels were calculated as well as those of Naph, total pyrene (PyrT), BaP equivalent toxic (BaPeq), sums of the carcinogenic PAHs (PAH<sub>C</sub>), of the gaseous PAHs (PAH<sub>G</sub>), of the particulate PAHs (PAH<sub>P</sub>) and of all PAHs (PAH<sub>tot</sub>) and the ratios BaP/ PAH<sub>C</sub> and BaP/BaPeq.

PAH<sub>P</sub> was the sum of BaP, DahA, BaA, BbF, BkF, Chr, PyrP, BghiP and FluaP. PAH<sub>G</sub> corresponded to the sum of Naph, PyrG, Flua, Ant, Phe, Acen and Fluo. PyrT referred to the sum of PyrP and PyrG, and PAH<sub>T</sub> to those of PAH<sub>P</sub> and PAH<sub>G</sub>.

PAHs toxic equivalent factors (TEFs) for all probable and proven human carcinogenic PAHs, for lung cancer only, were used to determine the BaPeq (in  $\text{ng}/\text{m}^3$ ) for long term exposure as described below (using French INERIS Toxicity Equivalent Factors, TEF):[20]

**Eq.1:**

$$BaPeq_6 = \sum_i C_i \times TEF_i = [BaP] + [DahA] + 0.1 \times ([BaA] + [BbF] + [BkF]) + 0.01 \times [Chr] \quad (1)$$

PAH<sub>C</sub> corresponded to the sum of the concentrations of the PAHs used in Eq.1.

Levels were expressed as geometric mean (GM) and geometric standard deviation (GSD) as distributions were log-normally distributed. The PAH level variability within and between L1Gs was studied and analysis of variance using Kruskal-Wallis test were performed.

#### 2.2.2 Compliance with the exposure limit

BaP and BaPeq concentrations resulting from long term sampling were used to assess the compliance with the French BaP recommended value. This evaluation was performed using the recommendations of the Appendix D of the standard CEN 689 in situation where at least 6 samplings are available.[21] Briefly, if the probability to exceed (PTE) the TLV-TWA (Threshold Limit Value – Time Weighed Average) was  $\leq 0.1\%$  (corresponding to the 99.9<sup>th</sup> percentile of the BaP distribution), the conclusion was a non-exceedance of the TLV-TWA. On the other hand, if PTE was  $> 5\%$  (corresponding to the 95<sup>th</sup> percentile of the BaP distribution), the conclusion was an exceedance of the TLV-TWA. For the last scenario (PTE is  $> 0.1\%$  and  $\leq 5\%$ ), it was impossible to conclude.

Data were analyzed using R 3.1.0©, MS Excel® 2010 and IBM SPSS 22.0© for Windows 7©.



### 3. RESULTS

Nine L1Gs, 36 L2Gs and 66 L3Gs represented by 1500 samplings were included in the analysis. Measurements below the LOQ accounted for around 2% for the silicon, aluminum and the carbon products manufacturing, for 6% for the coke production, for 10% for the foundry, for 15% for the combustion and for around 25% for the remaining L1Gs (engine emissions, oils, bitumen). 26% of these measurements were for gaseous PAHs.

#### 3.1 Chemical composition of PAHs mixtures

Regardless of the L1G, the particulate phase was the less abundant phase. PAH<sub>P</sub> accounted for less than 35% of the PAH<sub>tot</sub> for all L3Gs with the exception of the paste loading (71% for STP and 46% for LTP) and casing welding (64% for STP and 50% for LTP) activities of the silicon composite electrodes and of the baking of cathodes in the carbon products manufacturing (41%).

PyrP was always more abundant than PyrG in all L1Gs with a proportion ranging from 56% in the lubricating oils L1G to 89% for the combustion, with the exception of the bitumen where PyrP only represented 15%. The most abundant PAH<sub>G</sub> was usually Naph, ranging from 74% to 86% for bitumen, lubricating oils, coke production, combustion and engines emission L1Gs. This percentage was around 45% in foundry, aluminum and silicon production and around 30% in carbon products manufacturing. Regardless of the PAH considered, Kruskal-Wallis tests showed significant differences between and within L1Gs (a significance level of 0.05 was considered).

#### 3.2 PAHs exposure levels

##### 3.2.1 Between L1Gs

PAHs concentration levels were highly variable between L1Gs. Fig.1 gives an illustration of these variabilities (using the geometric mean) where the industrial landscape is described by 16 dimensions (PAHs) and represented with a panoramic view (Fig.1A), an aerial view (Fig.1B) and a boxplot focusing on BaP concentrations (Fig.1C). Colors on Fig.1A and Fig.1B indicate the order of magnitude of the concentrations of each PAH. Regardless of the PAH considered, highest levels were found in L1Gs using products derived from coal (aluminum, silicon, coke production, carbon products manufacturing and foundry) while lowest levels were observed in L1Gs using products derived from petroleum (lubricating oils, engine emissions, combustion, bitumen). Regardless of the PAH considered, Kruskal-Wallis tests showed significant differences between STP, LTP and AM (a significance level of 0.05 was considered). Also, concentrations measured for STP were always higher than those observed for LTP.

Fig.1 here.

##### 3.2.2 Within L1Gs

Fig.2 sums up the PAHs concentrations between and within L1Gs. This figure is organized as a 3x3 matrix with the three hierarchical levels of descriptions (L1G, L2G and L3G) in rows and three classes of homogeneity in columns. These classes of homogeneity were based on the BaP geometric standard deviation (GSD). The high homogeneity class referred to level groups (1, 2 and 3) that can be considered as similar exposure groups (BaP GSD $\leq$ 3), while the medium class corresponded to groups with a 3<BaP GSD $\leq$ 6, and the low homogeneity class of groups with a BaP GSD>6. Colors on Fig.2 indicate the order of magnitude of the concentrations of each PAH.

PAHs concentrations were found highly variable within L1Gs, L2Gs and between L3Gs of the same L2G. Regarding Naph and PAH<sub>G</sub>, highest levels (GM of 16788 ng/m<sup>3</sup> and 20414 ng/m<sup>3</sup>, respectively) were found for coke production (Fig.1) with slight variations between groups (3-fold). Levels found in the aluminum L1G (GM of 5862 and 13827 ng/m<sup>3</sup>, respectively) were higher than those found in the silicon production (GM of 3459 and 7382 ng/m<sup>3</sup>, respectively) but variations were clearly lower. Indeed, while Naph levels ranged from a factor 1 to 80 in the aluminum L1G (813 ng/m<sup>3</sup> for the heat attendant mason to 63880 ng/m<sup>3</sup> for the big seal ramming), they ranged from a factor 1 to 791 in the silicon (729 ng/m<sup>3</sup> for the manufacture post chief to 576587 ng/m<sup>3</sup> in the fluke damage activity of the annual furnace maintenance). In the other L1Gs, levels were lower (GM of < 1400 ng/m<sup>3</sup> and 1800 ng/m<sup>3</sup>, respectively) but also variable within groups (20 to 30-fold), with the exception of the lubricating oils L1G.

Highest PAH<sub>P</sub> levels were found in coke, silicon, carbon products manufacturing and aluminum, and median BaP levels ranged from a factor 1 to 10000 between bitumen L1G (lowest exposures) and coke production (highest exposures). Indeed, highest levels of PyrT, BaP, PAH<sub>c</sub> and PAH<sub>P</sub> (LTP) were found in the coke production (GM of 889, 932, 4479 and 7072 ng/m<sup>3</sup>, respectively), with variations between L2Gs or L3Gs ranging from 2.5-fold for BaP levels to a 4-fold for PAH<sub>P</sub> or PAH<sub>c</sub> levels. The second L1G with highest levels was the silicon production (GM of 372, 184, 902 and 1894 ng/m<sup>3</sup>, respectively). However within this group, variations between L2Gs or L3Gs were substantial. Whilst levels were low for cast activities (GM of 57, 23, 103 and 242 ng/m<sup>3</sup>, respectively), exposures were around 200 times higher for heats attendant mason intervening in furnace (GM of 11985, 3448, 21703 and 51346 ng/m<sup>3</sup>, respectively). Levels found in the aluminum L1G (GM of 115, 55, 296 and 592 ng/m<sup>3</sup>, respectively) were generally similar to those of the carbon products manufacturing (GM of 112, 67, 358 and 649 ng/m<sup>3</sup>, respectively). Inter-group variations did not exceed 9-fold in the aluminum production and 20-fold in the carbon products manufacturing. Lower levels were found for foundries (GM of 31, 4.6, 26 and 114 ng/m<sup>3</sup>, respectively) and combustion (GM of 12, 4.2, 20 and 52 ng/m<sup>3</sup>, respectively). Finally, lowest levels (GM of <8, <1, <4 and <12 ng/m<sup>3</sup>, respectively) were observed in the other L1Gs (engines emission, lubricating oils and bitumen).

Fig.2 here.

### 3.3 BaP exposure levels

Highest BaP levels were observed for exposure groups using products derived from coal while lowest were found in sectors using products derived from petroleum. BaP levels were highly variable between and within groups. Fig.3 gives an illustration of these variabilities by representing the BaP concentrations distributions (boxplot) of all L1Gs using products derived from coal.

In the silicon production, highest BaP levels were measured during annual interventions in furnaces (geometric mean (GM) = 868 ng/m<sup>3</sup>), and in particular for the heats attendant mason (GM = 3448 ng/m<sup>3</sup>) and plate and/or ring dismantling (GM = 2480 ng/m<sup>3</sup>). Activities near the composite electrodes (loading, nipple and welding) (GM = 732 ng/m<sup>3</sup>) were 6 times higher than those near the Söderberg electrodes (GM = 131 ng/m<sup>3</sup>). The duration of these activities ranged from 20 minutes to 2 hours depending on the number of electrodes to supply. When STP samples were collected during these L3Gs, levels were always higher than those resulting from LTP (which were higher than AM levels). Lowest levels were found for the caster and raw material loading in the furnace (GM = 20-27 ng/m<sup>3</sup>).

Highest BaP levels in the aluminum production were measured during maintenance interventions, and in particular for the electrical maintenance (GM = 207 ng/m<sup>3</sup>), followed by activities on the paste tower (GM = 74 ng/m<sup>3</sup>). Lowest levels were observed for furnace activities (GM = 24 ng/m<sup>3</sup>). BaP levels of ramming activities were 1.5 lower when the ramming was performed with only small seal than with only big seal and 3.4 times lower than when using both seals.

Aluminum foundry workers were exposed to lower BaP levels (GM = 0.58 ng/m<sup>3</sup>) than in steel foundry (GM = 11 ng/m<sup>3</sup>), where highest levels were measured for L3Gs near the fusion furnace (GM = 22 ng/m<sup>3</sup>).

In carbon products manufacturing, highest levels were found for cathodes extruding (GM = 161 ng/m<sup>3</sup>) which were 3 times higher than those measured for cathodes baking and for laboratory analysis, and 20 times higher than the ones of cathodes graphitization.

In the coke production, highest BaP levels (LTP) were observed for the heats attendant mason (GM = 1544 ng/m<sup>3</sup>), batteries cleaning (GM = 1035 ng/m<sup>3</sup>) and coke pusher (GM = 872 ng/m<sup>3</sup>). On the other hand, lowest BaP levels were found for door settings, watchman and coke withdrawn activities (GM = 412; 466; 531 ng/m<sup>3</sup> respectively).

For combustion processes, highest BaP levels were found for firefighters (GM = 28 ng/m<sup>3</sup>) who were 3 and 20 times more exposed than chimney sweepers and incinerator workers, respectively.

For lubricating oils, discharge mold generated BaP levels (GM = 6.5 ng/m<sup>3</sup>) 3 times higher than in vehicle mechanic and 16 times higher than in undercutting or turning activities.

For engines emissions, mechanics of heavy vehicles repair shops (GM = 1.3 ng/m<sup>3</sup>) were 1.3 times more exposed than in light vehicles repair shops (GM = 1.0 ng/m<sup>3</sup>) and underground drivers (GM = 2.4 ng/m<sup>3</sup>) were 5 times more exposed than the other drivers (GM = 0.54 ng/m<sup>3</sup>).

Lowest levels were found for road paving. Use of warm bitumen (GM = 0.18 ng/m<sup>3</sup>) generated lower BaP levels (2 times) than hot bitumen, and this difference reached up to 5 times for road paving under a tunnel with hot bitumen (GM = 0.80 ng/m<sup>3</sup>). BaP levels from bitumen road paving performed in tunnel were 8 times higher than similar outdoor activities, and exposures resulting from engine emissions in enclosed environments were 1.6 times higher.

BaP levels represented between 60 to 80% of the concentrations of BaP<sub>eq</sub>. They were however lower for the heats attendant mason of the aluminum production furnace and the cast activity in the aluminum foundry (54%) and higher for the vehicles and discharge mold activities of the oils sector, L3Gs of the light vehicles garage and the roadwork mechanic of the heavy truck garage (85-90%).

BaP concentrations represented 16% to 35% of the PAH<sub>c</sub> levels for the different L1Gs. Among the other carcinogenic PAHs, BbF and BkF were the more constant in proportion, accounted on average to 27 and 11% of the PAH<sub>c</sub>. Chr, DahA and BaA were highly variable, accounted on average for 26, 1 and 12%. Variations in the PAH<sub>c</sub> composition were higher within the carbon products manufacturing, oils, foundry and bitumen L1Gs.

Fig.3 here.

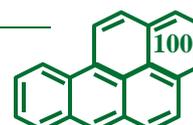
### 3.4 Compliance with the BaP occupational exposure limit value

BaP levels of all exposure groups with at least six LTP are summarized in Table 1 that gives the BaP median, minimum, maximum, 95 percentile and 99.9 percentile and decision regarding the compliance of the BaP occupational exposure limit value of 150 ng/m<sup>3</sup>.

Thirty-one L3Gs did not comply with the French BaP recommended exposure limit value for long term exposure (Table 1). Indeed, PTE>5% was systematically observed in coke and silicon productions and all their studied L2Gs and L3Gs. The BaP GM was above the recommended value for 25 out of the 31 L3Gs with for instance a GM 23 times higher than the recommended value for intervention in silicon furnaces. PTE was also > 5% for the furnace activity of the steel foundry, for the aluminum production at the exception of the furnace L2G, and for the carbon products manufacturing L1G and its L2Gs and L3Gs at two exceptions: specific activities "Others" and Graphitizing. (GM = 74 ng/m<sup>3</sup>). However, PTE < 0.1% were systematically observed in the bitumen, combustion, engines emission and oils L1Gs and all their respective L2Gs and L3Gs. It was also the case for the aluminum foundry and its L3Gs and for the crucible activity of the steel foundry. Finally, the heats attendant mason working in steel foundry had a PTE between 0.1% and 5%. Regardless of the group, the same results were observed with BaP<sub>eq</sub> thus showing no differences with the BaP which was confirmed by Kruskal-Wallis test.

**Table 1** BaP characteristics of L1Gs, L2Gs and L3Gs having at least 6 LTP samplings

Level groups	N	Med (ng/m <sup>3</sup> )	Min (ng/m <sup>3</sup> )	Max (ng/m <sup>3</sup> )	95 <sup>th</sup> p. (ng/m <sup>3</sup> )	99.9 <sup>th</sup> p. (ng/m <sup>3</sup> )	OEL exceedance?
<b>1. Aluminum production</b>	138	55	1.6	41891	464	36401	Yes
1.1 Prebaked anode production – paste tower	30	68	1.6	41891	1156	40729	Yes
1.1.1 Manufacture operator*	7	84	35	320	285	319	Yes
1.1.2 Watchman, heats attendant	18	28	1.6	1823	486	1796	Yes
1.2 Prebaked anode production – furnace*	24	29	6.0	88	67	87	No
1.2.1 Gas attendant, Overhead crane man*	16	29	6.0	88	73	87	No
1.2.2 Heats attendant mason*	8	29	8.2	57	54	57	No
1.3 Maintenance of the paste tower and furnace	22	101	16	819	511	812	Yes
1.3.1 Maintenance operator*	6	55	24	426	345	424	Yes
1.3.2 Mechanic*	9	193	64	819	696	816	Yes
1.3.3 Electrician*	6	43	16	206	183	206	Yes
1.4 Ramming: electrolysis construction and furnace restoration	57	70	2.3	461	201	451	Yes
1.4.1 Tank construction: using small seals	14	25	2.3	187	148	187	?
1.4.2 Tank construction: using big seals	13	24	7.0	170	151	169	Yes
1.4.3 Tank construction: using both seals*	30	94	10	461	249	456	Yes
<b>2. Silicon production</b>	324	140	0.12	64874	7167	56362	Yes
2.1 Composite electrodes	108	883	6.5	38521	8535	35954	Yes
2.1.1 Paste loading in the electrode	37	1945	35	38521	11899	37657	Yes
2.1.2 Casing welding of the electrode	55	1036	18	9556	5882	9485	Yes
2.2 Söderberg electrodes	13	126	12	1536	1097	1527	Yes
2.2.1 Casing welding of the electrode	8	191	26	1536	1187	1529	Yes
2.3 Manufacture	112	21	0.12	329	202	328	Yes
2.3.1 Post's Chief	15	22	0.57	206	148	204	?
2.3.2 Raw material loading	42	22	1.1	318	260	316	Yes
2.3.3 Caster	54	20	0.12	329	179	324	Yes
2.4 Heats attendant mason	25	3218	2.6	26573	23026	26564	Yes
2.4.1 Intervention in furnace	19	3934	135	26573	26244	26566	Yes
2.5 Annual maintenance	62	474	18	64874	16219	62540	Yes
2.5.1 Plate and/or ring dismantling	27	2449	218	64874	25713	63879	Yes
2.5.2 Resistors dismantling	7	609	88	4509	3731	4493	Yes
2.5.3 Fluke damage*	22	84	33	601	449	598	Yes
<b>3. Carbon products manufacturing</b>	107	87	0.03	12562	921	11539	Yes
3.1 Cathodes production	107	87	0.03	12562	921	11539	Yes
3.1.1 Raw cathode extruding	52	131	8.8	12562	1006	12070	Yes
3.1.2 Cathode baking	18	98	0.03	1579	1130	1570	Yes
3.1.3 Cathode graphitization*	8	9.5	1.7	36	34	36	No
3.1.4 Laboratory analysis	7	81	3.8	287	256	286	Yes
<b>4. Foundry</b>	50	5.9	0.03	1109	72	1066	?
4.1 Aluminum	15	0.80	0.03	3.2	2.6	3.2	No
4.1.1 Driver, smelter	8	0.75	0.03	3.2	2.9	3.2	No
4.1.2 Caster	7	0.80	0.03	1.5	2.3	1.5	No
4.2 Steel	35	11	0.44	1109	121	1079	?
4.2.1 Fusion furnace operator	6	12	3.7	1109	837	1104	Yes
4.2.2 Crucible activity	6	29	2.6	63	61	63	No
4.2.3 Heats attendant mason	21	7.7	0.44	216	43	212	?
<b>5. Lubricating oils</b>	89	0.81	0.03	24	8.7	23	No
5.1 Undercutting*	14	0.68	0.25	2.0	1.7	2.0	No
5.1.1 Undercutting, help-undercutting*	7	0.95	0.25	2.0	1.8	2.0	No
5.2 Turning	43	0.48	0.03	5.1	3.2	5.1	No
5.2.1 Mechanic*	30	0.30	0.03	0.78	0.62	0.78	No
5.3 Discharge mold*	13	4.3	1.5	24	18	24	No
5.4 Vehicles*	13	3.8	0.56	7.8	6.5	7.8	No
5.4.1 Mechanic driver*	9	1.5	0.56	4.7	4.5	4.7	No
<b>6. Engine emissions</b>	263	0.80	0.03	62	8.4	59	No
6.1 Highways	43	0.15	0.03	2.9	0.78	2.9	No
6.1.1 Administration, Toll collector	23	0.03	0.03	0.67	0.66	0.67	No
6.1.2 Highway services	15	0.29	0.03	2.2	1.2	2.2	No
6.2 Heavy Truck (HT) garage + Roadwork + 2-Stroke engines	50	1.1	0.03	52	9.8	50	No
6.2.1 HT mechanic	28	1.2	0.03	10	8.5	10	No
6.2.2 Roadwork mechanic	9	0.35	0.12	52	36	52	No
6.2.3 Agricultural mechanic*	12	1.3	0.43	6.5	6.1	6.5	No
6.3 Light Vehicles garage	70	0.98	0.03	10	6.6	10	No
6.3.1 Mechanic (all engines)*	56	0.93	0.11	10	6.8	10	No
6.4 Driver: HT, delivery, roadwork, bus*	15	0.58	0.19	1.9	1.5	1.9	No
6.5 Downtown*	11	2.2	0.74	4.1	4.0	4.1	No
6.5.1 Sewage worker*	6	1.9	0.74	4.1	4.0	4.1	No
6.6 Use of 2-Stroke and 4-Stroke engines*	30	2.4	0.71	18	11	18	No
6.6.1 Brushwood clearer*	7	1.3	0.78	5.2	4.4	5.2	No
6.6.2 Hedge trimmer*	8	3.2	0.95	18	15	18	No
6.7 Generator	8	0.84	0.16	8.5	8.3	8.4	No
6.8 Closed environment	35	0.19	0.03	62	18	61	No
6.8.1 Underground – driver	9	3.5	0.19	8.2	8.2	8.2	No
6.8.2 Work in tunnel	21	0.03	0.03	0.75	0.68	0.75	No



<b>7. Combustion</b>	36	4.2	0.03	83	65	82	No
7.1 Firefighter*	7	25	4.4	83	77	83	No
7.2 Chimney sweeper*	10	13	2.6	69	51	68	No
7.3 Household garbage incinerator	17	0.81	0.03	56	25	56	No
7.3.1 Operating household garbage incinerator	13	1.3	0.03	17	10	17	No
<b>8. Bitumen</b>	75	0.29	0.03	12	2.8	11	No
8.1 Road paving: application of hot bitumen(>150°C)	61	0.28	0.03	12	3.0	12	No
8.1.1 Tar application	27	0.25	0.03	12	2.5	12	No
8.1.2 Coating application*	11	0.19	0.03	0.25	0.25	0.25	No
8.1.3 Work in tunnel	17	0.72	0.03	5.5	3.9	5.5	No
8.2 Application of warm bitumen (≤150°C) in tunnel	8	0.26	0.03	2.4	1.8	2.3	No
<b>9. Coke production</b>	86	1242	0.33	18911	11310	18571	Yes
9.1 Coke pusher	14	2412	0.33	6338	5945	6330	Yes
9.2 Furnace door settings	10	201	96	4770	4184	4758	Yes
9.3 Coke withdraw*	8	435	238	1395	1364	1394	Yes
9.4 Furnace battery cleaning-up	16	2193	89	9471	4912	9380	Yes
9.5 Watchman	12	779	5.0	18911	16428	18862	Yes
9.6 Mason	18	1290	201	14807	12317	14757	Yes
9.6.1 Furnace*	12	732	201	2889	2540	2882	Yes
9.6.2 Work in gallery*	6	7982	1540	14807	14029	14791	Yes

95<sup>th</sup> p.: 95<sup>th</sup> percentile of the BaP concentrations distribution, 99.9<sup>th</sup> p.: 99.9<sup>th</sup> percentile of the BaP concentrations distribution, Med: BaP median, Min: minimum BaP concentration, max: maximum BaP concentration, N: number of samples, OEL: occupational exposure limit value.

Groups in bold and with one number correspond to level 1 exposure groups (L1Gs) while L2Gs are written in normal font and preceded by two numbers. L3Gs are written in italics and preceded by three numbers. Level 1 was related to products/raw materials characteristics. Level 2 referred to exposure source characteristics (e.g., locations and/or operations with different emission sources). Level 3 corresponded to a task or a series of tasks.

The sum of L2Gs is not necessarily equal to the total number of their L1G as L2Gs with less than 6 LTP samplings are not shown here. The sum of L3Gs is usually not equal to the total number of their L2G as L3Gs with less than 6 LTP samplings are not shown here. SEGs (BaP GSD ≤ 3) are indicated with a star (\*).

In red: exposure groups exceeding the French BaP recommended limit value of 150ng/m<sup>3</sup>, in yellow: exposure groups for which it is impossible to conclude whether or not they were exceeding the recommended value, and in green: exposure groups that did not exceed the recommended value.

#### 4. DISCUSSION

E-HAP provides the full picture of the French industrial landscape to PAHs by describing occupational exposures in various industrial L1Gs (sectors) as well as in many precise groups of occupational activity in 16 dimensions.

As exposures were highly variable within and between L1Gs, it is necessary to study more in depth working tasks performed by workers in order to precisely characterize exposures, assess health risks, and to identify specific determinants of exposure in order to help reducing exposures. Our sensible analytical method allowed assessing very low exposures, in contrast to other studies where higher LOQ do not allow such description. This is in particular important for L13Gs/L1Gs where levels have considerably decreased over recent years, such as in road paving or oil cutting.[2] L1Gs using products derived from petroleum had much lower exposure levels than sectors using products derived from coal which explain why they had more measurements below the LOQ. Gaseous PAHs were more abundant than particulate PAHs and have higher exposure levels. Thus less gaseous measurements were below the LOQ. However PAH<sub>G</sub> tend to be less toxic than particulate PAHs.

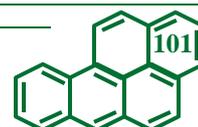
Because individual samples are more in relation to the workers' exposure and the sanitary risk E-HAP contained more than 90% of personal samplings.[22] This is interesting because studies usually report results from area monitoring. To assess carcinogenic risk, 55% of the samplings were collected during the entire shift and 35% and 15% were collected during a mid-shift and less than 2 hours, respectively to compare mid-shift exposures in situations with various activities, and to identify the most pollutant L3Gs.

BaP<sub>eq</sub> is often used to better reflect the carcinogenic potential of a mixture because BaP exposure alone could not be sufficient to assess lung cancer risks as other PAHs are potentially carcinogens.[23] However BaP<sub>eq</sub> might not be a better indicator than BaP for the exposure limit compliance checking or the risk assessment because no significant difference between BaP and BaP<sub>eq</sub> were found, which can be explained by low levels of DahA and low coefficients (TEF) of the other PAHc in the BaP<sub>eq</sub> formula. Indeed, when calculating PAHc (which is equivalent as to put a coefficient of 1 in the BaP<sub>eq</sub> formula for all PAHs), BaP was accounted on average for only 21% as opposed to the 70% when using the BaP<sub>eq</sub>. Thus around 80% of the mixture toxicity was brought by other probable or possible carcinogenic PAHs which could greatly modulate the BaP toxicity.[24, 25] Besides, PAHc were highly variable within and between sectors (in composition in the mixture and in levels) showing that it was and it is important to focus on the most precise level of description (ie: the L3G) and to characterize the PAHs mixture composition to accurately assess the health risk in the future.

In the silicon production, one solution to reduce exposure levels would be to use Söderberg electrodes because BaP levels were 6 times lower than in the silicon composite electrodes. This difference is explained by the fact that loading of composite electrodes consists of manually pouring spherical pitch paste into electrodes, which generates an important aerosol, in contrast to Söderberg electrodes where large paste cylinder are dropped into the electrode column semi-automatically with far less emissions. Unfortunately, Söderberg electrodes have been replaced by composite electrodes which are less expensive.

BaP levels were lower than those reported in the literature. In addition to methodological parameters, numerous factors associated with products, process and protection means, might explained differences in PAHs levels in comparison with those reported in the literature. In what follows, we will try to formulate some hypothesis to try to explain these differences.

An important determinant could be the PAHs content in products used. Indeed, BaP levels were 1 to 4-fold higher for SEGs using products derived from coal (coke, silicon, cathodes and aluminum) than in SEGs using products derived from petroleum (oils, bitumen).



The diversity of processes used might explain the variability of PAHs levels reported within an industrial sector. For instance, use of Söderberg electrodes in aluminum plant stopped decades ago in France and the change in paste ramming composition over time could explain why BaP levels were 192 and 32 times lower for respectively bake oven electrician (BaP mean of 2.7 ng/m<sup>3</sup>) and ramming of aluminum (BaP mean of 14ng/m<sup>3</sup>) than those reported by Tjoe Ny, et al. (1993).[26]

Another important factor might be the temperature used in the process. Indeed, BaP levels in road paving are 2 times lower when warm bitumen (110-130°C) were used instead of hot bitumen (150-180°C). This factor was already reported by Burstyn (2002).[27]

The distance from the emission source may also be an important factor which could explain why the coke pusher exposures were 1.6 times higher than the coke withdrawn. Indeed, coke pushers are on top of furnace, closer to the source, and thus exposed to an important gaseous emission, while coke withdrawers are on the first floor, farther to the source.

Confinement is also of importance. For instance, BaP levels from bitumen road paving performed in tunnel were 8 times higher than similar outdoor activities, and exposures resulting from engine emissions in enclosed environments were 1.6 times higher.

Although exposures measured were clearly lower than those measured in the past, PAHs exposures in the aluminum, silicon, and coke production, carbon products manufacturing and steel foundries still exceeded the exposure limit and represent a potential threat for workers' health for which risk management measures need to be taken. Therefore, risk assessment and efforts to reduce exposures remain necessary.

### CONCLUSION

This paper describes results of an exposure assessment program operating over a twenty-year period in France. This work shows that PAHs levels and mixtures composition should be characterized more accurately, focusing on activities/tasks performed by the workers rather than the sector/industry in its whole. Half of the occupational activities (L3Gs) still exceed the French recommended BaP exposure limit and thus requires protective and/or preventives measures to be taken. Our results are original and important for risk assessment as well as medical and epidemiological surveillance of the exposed workers. Future works will use results of this paper as a foundation for more detailed treatment of matters of determinants of exposure, risk estimation and other health risk assessment related topics.

### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the companies, workers, physicians, nurses, hygienists, Lille teaching hospital and all teaching hospitals that participated, Sylvette Liaudy for her help on references and Franck Balducci for his help on statistical and model analysis.

### COMPETING INTERESTS

None.

### FUNDING

E-HAP is partially funded by the ANSES and INVS.

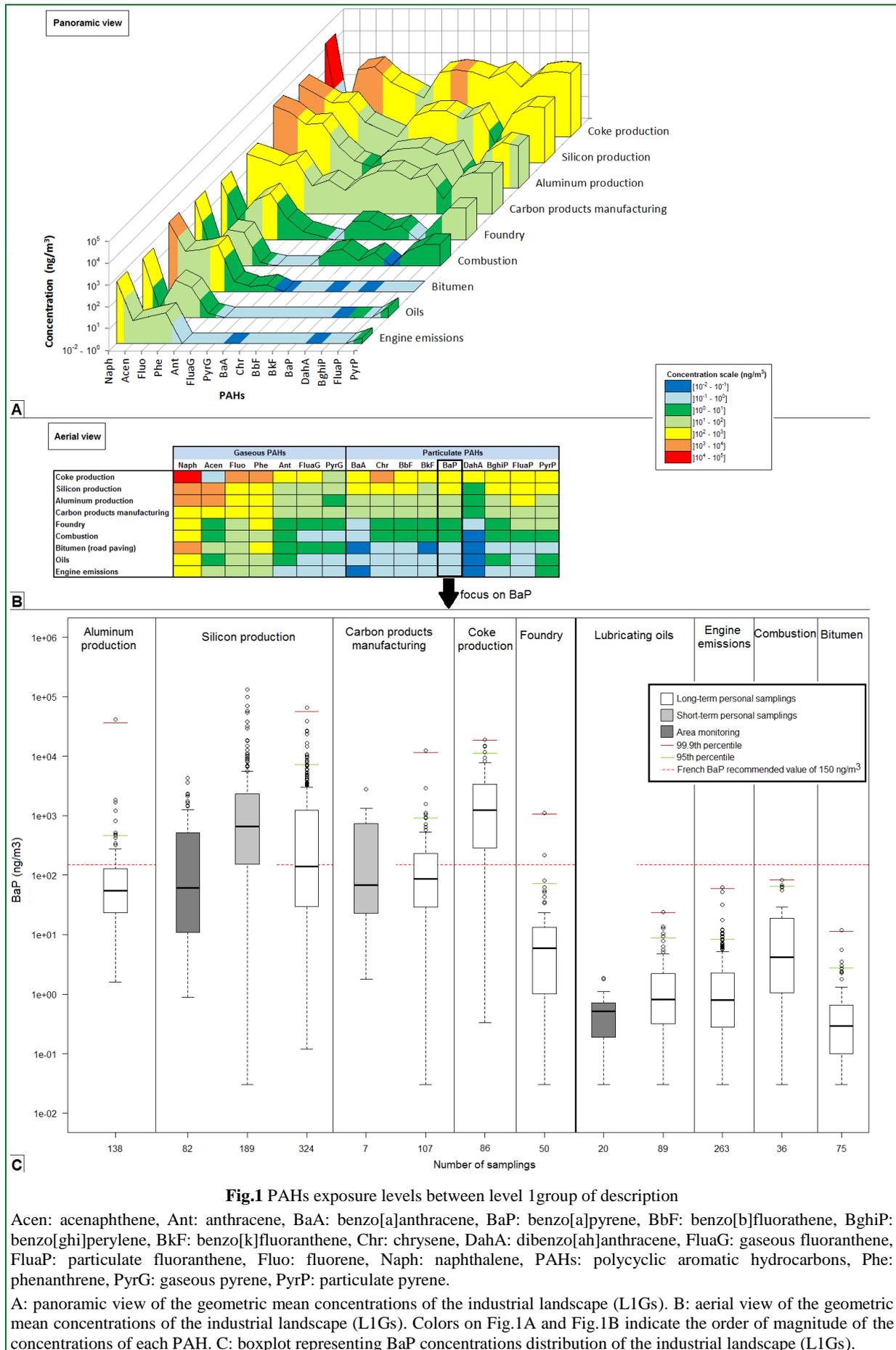
### CONTRIBUTORSHIP STATEMENT

AM, supervisor of the study and toxicological physician, created E-HAP, undertook the analysis, contributed to the interpretation of data, participated in the data collection and analysis and commented on the manuscript. PP, PhD student and hygienist, undertook the analysis, contributed to the interpretation of data and made the first draft of the manuscript. RP, pharmacist and hygienist, made the link with companies, participated to the data collection and analysis, provided background information, contributed to the interpretation of data and commented on the manuscript. DJB, physician and modeler, undertook the analysis, contributed to the interpretation of data, made suggestions and commented on the manuscript. CH, MM and SM, laboratory technicians, participated in the data collection and analysis and provided information.

### REFERENCES

- 1 Burstyn I, Kromhout H, Johansen C et al. Bladder cancer incidence and exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons among asphalt pavers. *Occup Environ Med* 2007;64:520-6.
- 2 Burstyn I, Kromhout H, Kauppinen T, Heikkila P, Boffetta P. Statistical modelling of the determinants of historical exposure to bitumen and polycyclic aromatic hydrocarbons among paving workers. *Ann Occup Hyg* 2000;44:43-56.
- 3 Burstyn I, Randem B, Lien JE, Langard S, Kromhout H. Bitumen, polycyclic aromatic hydrocarbons and vehicle exhaust: exposure levels and controls among Norwegian asphalt workers. *Ann Occup Hyg* 2002;46:79-87.
- 4 Maitre A, Soulat JM, Masclat P, Stoklov M, Marques M, de Gaudemaris R. Exposure to carcinogenic air pollutants among policemen working close to traffic in an urban area. *Scand J Work Environ Health* 2002;28:402-10.
- 5 Peters CE, Ge CB, Hall AL, Davies HW, Demers PA. CAREX Canada: an enhanced model for assessing occupational carcinogen exposure. *Occup Environ Med* 2015;72:64-71.
- 6 Bieniek G. The presence of 1-naphthol in the urine of industrial workers exposed to naphthalene. *Occup Environ Med* 1994;51:357-9.
- 7 Ministère du Travail. de l'Emploi, de la Formation Professionnelle et du Dialogue Social. Les expositions aux produits chimiques cancérigènes en 2010. Enquête SUMER 2010. Dares Analyses. N°054. Septembre 2013.

- 8 Manoli E, Kouras A, Samara C. Profile analysis of ambient and source emitted particle-bound polycyclic aromatic hydrocarbons from three sites in northern Greece. *Chemosphere* 2004;56:867-78.
- 9 Skupinska K, Misiewicz I, Kasprzycka-Guttman T. Polycyclic aromatic hydrocarbons: physicochemical properties, environmental appearance and impact on living organisms. *Acta Pol Pharm* 2004;61:233-40.
- 10 Boffetta P, Jourenkova N, Gustavsson P. Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Causes Control* 1997;8:444-72.
- 11 Olsson AC, Fevotte J, Fletcher T et al. Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and lung cancer risk: a multicenter study in Europe. *Occup Environ Med* 2010;67:98-103.
- 12 Rota M, Bosetti C, Boccia S, Boffetta P, La Vecchia C. Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons and respiratory and urinary tract cancers: an updated systematic review and a meta-analysis to 2014. *Arch Toxicol* 2014;88:1479-90.
- 13 IARC. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1-109. List of classifications by alphabetical order. Updated 2015 October 26. Lyon: IARC. [Cited 2015 November 10] 2015.
- 14 Maître A, Marques M, Legall L, Stoklov M. Exporisq-HAP : cartographie de l'exposition professionnelle aux Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques. Présenté au 23ème Journées franco-suisse de médecine et santé au travail, Chambéry, 18-19 juin 2009. *Arch Mal Prof Environ* 2009;70:587.
- 15 Aquilina NJ, Delgado-Saborit JM, Meddings C et al. Environmental and biological monitoring of exposures to PAHs and ETS in the general population. *Environ Int* 2010;36:763-71.
- 16 Buchet JP, Gennart JP, Mercado-Calderon F, Delavignette JP, Cupers L, Lauwerys R. Evaluation of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in a coke production and a graphite electrode manufacturing plant: assessment of urinary excretion of 1-hydroxypyrene as a biological indicator of exposure. *Br J Ind Med* 1992;49:761-8.
- 17 Marczynski B, Pesch B, Wilhelm M et al. Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage by industry: a nationwide study in Germany. *Arch Toxicol* 2009;83:947-57.
- 18 Petit P, Bicout DJ, Persoons R, Bonnetterre V, Barbeau D, Maître A An approach for constructing a database of similar exposure groups: case of polycyclic aromatic hydrocarbons in occupational settings – E-HAP database 1995-2015. Submitted to *Ann Occup Hyg* in July 2016.
- 19 AFNOR. Air des lieux de travail - Échantillonnage et analyse des hydrocarbures aromatiques polycycliques *NF X 43-294* La Plaine Saint Denis: AFNOR 1995.
- 20 Doornaert B, Pichard A, Gillet C. Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAPs). Evaluation de la relation dose-réponse pour des effets cancérigènes : Approche substance par substance (facteurs d'équivalence toxique – FET) et approche par mélanges. Evaluation de la relation dose-réponse pour des effets non cancérigènes : Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR), Verneuil-en-Halatte: INERIS 2003.
- 21 AFNOR. Conseils pour l'évaluation de l'exposition aux agents chimiques aux fins de comparaison avec des valeurs limites et stratégie de mesurage - Atmosphères des lieux de travail *NF EN 689*, La Plaine Saint Denis: AFNOR 1995.
- 22 Cherrie JW. The beginning of the science underpinning occupational hygiene. *Ann Occup Hyg* 2003;47:179-85.
- 23 Nisbet IC, LaGoy PK. Toxic equivalency factors (TEFs) for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). *Regul Toxicol Pharmacol* 1992;16:290-300.
- 24 Kim KH, Jahan SA, Kabir E, Brown RJ. A review of airborne polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and their human health effects. *Environ Int* 2013;60:71-80.
- 25 Tarantini A, Douki T, Personnaz MB, Besombes J, Jafrezo J, Maître A. Effect of the chemical composition of organic extracts from environmental and industrial atmospheric samples on the genotoxicity of Polycyclic aromatic hydrocarbons mixtures. *Toxicol Env Chem* 2011;93:941-954.
- 26 Tjoe Ny E, Heederik D, Kromhout H, Jongeneelen F. The relationship between polycyclic aromatic hydrocarbons in air and in urine of workers in a Soderberg potroom. *AIHA J* 1993;54(6): 277-284.
- 27 Burstyn I, Randem B, Lien JE, Langard S, Kromhout H. Bitumen, polycyclic aromatic hydrocarbons and vehicle exhaust: exposure levels and controls among Norwegian asphalt workers. *Ann Occup Hyg* 2002;46(1): 79-87.



**Fig.1** PAHs exposure levels between level 1 group of description

Acen: acenaphthene, Ant: anthracene, BaA: benzo[a]anthracene, BaP: benzo[a]pyrene, BbF: benzo[b]fluorathene, BghiP: benzo[ghi]perylene, BkF: benzo[k]fluoranthene, Chr: chrysene, DahA: dibenzo[ah]anthracene, FluaG: gaseous fluoranthene, FluaP: particulate fluoranthene, Fluo: fluorene, Naph: naphthalene, PAHs: polycyclic aromatic hydrocarbons, Phe: phenanthrene, PyrG: gaseous pyrene, PyrP: particulate pyrene.

A: panoramic view of the geometric mean concentrations of the industrial landscape (LIGs). B: aerial view of the geometric mean concentrations of the industrial landscape (LIGs). Colors on Fig.1A and Fig.1B indicate the order of magnitude of the concentrations of each PAH. C: boxplot representing BaP concentrations distribution of the industrial landscape (LIGs).

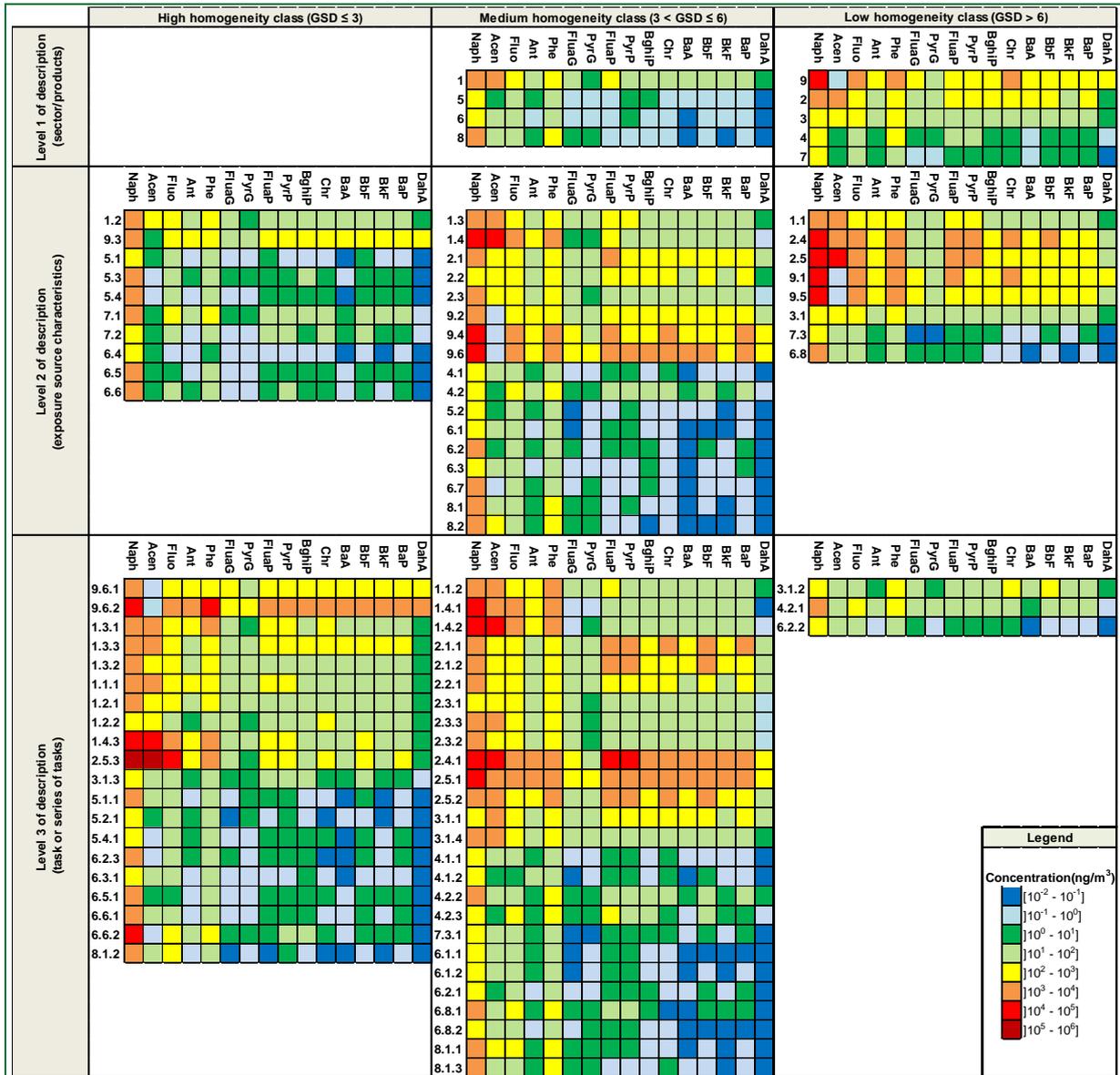
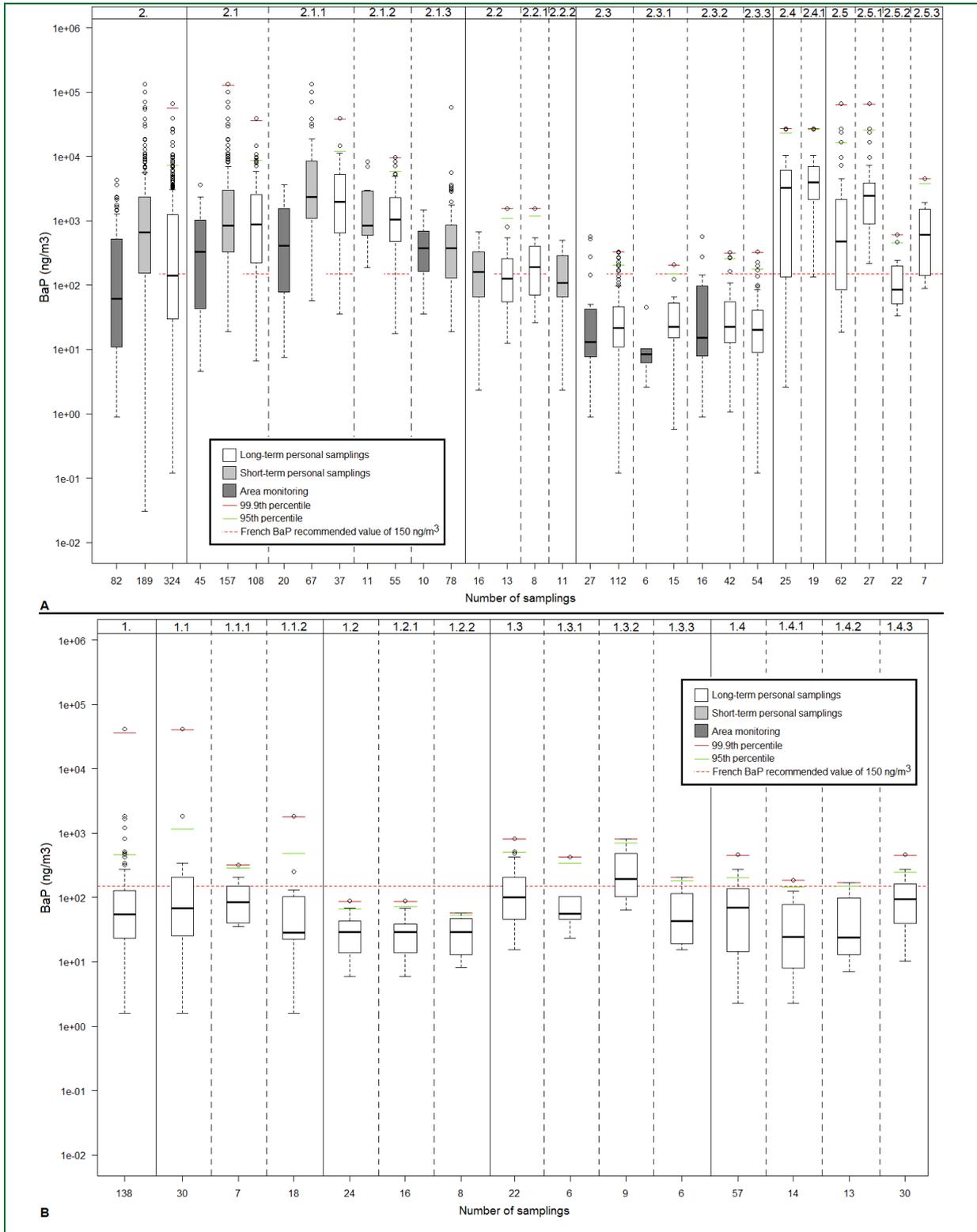
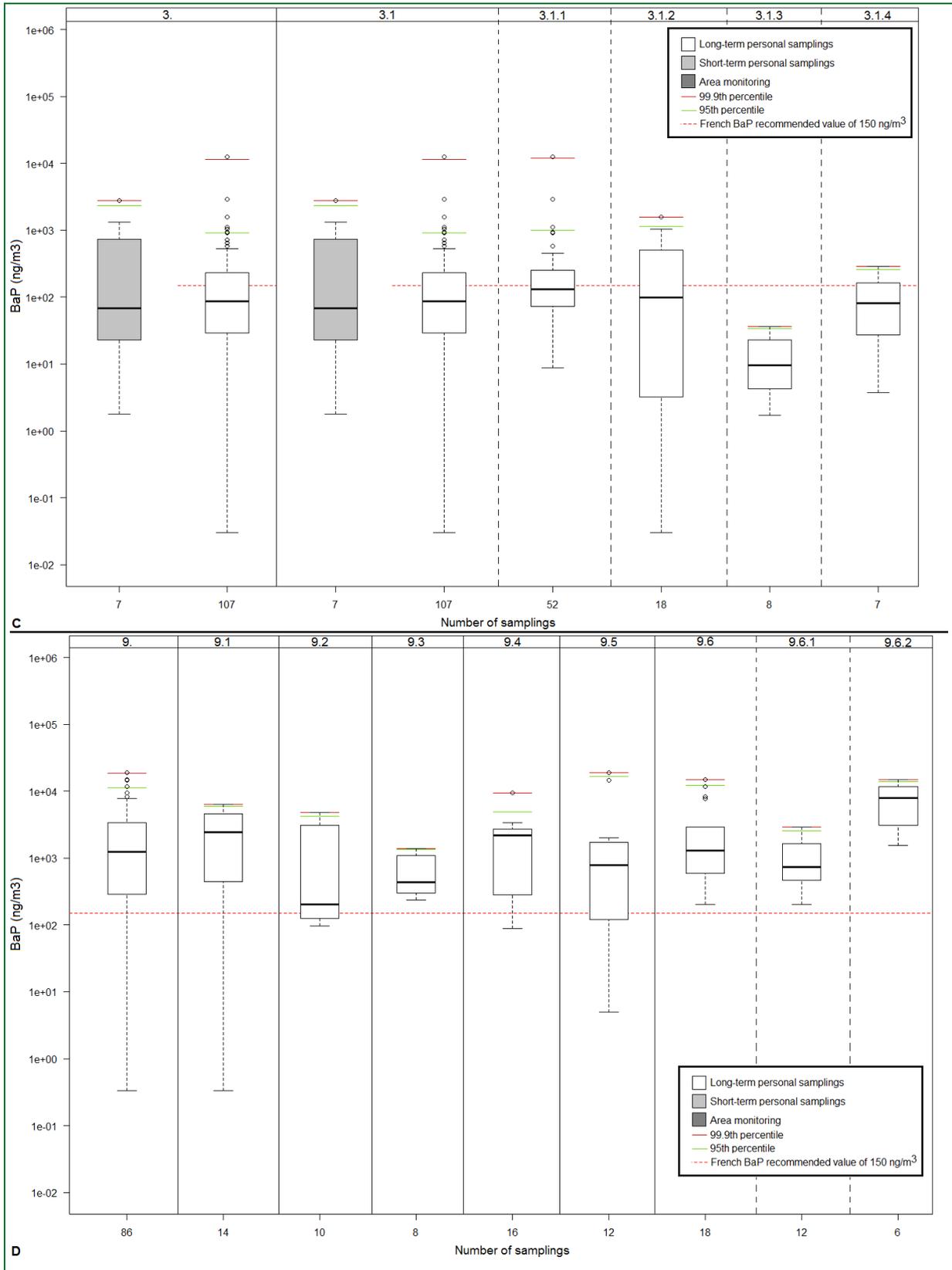


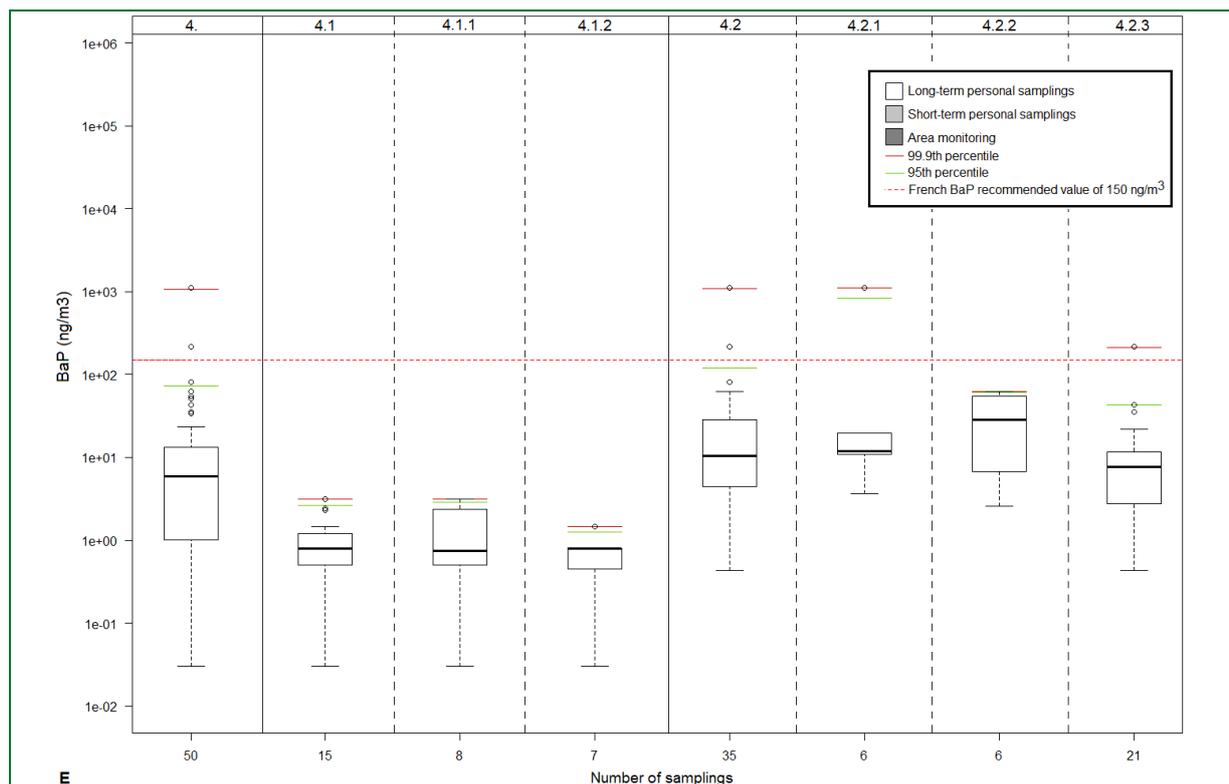
Fig.2 PAHs exposure level – homogeneity class matrix

Acen: acenaphthene, Ant: anthracene, BaA: benzo[a]anthracene, BaP: benzo[a]pyrene, BbF: benzo[b]fluoranthene, BghiP: benzo[ghi]perylene, BkF: benzo[k]fluoranthene, Chr: chrysene, DahA: dibenzo[ah]anthracene, FluaG: gaseous fluoranthene, FluaP: particulate fluoranthene, Fluo: fluorene, Naph: naphthalene, PAHs: polycyclic aromatic hydrocarbons, Phe: phenanthrene, PyrG: gaseous pyrene, PyrP: particulate pyrene.

Exposure groups are indicated with a code composed of 1 to 3 numbers. The codes signification is given in Table 1. Level 1 was related to products/raw materials characteristics. Level 2 referred to exposure source characteristics (e.g., locations and/or operations with different emission sources). Level 3 corresponded to a task or a series of tasks. The signification of the Colors indicate the order of magnitude of the concentrations of each PAH for a given exposure group.







**Fig.3** BaP exposure levels in exposure groups using products derived from coal

A: silicon production, B: aluminum production, C: carbon products manufacturing, D: foundry, E: coke production. Exposure groups are indicated with a code composed of 1 to 3 numbers. The codes signification is given in Table 1. Level 1 was related to products/raw materials characteristics. Level 2 referred to exposure source characteristics (e.g., locations and/or operations with different emission sources). Level 3 corresponded to a task or a series of tasks.

## 2.2 Fiche d'identité des groupes de niveau 1

Pour chaque groupe de niveau 1, des fiches d'identité ont été créées afin de décrire précisément le paysage industriel. Chaque fiche présente les caractéristiques principales du groupe telle que son organisation en groupes de niveaux 2 (procédé, localisation, poste de travail) et 3 (activités, tâches), des informations concernant les prélèvements –année, saison, stratégie... – ainsi que les concentrations des HAP et différents ratios. A titre d'illustration, la fiche d'identité du secteur de production d'aluminium est présentée sur la Figure 13. Par souci de place et de lisibilité, seules les concentrations de quelques HAP et quelques ratios sont indiqués. La Figure 13 n'est qu'un extrait de la fiche d'identité réelle.

Ce groupe incluait cinq entreprises pour lesquelles des prélèvements ont été réalisés sur 73 hommes entre 2001 et 2010. Les prélèvements effectués étaient exclusivement des PLD. Dans seulement 15% des prélèvements, des EPC étaient présents. Ce groupe de niveau 1 était divisé en 5 groupes de niveau 2, lesquels étaient subdivisés en 1 (pour l'électrolyse) à 4 (pour la fabrication d'anodes précuites – tour à pate) groupes de niveaux 3. Les niveaux de concentration les plus élevés ont été relevés au niveau de la maintenance pour les HAP<sub>P</sub> comme pour le BaP pour lequel les concentrations étaient comprises entre 48 ng/m<sup>3</sup> (pour les électriciens) à 207 ng/m<sup>3</sup> (pour les mécaniciens). En revanche les concentrations d'HAP<sub>G</sub> étaient les plus importantes au niveau du brasquage où les concentrations de Naph étaient comprises entre 16 345 ng/m<sup>3</sup> pour l'utilisation de petits et grands joints et 63 880 ng/m<sup>3</sup> lors de l'utilisation exclusive de grands joints.

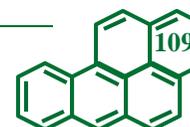
## Chapitre V – Description du paysage industriel français

Organisation du groupe		Information				Concentrations et ratios de plusieurs HAP										
Groupe de niveau 2 (procédé, localisation, poste de travail)	Groupe de niveau 3 (activité/tâches)	Code	Période	Stratégie de prélèvement	Nombre de prélèvement	Naph mG; GSD	PyrT mG; GSD	PyrP/PyrT mG; GSD	BaP mG; GSD	BaPteq6 mG; GSD	∑HAP <sub>c</sub> mG; GSD	∑HAP <sub>p</sub> mG; GSD	BaP/BaPteq6 mG; GSD	BaP/∑HAP <sub>c</sub> mG; GSD	∑HAP <sub>o</sub> mG; GSD	∑HAP <sub>tot</sub> mG; GSD
Tous	Tous	1	2001-2010	PLD	138	5862 ; 6,0	115 ; 4,7	0,74 ; 1,6	55 ; 4,0	78 ; 3,9	296 ; 3,9	592 ; 4,2	0,71 ; 1,2	0,19 ; 1,6	13827 ; 6,1	16033 ; 5,7
Fabrication d'anodes précuites - Four à pate	Tous	1.1	2007-2010	PLD	30	1728 ; 2,8	193 ; 6,5	0,62 ; 1,9	74 ; 6,1	102 ; 5,9	384 ; 5,8	798 ; 6,2	0,72 ; 1,1	0,19 ; 1,4	5528 ; 2,9	7317 ; 3,2
	Opérateur de fabrication	1.1.1	2007-2010	PLD	7	1773 ; 1,9	164 ; 2,6	0,79 ; 1,3	84 ; 2,4	112 ; 2,4	341 ; 2,4	728 ; 2,6	0,75 ; 1,2	0,25 ; 1,2	6010 ; 1,7	6893 ; 1,7
	Rondier	1.1.2	2008-2009	PLD	18	1876 ; 3,1	152 ; 6,9	0,52 ; 2,2	43 ; 4,5	61 ; 4,4	259 ; 4,7	560 ; 5,5	0,7 ; 1,1	0,16 ; 1,3	6389 ; 2,9	7181 ; 3,1
	Nettoyage des déchets	1.1.3	2008	PLD	4	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	Déchargement de matières premières	1.1.4	2009	PLD	1	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Fabrication d'anodes précuites - Four à cuire	Tous	1.2	2007-2010	PLD	24	1501 ; 2,6	48 ; 1,7	0,72 ; 1,4	24 ; 2,1	41 ; 2,1	227 ; 2,4	344 ; 2,2	0,58 ; 1,2	0,11 ; 1,5	2214 ; 2,1	2697 ; 1,9
	Gaziste, pontier, cariste	1.2.1	2007-2008	PLD	16	2039 ; 2,6	43 ; 1,8	0,66 ; 1,4	24 ; 2,1	39 ; 2,2	194 ; 2,6	294 ; 2,3	0,61 ; 1,1	0,12 ; 1,4	3092 ; 1,8	3478 ; 1,8
	Maçon fumiste	1.2.2	2007-2010	PLD	8	813 ; 1,8	62 ; 1,5	0,86 ; 1,1	25 ; 2,1	47 ; 2,0	311 ; 2,1	472 ; 1,8	0,56 ; 1,1	0,08 ; 1,4	1135 ; 1,7	1621 ; 1,7
Maintenance des tours à pate et fours à cuire	Tous	1.3	2007-2010	PLD	22	2361 ; 3,3	134 ; 2,9	0,81 ; 1,3	94 ; 3,1	122 ; 3,0	400 ; 3,0	780 ; 3,1	0,77 ; 1,1	0,23 ; 1,3	5122 ; 3,3	6546 ; 2,9
	Opérateur de maintenance	1.3.1	2008	PLD	6	3979 ; 7,1	179 ; 3,9	0,96 ; 1,0	73 ; 2,7	102 ; 2,6	405 ; 2,8	909 ; 3,2	0,71 ; 1,0	0,18 ; 1,1	10396 ; 6,2	11632 ; 5,7
	Mécanicien	1.3.2	2007-2009	PLD	9	2535 ; 2,0	206 ; 2,0	0,86 ; 1,1	207 ; 2,4	257 ; 2,4	792 ; 2,2	1479 ; 2,0	0,81 ; 1,1	0,26 ; 1,2	5341 ; 2,2	7653 ; 1,8
	Electricien	1.3.3	2007-2009	PLD	6	1659 ; 1,9	61 ; 2,6	0,62 ; 1,4	48 ; 2,8	59 ; 2,7	177 ; 2,7	305 ; 3,0	0,81 ; 1,0	0,27 ; 1,1	2733 ; 1,9	3432 ; 1,6
Brasquage : construction de la cuve d'électrolyse et restauration du four	Tous	1.4	2001-2010	PLD	57	27194 ; 4,0	98 ; 4,5	0,79 ; 1,7	48 ; 3,4	64 ; 3,3	216 ; 3,3	472 ; 3,8	0,75 ; 1,2	0,22 ; 1,5	65351 ; 3,7	66667 ; 3,7
	Utilisation de petits joints	1.4.1	2001-2008	PLD	14	36631 ; 2,0	34 ; 5,2	0,75 ; 2,6	23 ; 3,9	29 ; 3,9	86 ; 3,8	171 ; 4,6	0,82 ; 1,0	0,27 ; 1,1	60367 ; 1,7	60790 ; 1,7
	Utilisation de grands joints	1.4.2	2001-2008	PLD	13	63880 ; 2,0	54 ; 5,7	0,87 ; 1,2	33 ; 3,3	42 ; 3,2	138 ; 3,0	302 ; 3,9	0,80 ; 1,1	0,24 ; 1,4	113467 ; 1,6	114056 ; 1,6
	Utilisation de petits et grands joints	1.4.3	2007-2010	PLD	30	16345 ; 5,1	208 ; 2,2	0,77 ; 1,4	78 ; 2,6	111 ; 2,3	404 ; 2,1	922 ; 2,1	0,71 ; 1,2	0,19 ; 1,7	53394 ; 5,5	55152 ; 5,4
Electrolyse	Tous	1.5	2008-2010	PLD	5	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
	Démarrage de cuve	1.5.1	2008-2010	PLD	5	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

Remarque	
Nombre d'entreprise investiguées	5
Nombre de salariés investigués	73
Sexe : Homme/Femme (% de prélèvement)	100/0
Nombre total de prélèvements	138
Prélèvement individuel/Prélèvement d'ambiance (% de prélèvement)	100/0
PCD/PLD (% de prélèvement)	0/100
Saison (% de prélèvement)	
- Hiver	8,7
- Printemps	19,6
- Eté	10,9
- Automne	60,9
Présence d'EPC ? oui/non (% de prélèvement)	15,2/84,8

**Figure 13 : Fiche d'identité du secteur de production d'aluminium**

EPC : équipement de protection collective, GSD : écart-type géométrique, mG : moyenne géométrique, PCD : prélèvement individuel de courte durée ( $\leq 2h$ ), PLD : prélèvement individuel de longue durée ( $> 2h$ ). Les concentrations sont données en  $ng/m^3$ . Se reporter à l'article 1 ou au glossaire pour les abréviations des HAP.



### 2.3 Facteurs potentiels influençant les niveaux de concentration

Afin de tenter d'expliquer les variabilités des concentrations au sein des groupes de niveaux 1 et 2 observées dans l'article 2, plusieurs hypothèses concernant les facteurs potentiels influençant les niveaux de concentration peuvent être formulées. Le BaP sera utilisé pour illustrer ces hypothèses.

Au niveau de la production de silicium, une solution pour réduire les expositions pourrait être d'utiliser des électrodes Söderberg plutôt que des électrodes composites car les niveaux de BaP y étaient six fois moins élevés. Cette différence pourrait s'expliquer par l'automatisation des procédés qui est un déterminant connu [Burstyn 1999]. En effet, le chargement des électrodes composites est réalisé manuellement en versant des boulets de brai dans l'électrode, ce qui génère un aérosol important. En revanche, pour les électrodes Söderberg, le chargement est effectué avec des pains qui sont glissés de manière semi-automatique dans l'électrode, générant ainsi un aérosol bien moins important. Les électrodes composites sont malheureusement largement utilisées car elles sont beaucoup moins chères que les électrodes Söderberg.

Un autre facteur important pourrait être le contenu en polluants des produits utilisés [Burstyn 1999]. En effet, les niveaux de BaP étaient jusqu'à quatre fois plus importants pour les groupes utilisant des produits dérivés de houille (cokerie, aluminium, silicium, produits carbonés) que ceux utilisant des produits dérivés de pétrole (huiles, émissions moteurs). Pour les bitumes, la composition de l'asphalte, dont la volatilité varie, peut avoir une influence sur les concentrations [Spickenheuer 2011] et pourrait expliquer pourquoi, pour une même température d'application, les concentrations étaient différentes suivant qu'un enduit (GM BaP = 0,13 ng/m<sup>3</sup>) ou un enrobé (GM BaP = 0,18 ng/m<sup>3</sup>) était utilisé.

Un autre facteur important pourrait être la température d'utilisation du procédé. En effet, les niveaux de BaP étaient deux fois plus faibles lorsque du bitume tiède (110-130°C) était utilisé que lorsque du bitume chaud (150-180°C) était employé. Ce déterminant a déjà été reporté plusieurs fois dans la littérature [Burstyn 2002, Burstyn 1999, Spickenheuer 2011]. Vaananen (2006) a d'ailleurs suggéré que les températures des bitumes soient les plus basses possible afin de réduire les expositions.

La distance à la source pourrait expliquer que l'activité d'enfourneuse dans les cokeries expose à des niveaux de BaP 1,6 plus élevés que l'activité de défourneuse. En effet, les salariés réalisant l'activité d'enfourneuse se situent au-dessus du sommet des fours, proche de la source, et sont ainsi exposés à des fumées importantes, tandis que les personnes réalisant l'activité de défourneuse se situent au premier étage du four, plus loin de la source. Ce facteur a déjà été reporté [Burstyn 1999, Sottas 2009].

Le confinement est un facteur important [Burstyn 1999, Burstyn 2002]. Il pourrait potentiellement expliquer le fait que l'application de bitumes dans des tunnels exposait les salariés à des niveaux de BaP huit fois plus importants que ceux réalisant la même tâche en extérieur, ainsi que les expositions résultantes des émissions de moteurs dans des milieux fermés pour lesquelles les concentrations en BaP étaient 1,6 fois plus élevées qu'en milieu ouvert.

La trajectoire de l'exposition (nombre, durée et localisation des tâches durant la journée de travail) pourrait être un déterminant expliquant que les rondsiers au niveau de la tour à pate dans la production d'aluminium étaient 1,5 fois moins exposés que les opérateurs de fabrication. Ce facteur a déjà été évoqué dans la littérature [Burstyn 1999].

Le type de procédé [Burstyn 1999], pourrait peut-être expliquer pourquoi les niveaux de BaP étaient très différents selon l'étape du procédé de fabrication de cathodes [Dell'Omo 1998]. En effet, les concentrations de l'activité de cru-filage étaient trois fois plus élevées que celles des activités de cuisson et d'analyses en laboratoire et 18 fois plus élevées que l'activité de graphitation.

Tous les déterminants évoqués ici ne sont que des hypothèses basées sur l'observation et sur la littérature qui nécessiteraient d'être testées à l'aide de modèles. Ces modèles permettraient d'identifier,

pour chaque groupe d'exposition, ceux qui expliquent le plus la variabilité des expositions. Il pourrait ensuite être envisagé d'utiliser les déterminants identifiés pour créer des nouveaux niveaux de description, afin d'améliorer la variabilité des groupes d'exposition qui ne peuvent être considérés comme des GHE. Cependant ce type de modèle nécessite de nombreuses données, ce qui nécessitera de nouvelles campagnes de mesurages.

### 2.4 Comparaison des niveaux de BaP avec la littérature

Seules les concentrations de BaP ont été comparées aux niveaux rapportés dans la littérature car le BaP est très souvent (le seul) mesuré. Les niveaux les plus élevés ont été retrouvés dans les industries utilisant des produits dérivés de houille alors que les plus faibles ont été observés dans les industries utilisant des produits dérivés du pétrole. De manière générale les concentrations de BaP étaient plus faibles que celles reportées dans la littérature (Tableau 13).

Toutefois pour les cokeries, les concentrations de BaP (moyenne [minimum-maximum] :  $2,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$  [ $0,3 \times 10^{-3}$ -19]) étaient 1,5 à 10 fois plus élevées dans E-HAP que dans la littérature à l'exception de trois études : les concentrations mesurées étaient de 3 [Brandt 2003 citant Hemminki (1990a) et Lewtas (1997)] à 100 fois [Bieniek 2012] plus faibles pour deux études et du même ordre de grandeur que celle de Marczynski (2009). Cependant, pour cette dernière, la variabilité des concentrations était bien plus importante dans E-HAP. En descendant cette fois-ci à des niveaux de description plus fins (2 – procédé/localisation/poste de travail et 3 – activité/tâche), les concentrations de BaP étaient toujours moins élevées dans E-HAP, avec des concentrations moyennes deux fois plus faibles pour les rondiers et cent fois plus faibles pour les enfourneurs. Les différences avec la littérature viennent peut être du fait que le secteur des cokeries dans E-HAP est constitué de plus de groupes d'exposition.

Pour la production d'aluminium, les concentrations moyennes étaient soit quatre fois plus élevées [Healy 2001] soit quatre fois plus faibles [Brandt 2003 citant Vu Duc (1996)]. Pour les niveaux de description plus détaillés, les concentrations étaient toujours plus faibles, variant d'un facteur 2 pour la tour à pâte à un facteur 100 pour l'opérateur de maintenance de ce procédé. Seuls les niveaux mesurés au niveau des bains d'électrolyse étaient 10 fois plus importantes (GM :  $0,25 \mu\text{g}/\text{m}^3$  vs  $0,03 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) mais ceci s'explique car les prélèvements avaient été réalisés au démarrage de la cuve juste après la réfection du four, phase qui émet plus d'HAP dans l'atmosphère. Les différences de niveaux proviennent peut-être du fait que dans la production d'aluminium, il y a eu un changement de procédé en France dans les années 90 avec l'arrêt de l'utilisation des électrodes Söderberg au profit des électrodes précurtées.

Pour l'activité de coulée dans la production de silicium, les concentrations dans E-HAP (moyenne :  $0,043 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) étaient bien plus faibles comparé à celles reportées par Héry (1991) (moyenne :  $36\,000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Cette différence s'explique peut-être par le fait que les mesures effectuées dans E-HAP sont de plus de 20 ans postérieures à celles réalisées par Héry (1991). Des changements de procédé, de composition des produits... ont probablement eu lieu entre temps. De tels changements sont connus pour être des déterminants de l'exposition [Cherrie 2007, Creely 2007].

Dans l'industrie de fabrication de produits carbonés et plus précisément dans la production de cathodes et d'électrodes, les concentrations étaient, quel que soit le niveau de description, 2 à 300 fois plus faibles que pour les études réalisées dans les années 90 (Tableau 13). Des changements intervenus au cours des dernières années sont peut être à l'origine de ces disparités. D'ailleurs, les concentrations mesurées étaient similaires à celles rapportées par une étude plus récente [Marczynski 2009].

En ce qui concerne les fonderies, les niveaux de BaP dans E-HAP étaient environ 20 à 100 fois plus faibles dans les fonderies d'aluminium. En revanche, pour les aciéries, les concentrations dans E-HAP étaient 3 à 4 fois plus importantes comparé aux résultats de l'étude la plus récente [Liu 2010] mais 20



à 200 fois plus faibles que pour les autres travaux [Brandt 2003 citant Forni (1996), Marczynski 2009]. Il est possible que les différences avec l'étude la plus récente [Liu 2010] proviennent du fait que des disparités de procédés et de conditions de travail peuvent être observées entre pays ce qui peut résulter en des niveaux de concentration différents [Cherrie 2007, Peters 2012].

Les niveaux de BaP dans E-HAP mesurés chez des pompiers pendant des exercices en extérieur et en intérieur étaient plus élevés que ceux d'une étude comparable [Kirk 2015] mais également quatre fois supérieurs à ceux travaillant en caserne [Oliveira 2016]. Le confinement peut peut-être expliquer les différences observées ici [Burstyn 1999].

Les concentrations moyennes de BaP reportées dans la littérature chez des ramoneurs [Knecht 1989] étaient deux à quatre fois plus élevées que dans E-HAP. Là encore la période de temps séparant les deux études a pu jouer un rôle si des changements pouvant influer sur les niveaux de concentration ont eu lieu au cours de celle-ci.

Que ce soit pour l'usinage de pièces métalliques, pour l'application de bitumes sur routes ou sur toitures, les concentrations étaient au minimum 10 fois inférieures à celles reportées dans la littérature (Tableau 13), et ce quel que soit le niveau de description considéré. Ceci n'est pas totalement surprenant car pour le bitume, les températures d'application et la composition chimique des mélanges ont changé ces dernières années. Les températures ont notamment baissé et, comme évoqué précédemment, peuvent être à l'origine de diminution des expositions [Burstyn 1999, Burstyn 2002, Spickenheuer 2011, Vaananen 2006].

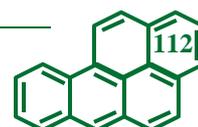
En plus de ces différents déterminants, des hétérogénéités intra-,et intersectorielles, des différences entre pays ainsi que de nombreux autres facteurs associés aux produits, aux procédés, aux équipements de protection, aux stratégies de mesurages et d'analyse ou encore aux habitudes de travail des salariés pourraient expliquer les différences de niveaux de concentration avec ceux reportés dans la littérature [Cherrie 2007, Creely 2007, Peters 2012].

### 2.5 Evolution temporelle des niveaux de concentration atmosphérique des HAP

Evaluer les changements des expositions au cours du temps permet de déterminer l'effet des mesures de prévention et de protection. Afin de déterminer si les concentrations d'HAP avaient tendance à fluctuer au cours du temps, un suivi temporel a été réalisé quand cela était possible. Ce suivi n'a pas été étudié pour les groupes de niveaux 1 (secteur/source) et 2 (procédé/localisation/poste de travail) car d'une année sur l'autre leurs groupes « fils » (niveaux 2 et/ou 3) investigués n'étaient pas les mêmes rendant la conclusion difficile. Ainsi seuls les groupes d'activités professionnelles (niveau 3) ont été examinés. Parmi eux, 15 avaient fait l'objet d'au minimum deux campagnes de six mesurages sur deux années différentes et ont été inclus dans l'analyse (Tableau 24).

A cause des changements de produits, des améliorations de la technologie –ex. : évolution des moteurs et carburants automobiles–, de l'introduction de mesures de contrôle –ex. : amélioration du contrôle des températures, mise en place de ventilation – au cours du temps, il est plutôt raisonnable de s'attendre à un déclin des niveaux de concentration au cours du temps [Cherrie 2007]. La mise en place de nouvelle norme/législation et/ou la réduction des sources d'émission peuvent également conduire à une diminution des expositions alors que la détérioration des conditions de travail et des pratiques professionnelles peut conduire à des augmentations des expositions [Creely 2007]. De plus, l'interprétation des résultats doit être faite avec prudence car la nature des tâches ainsi que le nombre de salariés surveillés peuvent grandement influer sur les résultats [Cherrie 2007, Peters 2012].

Avec ces éléments à l'esprit, 12 des 15 groupes de niveau 3 ont montré une diminution globale des niveaux de BaP (-5%/an). Cette diminution est plus importante que celle reportée par Peters et al. (2016). En effet, leur étude avait montré une diminution annuelle de BaP de -1,2% des années 1970 à



2009. Cependant cette étude tient compte de mesures effectuées à la fois au Canada et dans plusieurs pays européens.

Dans notre étude, la moyenne géométrique du BaP diminuait au cours du temps de 25% à 86% pour douze groupes alors qu'elle augmentait uniquement pour les activités de brasquage entre les années 2001 et 2008. Ces augmentations étaient probablement dues à des changements de la composition des pâtes de brasque et de la température d'utilisation. Il faut noter que, pour l'activité de chargement de pate des électrodes composites, la moyenne géométrique de BaP diminuait pour les PCD mais augmentait pour les PLD. Cette observation peut potentiellement s'expliquer par le fait que l'activité de chargement de pate mesurée sur de longue durée était composée de différentes tâches dont la durée variait de 20 minutes à deux heures suivant le nombre d'électrodes à charger et que la ventilation et l'automation des électrodes peut différer.

Sur ces 15 groupes, seuls trois groupes de la production du silicium ont été étudiés sur plusieurs années. La représentation des niveaux de BaP au cours du temps pour ces trois groupes est donnée à la Figure 14 ainsi que la composition des mélanges. Alors que celle-ci restait constante au cours du temps comme les niveaux mesurés au niveau de la coulée, les expositions au niveau du niplage et du soudage au niveau des électrodes composites diminuaient.

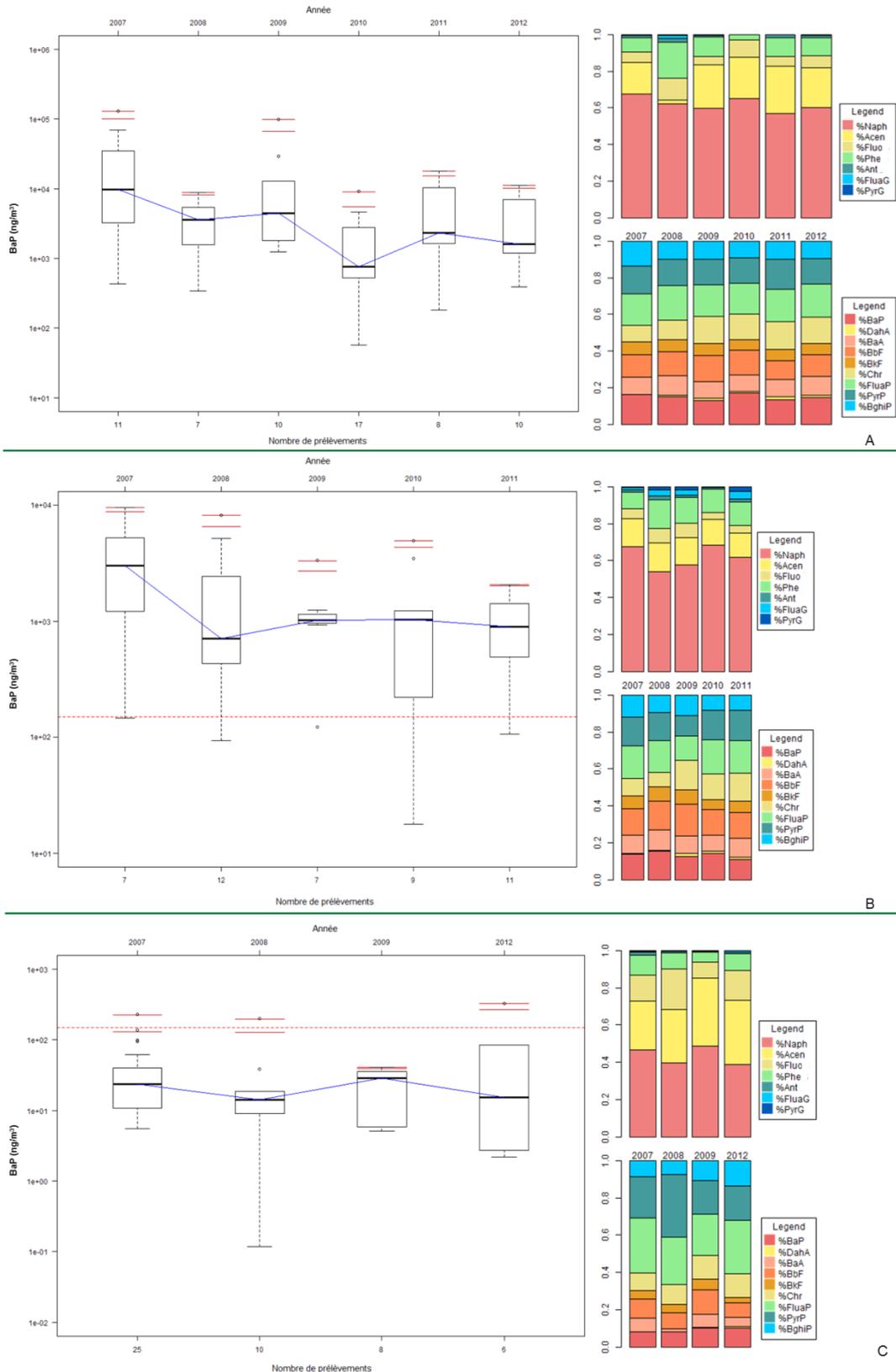
**Tableau 24 : Suivi temporel des niveaux de BaP de 15 groupes d'activités professionnelles**

Groupe de niveau 1	Groupe de niveau 2	Groupe de niveau 3 (activité)	Nb total de prélèv	Nb d'année	Période	GM (ng/m <sup>3</sup> )	Variation
Aluminium	Four	Pontier, Gaziste, Cariste	16	2	2007/2008	49,3/15,2	- 69%
		Petit et grand joints	30	3	2007/2010	129,4/42,2	- 67%
	Brasquage	Petit joint	14	2	2001/2008	12,6/53,8	+ 328%
		Grand joint	13	2	2001/2008	12,4/106,6	+ 762%
Silicium	Electrode composite	Chargement pate - PCD	63	6	2007/2012	8477,9/996,7	- 76%
		Chargement pate	22	3	2009/2011	1300,8/2223,6	+ 64%
		Niplage – PCD	70	6	2007/2012	558,9/180,7	- 68%
		Soudage virole	46	5	2007/2011	1829,7/716,1	- 61%
	Production	Coulée	49	4	2007/2012	24,3/17,8	- 27%
		Chargement MP	25	2	2007/2008	32,5/17,3	- 47%
	Maintenance annuelle	Damage sol	12	2	2011/2012	103,0/103,6	+ 0,6%
Moteurs	Autoroutes	Technicien	15	2	2005/2013	0,25/0,11	- 55%
	Garage véhicules légers	Mécanicien (tous moteurs)	52	3	2007/2013	3,47/0,47	- 87%
	Milieu fermé	Tunnel	21	2	2005/2013	0,075/0,048	- 49%
Bitumes	Bitumes chauds	Enrobé >150°C	19	2	2004/2012	0,94/0,13	- 86%
Cathodes	Cathodes	Cru-filage	52	2	2008/2012	304,7/104,7	- 66%

GM : moyenne géométrique, MP : matières premières, Nb : nombre, Prélèv : prélèvement, PCD : Prélèvement individuel de courte durée (≤2h). Groupes de niveau 1 : secteurs industriels ou sources d'exposition. Groupes de niveau 2 : procédé, localisation ou poste de travail.

En ce qui concerne les autres HAP, la tendance des GM étaient également à la baisse (Figure 15), avec une diminution des concentrations des HAP<sub>P</sub> plus fréquentes que celles des HAP<sub>G</sub>. Toutes les activités présentaient une diminution des niveaux des HAP<sub>P</sub>, à l'exception du dibenzo[a,h]anthracène (DahA) – diminution pour 13/15 activités –, du BbF et PyrP (diminution pour 14/15 activités). En revanche, pour les HAP<sub>G</sub>, entre 12/15 activités pour l'Acen et 14/15 activités pour le Phe et l'Ant, avaient des concentrations qui avaient tendance à diminuer au cours du temps.

Du fait que seulement 15 groupes ont pu être étudiés, il pourrait être intéressant de prévoir des mesurages supplémentaires afin d'étudier la tendance d'évolution des concentrations dans les autres groupes de niveau 3 et de continuer à surveiller les autres activités et notamment celles qui ont montré une augmentation des niveaux. Cela pourra peut-être confirmer, pour les activités de brasquage, que l'augmentation des expositions venait d'un changement de température et de composition de la pâte de brasque.



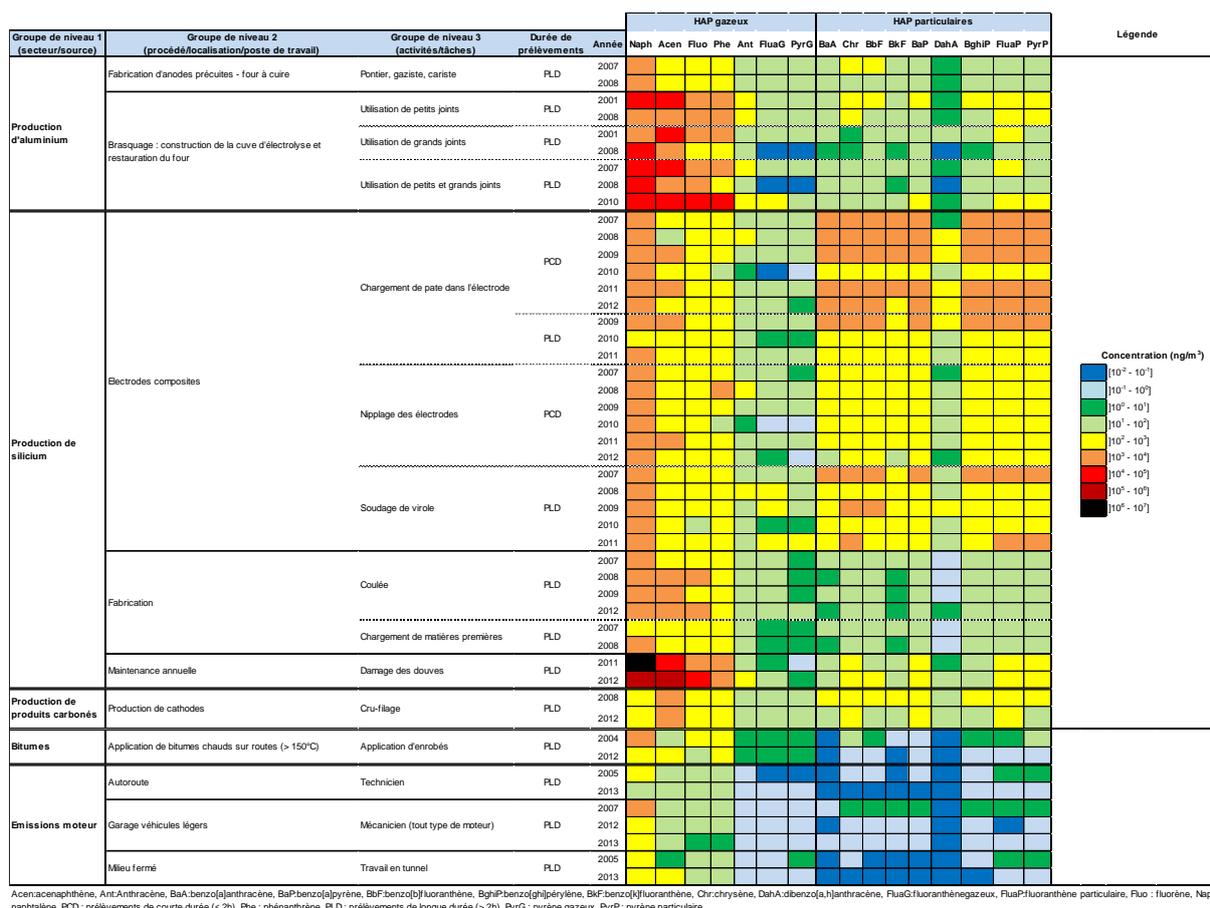


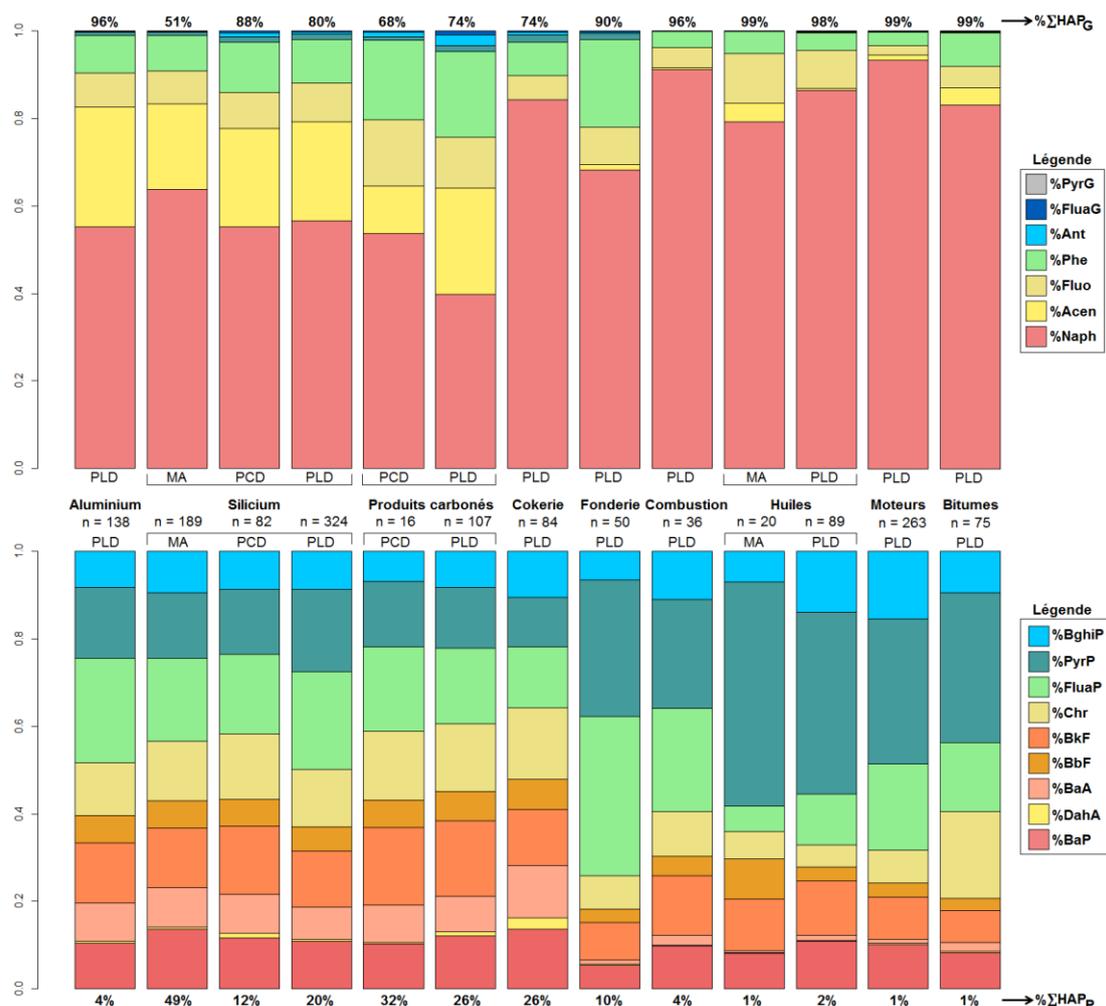
Figure 15 : Evolution temporelle des concentrations d'HAP (moyenne géométrique)

PCD : prélèvements de courte durée ( $\leq 120$  minutes), PLD : prélèvements de longue durée ( $> 120$  minutes). Se reporter au glossaire ou à l'article 1 pour la signification des abréviations des HAP.

Ici nous nous sommes intéressés seulement aux variations des GM des HAP pour avoir une idée de la tendance d'évolution des niveaux au cours du temps. Pour aller plus loin, il pourrait être intéressant d'utiliser un modèle pour confirmer de manière statistique cette observation et pour pouvoir prédire l'évolution des niveaux dans les années à venir.

### 3. Description de la composition chimique des mélanges d'HAP

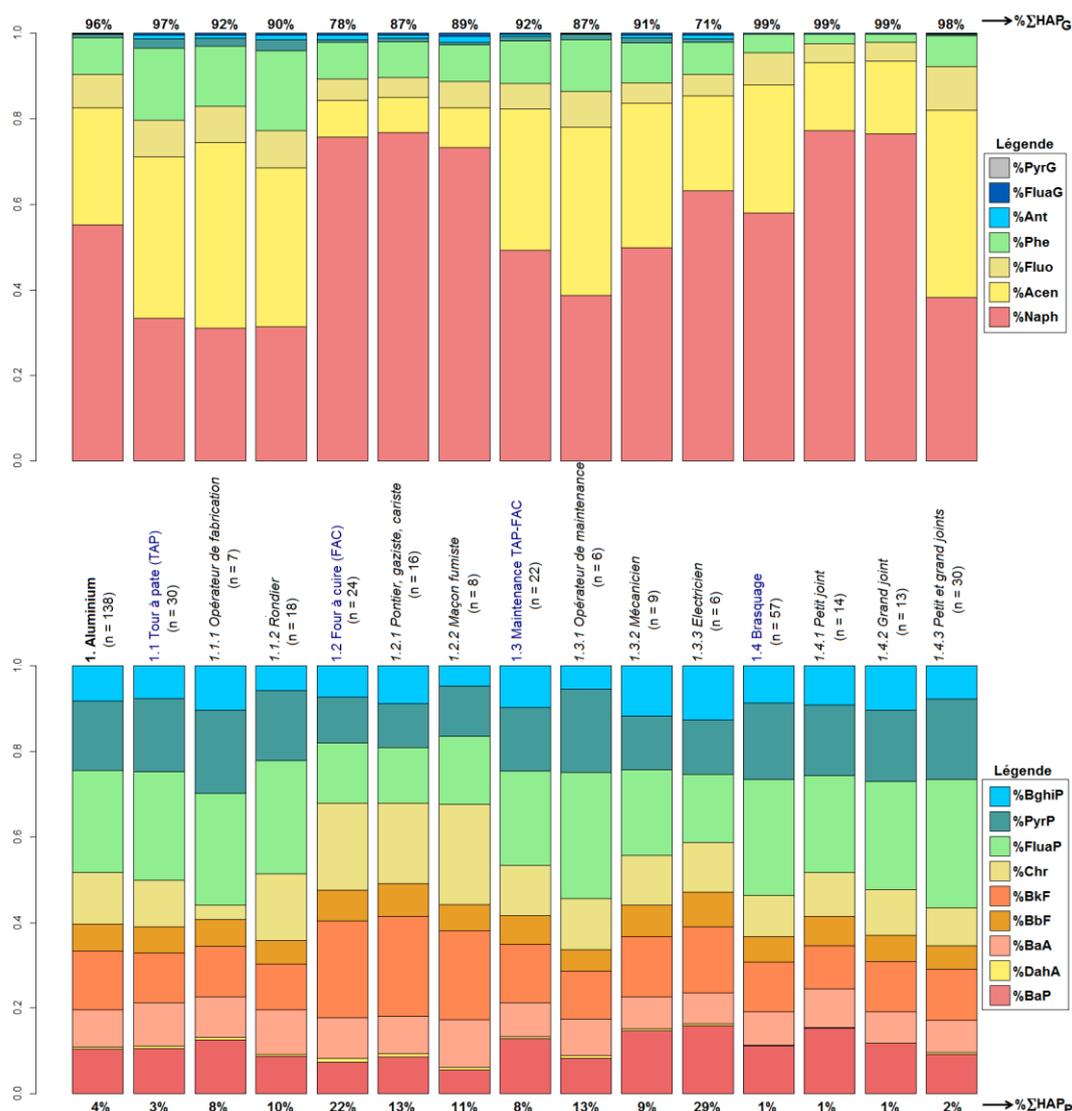
Une variabilité entre les secteurs industriels (niveau 1) a été constatée dans la composition chimique des différents mélanges d'HAP (Figure 16). Bien que la phase gazeuse était toujours la plus abondante, sa proportion était plus faible (de 51% à 90%) au niveau de la production de silicium, des produits carbonés, des cokeries et des fonderies que dans les autres secteurs ( $> 96\%$ ). Le Naph et dans une moindre mesure l'Acen étaient les composés majoritaires. A contrario le PyrP et le FluaP étaient toujours présents en plus grande quantité que leurs homologues gazeux. Au sein de la phase particulière, le PyrP et FluaP étaient les composés les plus abondants alors que le BaP restait toujours inférieur à 15% et que le DahA restait toujours inférieur à 4%.



**Figure 16 : Composition chimique des mélanges d'HAP de chaque groupe de niveau 1**

MA : mesurage d'ambiance, n : nombre de prélèvements, PCD : prélèvements individuels de courte durée, PLD : prélèvements de longue durée. Les pourcentages sont exprimés avec les moyennes géométriques. Les groupes de niveau 1 correspondent à des secteurs industriels ou des sources d'exposition. Se reporter au glossaire ou à l'article 1 pour la signification des abréviations des HAP.

Une variabilité intra-groupe a également pu être observée dans tous les groupes de niveau 1 (secteur/source). A titre d'illustration la Figure 17 montre la variabilité au sein du secteur de production d'aluminium. Mais là encore, la phase gazeuse était toujours la plus abondante, avec le Naph et l'Acen comme composés majoritaires, représentant 71% du mélange pour l'électricien opérant sur les fours à 99% pour le brasquage. Au niveau de la phase particulaire, le BaP restait toujours inférieur à 15% mais le Chr et le BkF pouvait atteindre près de 20%. Bien que les HAP<sub>G</sub> soient moins toxiques, ils étaient les HAP les plus abondants et sont les plus investigués en environnement [Kim 2013]. Il n'a pas été possible de comparer les compositions chimiques avec celles retrouvées dans la littérature car les HAP individuels mesurés ne sont jamais les mêmes d'une étude à une autre. Néanmoins, avoir des connaissances sur la composition chimique de la phase gazeuse et particulaire est utile car elles donnent des informations concernant les sources d'émission et renseignent sur la température des sources d'émission [Stogiannidis 2015].



En conclusion, ce travail va dans le même sens que de précédentes études en montrant que les niveaux de concentration ainsi que la composition chimique des mélanges sont hautement variables et dépendent des sources d'émission d'HAP. De plus, il montre que la variabilité existe entre les industries mais aussi à l'intérieur d'une industrie où les groupes d'exposition qui les composent avaient des niveaux et une composition chimique des mélanges clairement variables. Ceci souligne l'importance d'être le plus précis possible et de recueillir le détail des activités professionnelles du salarié pour décrire et caractériser précisément leur exposition ainsi que d'en suivre l'évolution temporelle. Cela met également en avant l'utilité de récolter de nombreuses variables explicatives pour pouvoir constituer des GHE, bien que cela demande beaucoup d'efforts et de temps. Malgré que les niveaux de concentration aient clairement diminué au cours des dernières années, des efforts restent nécessaires.

### *Résumé*

Les données d'E-HAP représente le paysage industriel français et sont réparties dans 9 groupes (secteurs) de niveau 1 qui sont composés de 2 (pour les fonderies et la production de produits carbonés) à 10 (pour les émissions moteur et la combustion) groupes de niveau 2. Chaque groupe de niveau 2 est constitué de 5-10 groupes de niveau 3 (GN<sub>3</sub>) pour les cokeries et fonderies, 10-20 GN<sub>3</sub> pour la production d'aluminium, de produits carbonés, les huiles, la combustion et les bitumes, de 24 GN<sub>3</sub> pour la production de silicium et de 43 GN<sub>3</sub> pour les émissions moteurs. De 50 à 150 prélèvements ont été réalisés dans chaque groupe de niveau 1, sauf dans les émissions de moteurs et la production de silicium où 364 et 617 échantillons atmosphériques ont été prélevés, respectivement.

Au sein des secteurs, les niveaux d'HAP et la composition chimique des mélanges sont hautement variables et dépendent des sources d'émission. Les concentrations des HAP gazeux sont toujours plus élevées que celles des HAP particulaires : elles sont de 3 (pour les cokeries) à 291 fois plus grandes (pour les bitumes). Les niveaux les plus élevés sont observés dans les groupes utilisant des produits dérivés de la houille : la moyenne géométrique de BaP est de 932 ng/m<sup>3</sup> pour les cokeries, 184 ng/m<sup>3</sup> pour la production de silicium, 67 ng/m<sup>3</sup> pour la fabrication de produits carbonés, 55 ng/m<sup>3</sup> pour la production d'aluminium et de 5 ng/m<sup>3</sup> pour les fonderies. Les niveaux les plus faibles sont retrouvés dans les groupes utilisant des produits dérivés du pétrole : la moyenne géométrique de BaP est de 4 ng/m<sup>3</sup> pour la combustion, 0.9 ng/m<sup>3</sup> pour les huiles, 0.7 ng/m<sup>3</sup> pour les moteurs et de 0.3 ng/m<sup>3</sup> pour l'application de bitume.

Les niveaux atmosphériques peuvent être très différents au sein d'un même secteur, avec par exemple pour le BaP, des différences d'un facteur 5-10 au sein des cokeries, des bitumes, de la production d'aluminium, d'un facteur 20-25 pour les huiles, la combustion, la fabrication de produits carbonés, d'un facteur 48 pour les fonderies, d'un facteur 63 pour les émissions moteurs et d'un facteur 172 au sein de la production de silicium. Ceci souligne l'importance d'être le plus précis possible dans le codage des activités professionnelles et donc de recueillir le détail des activités effectuées par le salarié pendant son poste de travail afin de caractériser précisément son exposition.

Au sein du mélange, la phase gazeuse est toujours la phase majoritaire. Elle représente plus de 96% des HAP totaux pour les groupes utilisant des produits dérivés du pétrole et de 70 à 90% du mélange pour les autres. Seul le chargement des boulets de pâte des électrodes composites dans la production de silicium est caractérisé par un aérosol important avec une phase particulaire plus abondante que la phase gazeuse. La proportion de BaP au sein de la phase particulaire est toujours de l'ordre de 10 à 15% alors que celle du Naph au sein de la phase gazeuse est comprise entre 40 et 90%.

Les niveaux ont diminué au cours des 13 dernières années (e.g., diminution globale du BaP de 5%/an) mais reste cependant élevés dans plusieurs industries. Seule l'évolution temporelle de 15 groupes de niveau 3 a pu être investiguée, montrant que des mesures supplémentaires seraient intéressantes, notamment dans les groupes où l'exposition était la plus élevée.

## Chapitre VI – Estimation des risques d'effets toxiques

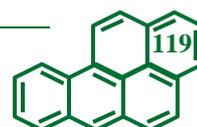
Afin d'étudier les HAP ayant des effets toxiques cumulatifs/chroniques sur la santé, seuls les PLD ont été analysés. Les PLD représentaient d'ailleurs 86% des prélèvements individuels contenus dans E-HAP. Parmi les HAP, les effets du BaP et du Naph ont été investigués car ce sont les seuls à disposer d'un ERU, CSF et d'une VLEP et/ou MRL (Tableau 16). Pour le BaP, la VLEP la plus astreignante (française) de 150 ng/m<sup>3</sup>, l'ERU et le CSF recommandés par le bureau d'évaluation des risques pour la santé et l'environnement (OEHHA) ont été utilisés car les mesures ont été réalisées en France et car ces valeurs sont les plus astreignantes. Ainsi, les risques pourront être surestimés mais a priori pas sous-estimés. Pour le Naph, le niveau de risque minimal à ne pas dépasser pour les longues durées (MRL chronique) d'une valeur de 3500 ng/m<sup>3</sup> et les seuls ERU et CSF à disposition ont été choisis. Ce MRL a été choisi car le Naph est le seul à disposer d'une VTR pour un effet à seuil et car cette valeur est recommandée par l'agence états-unienne pour les substances toxiques et les registres des maladies (ATSDR) qui est une agence reconnue dans le monde pour établir les profils toxicologiques des substances nocives et proposer des valeurs limites sanitaires utilisées par de nombreuses institutions dans divers pays. La VLEP réglementaire française du Naph de 50 mg/m<sup>3</sup> n'a pas été utilisée car elle est définie pour des boules antimites qui ne sont pas rencontrées en environnement professionnel. Nous avons fait le choix d'étudier le Naph bien que les effets pour lesquels les valeurs limites sont définies n'aient pas encore été mis en évidence chez l'homme mais seulement chez l'animal.

### 1. Groupes d'exposition avec trois à cinq prélèvements

Plusieurs organismes recommandent d'avoir au moins six valeurs/mesures pour effectuer des calculs statistiques stables [Hewett 2001, NMCPHC 2015] et pour pouvoir constituer des GHE [Ignacio 2006]. Par conséquent, pour les groupes d'exposition ayant entre trois et cinq prélèvements, seul le rapport de la concentration avec les valeurs de référence ( $V_{\text{réf}}$ ) établie pour des effets à seuils a été effectué à titre indicatif. Pour ce faire, la concentration maximale de chaque groupe a été comparée à différents seuils : 10%  $V_{\text{réf}}$ , 50%  $V_{\text{réf}}$  et  $V_{\text{réf}}$ . Les situations les plus préoccupantes seraient rencontrées pour les groupes pour lesquels la concentration maximale ( $C_{\text{max}}$ ) dépasse la  $V_{\text{réf}}$  alors que les situations les moins « préoccupantes » correspondraient à des groupes possédant une  $C_{\text{max}} < 10\%$  de la  $V_{\text{réf}}$ . Un total de 33 groupes d'exposition était constitué de 3 à 5 PLD (Tableau 25). Parmi eux, un correspondait à un groupe de niveau 1 (secteur/source), cinq à des groupes de niveaux 2 (procédé/localisation/poste de travail) et 27 à des groupes de niveau 3 (activité) de description. Onze utilisaient des produits dérivés de houille (lignes 2 à 12 du Tableau 25) et 22 des produits dérivés du pétrole (lignes 13 à 34 du Tableau 25). Les concentrations les plus élevées ont été observées chez des groupes de personnes utilisant des produits dérivés de houille. Ce sont donc ces personnes qui étaient les plus à risque.

- Groupes d'exposition utilisant des produits dérivés de la houille

Les travailleurs de six groupes sur onze avaient des  $C_{\text{max}}$  dépassant le MRL Naph (3 500 ng/m<sup>3</sup>). Les mécaniciens des électrodes composites de la production de silicium et les maçons fumistes dans la production de cathodes avaient des  $50\% \text{ MRL Naph} \leq C_{\text{max}} < \text{MRL Naph}$  alors que les maçons fumistes chargés de la réfection des poches des fours de production de silicium ainsi que les personnes réalisant les activités de recuisson et d'imprégnation des cathodes avaient  $10\% \text{ MRL Naph} \leq C_{\text{max}} < 50\% \text{ MRL Naph}$ . Des  $C_{\text{max}} > \text{VLEP BaP}$  (150 ng/m<sup>3</sup>) ont été observées pour neuf des onze groupes. Seuls les maçons fumistes chargés de la réfection des poches des fours de production de silicium et les personnes réalisant les activités de recuisson des cathodes avaient  $10\% \text{ VLEP BaP} \leq C_{\text{max}} < 50\% \text{ VLEP BaP}$ .



• Groupes d'exposition utilisant des produits dérivés du pétrole

Pour les groupes d'exposition utilisant des produits dérivés du pétrole, des  $C_{max} > MRL\ Naph$  ont été trouvées pour trois groupes (assainissement en centre-ville, tronçonnage et pompiers en formation). Les mécaniciens automobiles et poids-lourds exposés aux huiles, les mécaniciens exposés aux gaz d'échappement de moteur diesel, les salariés utilisant des groupes électrogènes et ceux utilisant des tronçonneuses (avec un mélange comme carburant) avaient quant à eux  $50\% MRL\ Naph \leq C_{max} < MRL\ Naph$  (Tableau 25). Les douze groupes restants avaient soit  $10\% MRL\ Naph \leq C_{max} < 50\% MRL\ Naph$  ou soit  $C_{max} < 10\% MRL\ Naph$ . Pour vingt des vingt-deux groupes,  $C_{max} < 10\% VLEP$ . Les personnes déchargeant des engins et étant exposées au gaz d'échappement en milieu fermé avaient quant à eux  $10\% VLEP\ BaP \leq C_{max} < 50\% VLEP\ BaP$ . A contrario, les pompiers en formation avaient  $50\% VLEP\ BaP \leq C_{max} < VLEP\ BaP$ .

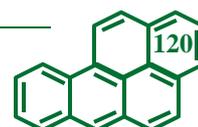
Tableau 25 : Dépassement de la valeur de référence pour les groupes d'exposition composés de 3 à 5 PLD

Groupe de niveau 1	Groupe de niveau 2	Groupe de niveau 3	N	Naph (ng/m <sup>3</sup> ) [min-max]	C <sub>max</sub> /MRL Naph	BaP (ng/m <sup>3</sup> ) [min-max]	C <sub>max</sub> /VLEP BaP
Production de produits carbonés	Production de cathodes	Imprégnation	5	[274-385]	Orange	[45-174]	Orange
		Recuison	4	[301-436]	Orange	[27-74]	Orange
		Fumiste, maçon	3	[359-626]	Orange	[16-205]	Orange
Cokerie	Réparation atelier	Tous	3	[5409-20143]	Orange	[4332-11634]	Orange
	Maçon	Galerie	5	[21191-198617]	Orange	[1540-14807]	Orange
Production d'aluminium	Tour à pâte	Nettoyage déchets	4	[420-8594]	Orange	[218-41891]	Orange
	Electrolyse	Tous	5	[1144-25488]	Orange	[44-1684]	Orange
Production de silicium	Electrode composite	Niplage	5	[423-10830]	Orange	[33-1967]	Orange
		Mécanicien	3	[231-2183]	Orange	[6,5-406]	Orange
	Electrode Söderberg	Chargement pain	5	[265-275357]	Orange	[12-804]	Orange
	Maçon fumiste	Réfection poche	4	[202-1507]	Orange	[2,6-15]	Orange
Huiles	Décolletage	Régleur	4	[126-294]	Vert	[0,35-1,49]	Vert
	Usinage	Electroérosion	4	[600-951]	Vert	[0,83-1,25]	Vert
	Véhicules	Mécanicien auto, PL	4	[1445-2483]	Vert	[3,80-7,85]	Vert
	Soudage graisse	Tous	3	[109-175]	Vert	[0,03-2,81]	Vert
	Garage VL	Mécanicien diesel	3	[1889-2127]	Vert	[0,03-2,81]	Vert
Moteurs	Conducteur	Cariste	5	[67-228]	Vert	[0,32-0,43]	Vert
		Chauffeur-livreur	3	[174-286]	Vert	[0,71-1,31]	Vert
		Bus	3	[291-549]	Vert	[0,19-0,70]	Vert
	Centre-ville	Assainissement	5	[1710-4502]	Vert	[1,37-3,88]	Vert
		Tronçonnage	5	[5734-13990]	Vert	[0,98-12]	Vert
Groupes électrogènes	Moteurs deux-temps	Débroussailleuse – mélange	4	[636-692]	Vert	[1,33-7,23]	Vert
		Tronçonnage – mélange	4	[1036-1800]	Vert	[1,70-3,50]	Vert
	Très petite puissance	3	[1862-3367]	Vert	[0,18-0,74]	Vert	
Milieu fermé	Petite puissance	3	[957-1866]	Vert	[0,93-1,52]	Vert	
	Moyenne puissance	3	[2029-2190]	Vert	[0,16-8,45]	Vert	
Combustion	Pompiers	Déchargement engins	4	[913-3635]	Vert	[8,19-62]	Vert
Bitumes (application)	Bitumes chauds sur toitures	Formation	4	[7737-18345]	Orange	[24-83]	Orange
		Tous	5	[131-1150]	Vert	[0,03-1,31]	Vert
	Pose étanchéité – pain et rouleau	3	[131-264]	Vert	[0,03-0,78]	Vert	
Encre	Bitumes chauds sur routes	Pontage	4	[236-349]	Vert	[0,20-0,40]	Vert
	Tous	Tous	4	[73-717]	Vert	[0,03-0,56]	Vert
	Encre offset	Tous	3	[73-94]	Vert	[0,03-0,03]	Vert

Auto : automobile, BaP : benzo[a]pyrène, max : concentration maximale, min : concentration minimale, Naph : naphthalène, PL : poids-lourds, VL : véhicules légers. Les groupes de niveau 1 correspondent à des secteurs industriels ou des sources d'exposition, ceux de niveau 2 soit à un procédé, soit une localisation ou soit un poste de travail, alors que ceux de niveaux 3 correspondent à des activités/tâches professionnelles. La couleur verte indique les groupes pour lesquels  $C_{max} < 10\% V_{réf}$ , la couleur jaune ceux avec  $10\% V_{réf} \leq C_{max} < 50\% V_{réf}$ , avec la couleur orange ceux avec  $50\% V_{réf} \leq C_{max} < V_{réf}$  et la couleur rouge ceux avec  $C_{max} > V_{réf}$ .

Les groupes les plus à risque étaient ceux utilisant des produits dérivés de houille, ce qui n'était pas surprenant car ce sont eux qui avaient les concentrations les plus élevées. Pour le Naph, 24 groupes avaient une  $C_{max}$  supérieure à 10% du MRL, indiquant que le déclenchement de l'effet toxique était possible et que des mesures de prévention et protection sont nécessaires [Mater 2015].

Pour le BaP, il sera nécessaire de mettre en place des dispositions de prévention et de protection pour tous les groupes utilisant des produits dérivés de la houille –car ils avaient une  $C_{max}$  supérieure à 10%



de la VLEP-8h – et de refaire des mesurages car il y avait au moins une concentration dépassant la valeur limite pour 9 des 11 groupes [Mater 2015]. En ce qui concerne les groupes utilisant des produits dérivés du pétrole, les GDF les plus à risque de cancer du poumon étaient les pompiers et les personnes exposés aux émissions moteurs lors du déchargement d'engins en milieu fermé. D'ailleurs le métier de pompier est classé par le CIRC comme peut-être cancérigène pour l'homme (2B) [CIRC 2015]. Les équipements de protection individuelle n'ayant pas été pris en compte, l'estimation des risques pourrait surestimer la réalité. Néanmoins avec les résultats observés, il faudrait mettre en place des mesures de prévention et de protection ainsi que réaliser des nouvelles campagnes de mesurages dans ces deux groupes [Mater 2015]. En revanche cela ne sera pas nécessaire pour les 20 autres groupes car aucun d'entre eux n'avait une concentration qui dépassait la VLEP-8h du BaP et à l'exception des deux groupes précédemment évoqués, les concentrations étaient tellement basses que la  $C_{max}$  ne dépassait jamais 10% de la VLEP-8h et donc que le risque était très faible.

## 2. Groupes d'exposition avec au moins six prélèvements

Du fait d'une variabilité importante des niveaux de concentration au sein de chaque groupe de niveau 1, il est important de ne pas s'arrêter seulement au premier niveau de description pour ne pas avoir une estimation grossière du risque.

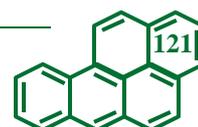
Bien qu'il soit possible d'estimer un risque pour chaque groupe d'exposition, il est important que les groupes soient des GHE pour avoir une estimation fiable du risque [Perkins 2008]. En conséquence, afin d'estimer le risque de tous les groupes d'exposition, un degré de confiance (DCF) a été calculé pour chaque classe d'homogénéité (Équation 4). Pour ce faire, supposons que la distribution des concentrations suit une loi lognormale, ce qui est généralement le cas en hygiène industrielle [Buchet 1992, Burstyn 2002, Rappaport 1991, Wu 1999]. Les probabilités sont données par l'aire sous la courbe. Par exemple, l'intervalle *moyenne*  $\pm 2$  *écart-types* couvre une probabilité d'environ 95%. Dans le cas où la moyenne est nulle, l'aire sous la courbe est égale au carré de l'écart-type ( $\sigma$ ). De plus, le GSD est défini comme l'exponentielle de  $\sigma$ . Par conséquent, si  $GSD = 3$  (GHE) est choisi comme courbe de référence pour une probabilité fixée à 95%, alors il est possible de déterminer la probabilité associée à un autre GSD par un produit en croix (Équation 4), tel que :

**Équation 4 : Degré de confiance de l'estimation des risques**

$$DCF = F_2 = \left(\frac{A_1}{A_2}\right) F_1 = \left(\frac{\sigma_1}{\sigma_2}\right)^2 F_1 = \left(\frac{\ln(GSD_1)}{\ln(GSD_2)}\right)^2 F_1 \quad \text{car } GSD = e^\sigma \quad (4)$$

Où  $F_1$  et  $F_2$  sont les probabilités données par les aires sous la courbe  $A_1$  et  $A_2$ . L'indice 1 correspond à la courbe de référence et l'indice 2 à la courbe dont la probabilité est recherchée. Dans notre cas,  $F_1$  est fixée à 95% et  $GSD_1$  à 3.

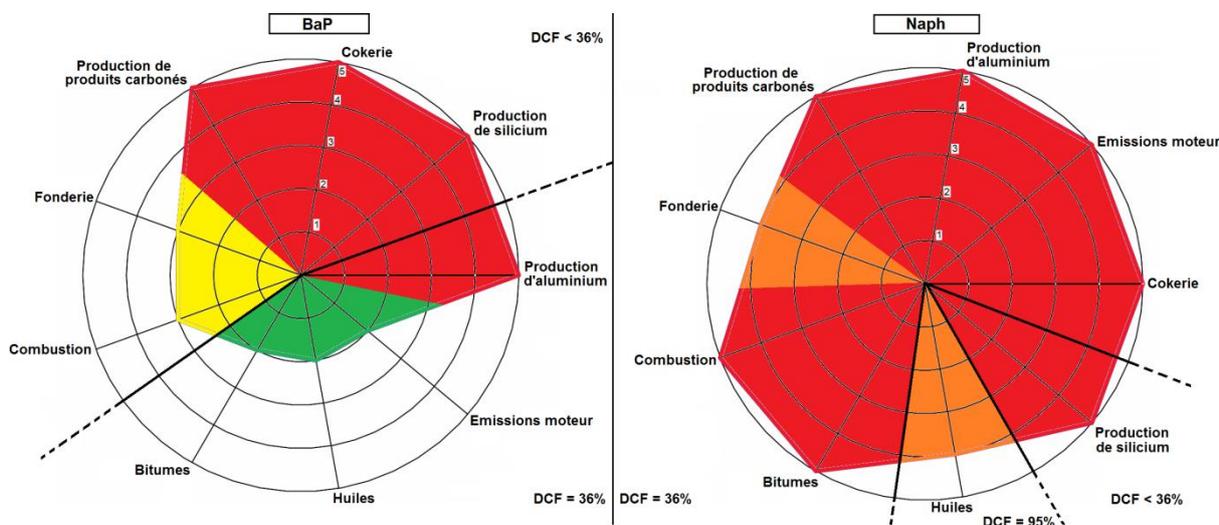
La probabilité de 95% a été choisie car traditionnellement les règles de décision pour estimer les risques sont basées sur l'utilisation du 95<sup>ème</sup> centile (Tableau 4). La borne maximale des classes d'homogénéité (ex. : 6 pour la classe intermédiaire) a été utilisée comme  $GSD_2$  dans l'Équation 4. Après calcul, il a été déterminé que le DCF de la classe d'homogénéité forte ( $GSD \leq 3$ ) était de 95%, ce qui signifie que l'estimation du risque était fiable à 95%. Pour la classe d'homogénéité intermédiaire ( $3 < GSD \leq 6$ ), le DCF était de 36% alors que pour la classe d'homogénéité faible ( $GSD > 6$ ) il était  $< 36\%$ . Pour cette dernière, la classe ne possédant pas de borne maximale il est seulement possible d'indiquer que le DCF se trouve entre 0 et 36%.



## 2.1 Ratio de danger

Pour les mêmes raisons que les groupes d'exposition constitués de 3 à 5 prélèvements, les ratios de dangers ont été calculés pour le BaP à partir de la VLEP-8h française de 150 ng/m<sup>3</sup> et pour le Naph avec le MRL chronique de 3500 ng/m<sup>3</sup>. Pour rappel si le RD dépasse 1, alors un risque existe sinon les salariés sont théoriquement hors de danger.

En calculant les RD et en appliquant les règles du Tableau 4 il est apparu que pour les groupes de niveau 1 (secteur/source), les salariés exposés aux HAP par le biais de produits dérivés de houille avaient un risque de cancer du poumon (pour le BaP) bien plus important que ceux exposés via des produits dérivés du pétrole. En revanche, pour les lésions nasales, quel que soit le groupe de niveau 1, le risque était soit élevé, pour les fonderies (DCF = 36%) et les huiles (DCF = 95%), soit très élevé pour les groupes restants –pour un DCF de 36% sauf pour les cokeries où le DCF était < 36%. Ces résultats sont synthétisés sur la Figure 18.



**Figure 18 : Ratio de danger – risques de cancer du poumon et de lésions nasales pour les groupes de niveau 1**  
 1 : risque très faible, 2 : risque faible, 3 : risque modéré, 4 : risque élevé, 5 : risque très élevé. DCF : degré de confiance. Les cercles correspondent au risque, avec le cercle du centre (le plus petit) qui correspond au risque très faible et le cercle extérieur qui correspond au risque très élevé. La « pointe » de chaque groupe indique son risque.

Une variabilité intra-groupe de niveau 1 a été observée, ce qui est cohérent avec ce qui a été trouvé pour les niveaux de concentration et souligne l'importance d'être le plus précis possible et de recueillir le détail des activités professionnelles du salarié pour estimer le risque de manière la plus précise possible. Tous ces résultats sont synthétisés dans le Tableau 26.

Par exemple, dans la production de silicium, tous les groupes de niveaux 2 et 3 avaient un risque très élevé de lésions nasales et de cancer pulmonaire à l'exception du chef de poste pour qui le risque était élevé. Cette différence peut s'expliquer par le fait que le chef de poste ne se trouve jamais au même endroit puisqu'il gère plusieurs postes de travail et peut-être également par le fait qu'il effectue des tâches administratives dans des locaux où une exposition aux HAP ne devrait potentiellement pas être observée. Il faut également noter que bien que le risque estimé pour l'activité de démontage des plaques et/ou couronne de la maintenance annuelle avait un DCF de 36%, la concentration minimale de BaP retrouvée au sein de ce groupe était de 218 ng/m<sup>3</sup> et dépassait donc la V<sub>réf</sub>. En conséquence même si le groupe est mal défini (GSD > 3), il est possible de considérer l'estimation du risque comme fiable.

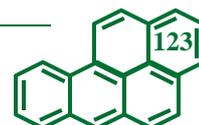
Tableau 26 : Estimation des risques au sein des groupes de niveau 1 – ratio de danger

Niveau de description	Naph	DCF	BaP	DCF	Niveau de description	Naph	DCF	BaP	DCF
<b>1. Production d'aluminium</b>	101937	36%	464	36%	<b>6. Emissions moteur</b>	9204	36%	8,4	36%
1.1 Tour à pate (TAP)	7531	95%	1156	<36%	6.1 Autoroutes	600	95%	0,78	36%
1.1.1 Opérateur de fabrication	4804	95%	285	95%	6.1.1 Péager	760	95%	0,66	36%
1.1.2 Rondier	9025	36%	486	36%	6.1.2 Technicien	463	36%	1,2	36%
1.2 Four à cuire (FAC)	5461	95%	67	95%	6.2 Garage poids-lourds	4215	95%	9,8	36%
1.2.1 Pontier, gaziste, cariste	5850	95%	73	95%	6.2.1 Mécanicien poids-lourds	2116	95%	8,5	36%
1.2.2 Maçon fumiste	1465	95%	54	95%	6.2.2 Mécanicien engins TP	3045	95%	3,6	<36%
1.3 Maintenance TAP et FAC	24040	36%	511	36%	6.2.3 Mécanicien machines agricoles	11866	95%	6,1	95%
1.3.1 Opérateur de maintenance	50368	<36%	345	95%	6.3 Garage véhicules légers	2888	95%	6,6	36%
1.3.2 Mécanicien	7550	95%	696	95%	6.3.1 Mécanicien – tout moteur	2305	95%	6,8	95%
1.3.3 Electricien	4057	95%	183	95%	6.4 Conducteurs	482	95%	1,5	95%
1.4 Brasquage	126995	36%	201	36%	6.5 Centre-ville	26913	36%	4	95%
1.4.1 Utilisation de petits joints	107994	95%	148	36%	6.5.1 Egoutier	30973	<36%	4	95%
1.4.2 Utilisation de grands joints	213691	95%	151	36%	6.6 Utilisation de moteurs 2 et 4 temps	19346	36%	11	95%
1.4.3 Utilisation de petits et grands joints	111915	36%	249	95%	6.6.1 Débroussailleuse	1863	95%	4,4	95%
<b>2. Production de silicium</b>	410425	<36%	7167	<36%	6.6.2 Taille-haie	26748	95%	15	95%
2.1 Electrodes composites	9605	95%	8535	36%	6.7 Groupes électrogènes	3108	95%	8,3	36%
2.1.1 Chargement de pate	7302	95%	11899	36%	6.8 Milieu fermé	9647	36%	18	<36%
2.1.2 Soudage de virole	28648	36%	5882	36%	6.8.1 Conducteur en souterrain	12061	95%	8,2	36%
2.2 Electrodes Söderberg	7929	36%	1097	36%	6.8.2 Travail en tunnel	1965	95%	0,68	36%
2.2.1 Soudage de virole	9978	36%	1187	36%	<b>7. Combustion</b>	12332	36%	65	<36%
2.3 Fabrication	11699	36%	202	36%	7.1 Pompiers	17294	95%	77	95%
2.3.1 Chef de poste	3191	95%	148	36%	7.2 Ramoneurs	1105	95%	51	95%
2.3.2 Chargement de MP	5754	95%	260	36%	7.3 Incinérateur d'ordures ménagères	1189	95%	25	<36%
2.3.3 Coulée	15502	36%	179	36%	7.3.1 En fonctionnement	1230	95%	10	36%
2.4 Maçon fumiste	152348	<36%	23026	<36%	<b>8. Bitumes</b>	19978	36%	2,8	36%
2.4.1 Intervention dans le four	115389	36%	26244	36%	8.1 Bitumes chauds (> 150°C)	22870	95%	3	36%
2.5 Maintenance annuelle	1223323	<36%	16219	<36%	8.1.1 Application d'enrobés	17595	36%	2,5	36%
2.5.1 Démontage plaque et/ou couronne	195633	36%	25713	36%	8.1.2 Application d'enduits	161587	<36%	0,25	95%
2.5.2 Démontage résistors	9313	95%	3731	36%	8.1.3 Travail en tunnel	2740	95%	3,9	36%
2.5.3 Damage de douve	2189399	95%	449	95%	8.2 Bitumes tièdes (> 150°C)	1415	95%	1,8	36%
<b>3. Production de produits carbonés</b>	3953	36%	921	<36%	<b>9. Cokerie</b>	110970	36%	11310	<36%
3.1 Production de cathodes	3953	36%	921	<36%	9.1 Enfourneuse	112302	<36%	5945	<36%
3.1.1 Cru-filage des cathodes	2324	95%	1006	36%	9.2 Réglages des portes des fours	58483	36%	4184	36%
3.1.2 Cuisson des cathodes	1441	95%	1130	<36%	9.3 Défourneuse	9157	95%	1364	95%
3.1.3 Graphitisation des cathodes	336	95%	34	95%	9.4 Nettoyage des batteries des fours	67255	95%	4912	36%
3.1.4 Analyse en laboratoire	42144	36%	256	36%	9.5 Rondier	261464	36%	16428	<36%
<b>4. Fonderie</b>	2736	36%	72	<36%	9.6 Maçon	126535	36%	12317	36%
4.1 Fonderie d'aluminium	2729	95%	2,6	36%	9.6.1 Travail sur les fours	15540	95%	2540	95%
4.1.1 Fondateur, conducteur	3341	95%	2,9	36%	9.6.2 Travail en galerie	176091	95%	14029	95%
4.1.2 Couleur	1064	95%	1,3	36%					
4.2 Acierie	2549	36%	121	36%					
4.2.1 Opérateur du four de fusion	2771	95%	837	<36%					
4.2.2 Métallurgie en poche	3096	95%	61	36%					
4.2.3 Maçon fumiste	870	36%	43	36%					
<b>5. Huiles</b>	1829	95%	8,7	36%					
5.1 Décolletage	13312	36%	1,7	95%					
5.1.1 Décolleteur, aide-décolleteur	15310	<36%	1,8	95%					
5.2 Usinage	1188	95%	3,2	36%					
5.2.1 Usinage mécanique	519	95%	0,62	95%					
5.3 Verrerie	1748	95%	18	95%					
5.4 Véhicules	2096	95%	6,5	95%					
5.4.1 Chauffeur-mécanicien	1541	95%	4,5	95%					

BaP : benzo[*a*]pyrène, DCF : degré de confiance de l'estimation du risque, MP : matières premières, Naph : naphthalène, TP : travaux publics,  $V_{ref}$  : valeur de référence (VLEP-8h de 150 ng/m<sup>3</sup> pour le BaP et MRL de 3500 ng/m<sup>3</sup> pour le Naph). Les groupes de niveaux 1 (secteur/source) sont indiqués avec un seul chiffre, ceux de niveaux 2 (procédé, localisation, poste de travail) avec deux chiffres et ceux de niveaux 3 (activités/tâches) avec trois chiffres.  
 En rouge : risque très élevé (centile 95 >  $V_{ref}$ ), en orange : risque élevé (50%  $V_{ref}$  < centile 95 ≤  $V_{ref}$ ), en jaune : risque modéré (10%  $V_{ref}$  < centile 95 ≤ 50%  $V_{ref}$ ), en vert : risque faible : (1%  $V_{ref}$  < centile 95 ≤ 10%  $V_{ref}$ ), en bleu : risque très faible (centile 95 ≤ 1%  $V_{ref}$ ).

Dans la production d'aluminium, le type de joint avait une influence sur le risque de cancer pulmonaire. Les opérateurs utilisant exclusivement des petits joints avaient en effet un risque élevé alors que ceux utilisant exclusivement des grands joints ou ceux utilisant à la fois des petits et grands joints avaient un risque très élevé. Il faut cependant pondérer cette observation par le fait que l'écart entre le 95<sup>ème</sup> centile de l'activité utilisant des petits joints et celle utilisant des grands n'était que de 3 ng/m<sup>3</sup>. Compte tenu du DCF (36% pour ces deux activités), il se peut que l'estimation des risques soit un peu erronée car les 95<sup>èmes</sup> centiles des concentrations de BaP étaient très proches de la valeur limite de 150 ng/m<sup>3</sup>.

Au niveau des fonderies, une différence a pu être constatée entre aciérie et fonderie d'aluminium concernant le risque de cancer du poumon. En effet, le risque était faible ou très faible pour les groupes « fils » des fonderies d'aluminium (DCF = 36%) contrairement aux aciéries où le risque était modéré pour le maçon fumiste et la métallurgie en poche (DCF = 36%) et très élevé pour les tâches réalisées au niveau du four de fusion (DCF < 36%). Pour ces dernières, il se peut que le risque soit surestimé car à l'exception d'une seule concentration d'une valeur de 1110 ng/m<sup>3</sup>, toutes les autres sont < 20ng/m<sup>3</sup>, ce qui peut également expliquer que le GSD du BaP soit égal à 7,3. Il serait donc



judicieux pour ce groupe d'obtenir des informations supplémentaires pour mieux le décrire et augmenter son homogénéité permettant ainsi une meilleure estimation des risques. La même remarque peut être faite pour le maçon fumiste pour lequel une seule concentration est de l'ordre de 220 ng/m<sup>3</sup> alors que toutes les autres sont inférieures à 45 ng/m<sup>3</sup>. La proposition de découpage évoquée dans le Tableau 21 pourrait être une solution pour améliorer l'estimation du risque car en tenant compte de cette subdivision, les maçons fumistes n'effectuant pas de montage de paroi sur les poches transfert et coulée auraient un risque modéré (DCF = 95%).

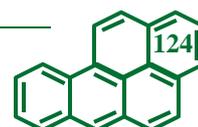
Les mécaniciens réparant des poids-lourds (DCF = 36%), des véhicules agricoles (DCF = 95%) ou des véhicules légers (DCF = 95%) avaient un risque faible de cancer du poumon. En revanche, les mécaniciens les plus à risque étaient ceux œuvrant sur des engins de travaux publics (risque modéré, DCF < 36%). Ce risque apparaît cependant surestimer la réalité car, en tenant compte de la proposition de découpage mentionnée dans le Tableau 21, le risque serait alors très faible et l'estimation fiable à 95%. C'est un nouvel exemple qui illustre l'utilité et la nécessité d'avoir des GHE et d'améliorer l'homogénéité de groupes qui ne le sont pas pour mieux estimer les risques.

### 2.2 Probabilité de dépassement de la valeur limite recommandée pour le BaP

A partir des recommandations de l'annexe D de la norme CEN 689 dans la situation où il y a au moins six prélèvements [AFNOR 1995a], les probabilités de dépassement de la VLEP-8h française du BaP ont été calculées pour les différents groupes d'exposition. Les résultats sont synthétisés dans le Tableau 27.

Il était possible de conclure à un non-dépassement de la VLEP-8h de 150 ng/m<sup>3</sup> pour tous les groupes de niveau 1 utilisant des produits dérivés du pétrole (huiles, émissions moteurs, combustion et bitumes) et l'ensemble de leurs groupes « fils » de niveaux 2 et 3. Le 95<sup>ème</sup> centile des concentrations de BaP était au maximum deux fois plus faible que la VLEP-8h et inférieur à la limite environnementale de 1 ng/m<sup>3</sup> pour 13% des groupes (niveaux 1, 2 et 3). En revanche, pour les groupes utilisant des produits dérivés de la houille (cokerie, production d'aluminium, de silicium, de produits carbonés et fonderie), il fallait conclure à un dépassement de la VLEP-8h dans la grande majorité des cas. Le 95<sup>ème</sup> centile des concentrations de BaP pouvait être jusqu'à 175 fois plus grand que la VLEP-8h. Cependant il ne fallait pas s'arrêter aux groupes de niveaux 1 mais considérer les groupes de description les plus précis possible (GDF) sous peine de conclure de manière erronée. En effet, en considérant les groupes de niveaux 1, nous aurions conclu que les cokeries, la production d'aluminium, de silicium et de produits carbonés dépassaient la VLEP-8h, et que pour les fonderies il était impossible de conclure. Or, au sein de la production d'aluminium, pour les activités réalisées au niveau du four à cuire, les concentrations ne dépassaient pas la valeur limite tandis que pour l'utilisation de petits joints lors du brasquage il était impossible de conclure quant au dépassement de la valeur limite. De même, au sein de la production de produits carbonés, il n'y avait pas dépassement de la valeur limite pour l'activité de graphitisation des cathodes alors que pour les autres activités il y avait dépassement de la VLEP-8h. En ce qui concerne les fonderies, il n'y avait pas de dépassement des valeurs limites dans les fonderies d'aluminium, alors que pour les aciéries, il y avait dépassement pour l'opérateur du four de fusion, non-dépassement pour la métallurgie en poche et il était impossible de conclure pour les maçons fumistes.

Dans les situations où il était impossible de conclure, des mesures supplémentaires seront nécessaires [Mater 2015] lorsque le DCF est de 95% et une description plus fine des groupes d'exposition accompagnée ou non de mesurage supplémentaire dans les autres cas (DCF < 95%). Dans les situations où il y avait dépassement des valeurs limites, des mesures de prévention et de protection



devront être mises en place [Mater 2015]. Lorsque le DCF est < 95%, des descriptions plus précises seront nécessaires.

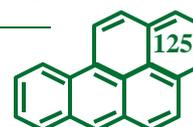
**Tableau 27 : Probabilité de dépassement de la VLEP-8h française de BaP des différents groupes d'exposition**

Niveau de description	BaP P <sub>95</sub> (ng/m <sup>3</sup> )	BaP P <sub>99,9</sub> (ng/m <sup>3</sup> )	PDV	DCF	Niveau de description	BaP P <sub>95</sub> (ng/m <sup>3</sup> )	BaP P <sub>99,9</sub> (ng/m <sup>3</sup> )	PDV	DCF
<b>1. Production d'aluminium</b>	464	36401		36%	<b>6. Emissions moteur</b>	8,4	59		36%
1.1 Tour à pate (TAP)	1156	40727		<36%	6.1 Autoroutes	0,78	2,9		36%
1.1.1 Opérateur de fabrication	285	319		95%	6.1.1 Péager	0,66	0,67		36%
1.1.2 Rondier	486	1796		36%	6.1.2 Technicien	1,2	2,2		36%
1.2 Four à cuire (FAC)	67	87		95%	6.2 Garage poids-lourds	9,8	50		36%
1.2.1 Pontier, gaziste, cariste	73	87		95%	6.2.1 Mécanicien poids-lourds	8,5	10		36%
1.2.2 Maçon fumiste	54	57		95%	6.2.2 Mécanicien engins TP	36	52		<36%
1.3 Maintenance TAP et FAC	511	812		36%	6.2.3 Mécanicien machines agricoles	6,1	6,5		95%
1.3.1 Opérateur de maintenance	345	424		95%	6.3 Garage véhicules légers	6,6	10		36%
1.3.2 Mécanicien	696	816		95%	6.3.1 Mécanicien – tout moteur	6,8	10		95%
1.3.3 Electricien	183	206		95%	6.4 Conducteurs	1,5	1,9		95%
1.4 Brasquage	201	451		36%	6.5 Centre-ville	4,0	4,1		95%
1.4.1 Utilisation de petits joints	148	187		36%	6.5.1 Egoutier	4,0	4,1		95%
1.4.2 Utilisation de grands joints	151	169		36%	6.6 Utilisation de moteurs 2 et 4 temps	11	18		95%
1.4.3 Utilisation de petits et grands joints	249	456		95%	6.6.1 Débroussailluse	4,4	5,2		95%
<b>2. Production de silicium</b>	7167	56362		<36%	6.6.2 Taille-haie	15	18		95%
2.1 Electrodes composites	8535	35954		36%	6.7 Groupes électrogènes	8,3	8,5		36%
2.1.1 Chargement de pate	11899	37657		36%	6.8 Milieu fermé	18	61		<36%
2.1.2 Soudage de virole	5882	9485		36%	6.8.1 Conducteur en souterrain	8,2	8,2		36%
2.2 Electrodes Söderberg	1097	1527		36%	6.8.2 Travail en tunnel	0,68	0,75		36%
2.2.1 Soudage de virole	1187	1529		36%	<b>7. Combustion</b>	65	82		<36%
2.3 Fabrication	202	328		36%	7.1 Pompiers	77	83		95%
2.3.1 Chef de poste	148	204		36%	7.2 Ramoneurs	51	68		95%
2.3.2 Chargement de MP	260	316		36%	7.3 Incinérateur d'ordures ménagères	25	56		<36%
2.3.3 Coulée	179	324		36%	7.3.1 En fonctionnement	10	17		36%
2.4 Maçon fumiste	23026	26564		<36%	<b>8. Bitumes</b>	2,8	11		36%
2.4.1 Intervention dans le four	26244	26566		36%	8.1 Bitumes chauds (> 150°C)	3,0	12		36%
2.5 Maintenance annuelle	16219	62540		<36%	8.1.1 Application d'enrobés	2,5	12		36%
2.5.1 Démontage plaque et/ou couronne	25713	63879		36%	8.1.2 Application d'enduits	0,25	0,25		95%
2.5.2 Démontage résistors	3731	4493		36%	8.1.3 Travail en tunnel	3,9	5,5		36%
2.5.3 Damage de douve	449	598		95%	8.2 Bitumes tièdes (> 150°C)	1,8	2,3		36%
<b>3. Production de produits carbonés</b>	921	11539		<36%	<b>9. Cokerie</b>	11310	18571		<36%
3.1 Production de cathodes	921	11539		<36%	9.1 Enfourneuse	5945	6330		<36%
3.1.1 Cru-filage des cathodes	1006	12070		36%	9.2 Réglages des portes des fours	4184	4758		36%
3.1.2 Cuisson des cathodes	1130	1570		<36%	9.3 Défourneuse	1364	1394		95%
3.1.3 Graphitisation des cathodes	34	36		95%	9.4 Nettoyage des batteries des fours	4912	9380		36%
3.1.4 Analyse en laboratoire	256	286		36%	9.5 Rondier	16428	18862		<36%
<b>4. Fonderie</b>	72	1066		<36%	9.6 Maçon	12317	14757		36%
4.1 Fonderie d'aluminium	2,6	3,2		36%	9.6.1 Travail sur les fours	2540	2882		95%
4.1.1 Fondeur, conducteur	2,9	3,2		36%	9.6.2 Travail en galerie	14029	14791		95%
4.1.2 Couleur	1,3	1,5		36%					
4.2 Aciérie	121	1079		36%					
4.2.1 Opérateur du four de fusion	837	1104		<36%					
4.2.2 Métallurgie en poche	61	63		36%					
4.2.3 Maçon fumiste	43	212		36%					
<b>5. Huiles</b>	8,7	23		36%					
5.1 Décolletage	1,7	2,0		95%					
5.1.1 Décolleteur, aide-décolleteur	1,8	2,0		95%					
5.2 Usinage	3,2	5,1		36%					
5.2.1 Usinage mécanique	0,62	0,78		95%					
5.3 Verrerie	18	24		95%					
5.4 Véhicules	6,5	7,8		95%					
5.4.1 Chauffeur-mécanicien	4,5	4,7		95%					

BaP : benzo[a]pyrène, DCF : degré de confiance de l'estimation du risque, MP : matières premières, Naph : naphthalène, P<sub>95</sub> : 95<sup>ème</sup> centile de la distribution de concentration de BaP, P<sub>99,9</sub> : 99,9<sup>ème</sup> centile de la distribution de concentration de BaP, PDV : probabilité de dépasser la VLEP-8h de 150 ng/m<sup>3</sup> pour le BaP, TP : travaux publics. Les groupes de niveaux 1 (secteur/source) sont indiqués avec un seul chiffre, ceux de niveaux 2 (procédé, localisation, poste de travail) avec deux chiffres et ceux de niveaux 3 (activités/tâches) avec trois chiffres. En rouge : dépassement de la VLEP-8h (P<sub>95</sub> ≥ VLEP-8h), en jaune : il est impossible de conclure quant au dépassement de la VLEP-8h (P<sub>95</sub> ≤ VLEP-8h < P<sub>99,9</sub>), en vert : non dépassement de la VLEP-8h (P<sub>99,9</sub> ≥ VLEP-8h).

### 2.3 Probabilité d'occurrence d'un effet toxique sans seuil

Pour estimer les risques d'effets toxiques sans seuil, des indicateurs de risque (IR) peuvent être utilisés (Tableau 5). Ces indicateurs n'utilisent cependant pas les mêmes paramètres. Dans les études investiguant les risques de survenue d'un effet toxique sans seuil, seulement un seul de ces IR est toujours utilisé [Callen 2014, Hoseini 2016, Irvine 2014, Li 2014]. Très peu de données sont disponibles concernant la construction de ces indicateurs. De plus, il n'existe aucun guide et aucune recommandation permettant de savoir lequel choisir. Les indicateurs ne donnent pas les mêmes réponses et par conséquent la conclusion concernant l'estimation du risque est différente suivant l'IR utilisé. Pour illustrer ce propos, les indicateurs ont été utilisés sur six groupes d'exposition. Pour un même groupe les IR donnaient la quasi-totalité du temps des réponses différentes (de risque faible à risque élevé). D'ailleurs, le kappa de Fleiss qui mesure la concordance entre plusieurs indicateurs



[Fleiss 1973, Gwet 2008] était de 0,06, ce qui signifie que la concordance était faible. Partant de ce constat, la question de savoir « comment prendre en compte simultanément la réponse fournie par ces indicateurs ? » peut alors se poser. Répondre à cette question revient à créer un indicateur unique qui fait le consensus des différentes estimations apportées par chaque IR.

### 2.3.1 Construction d’un indicateur de risque unique

Les IR fournissent des distributions de probabilité (au moins 6 prélèvements d’HAP sont disponibles pour chaque groupe d’exposition) et peuvent s’exprimer sous la forme de densité de probabilité. Ainsi le problème peut se réduire à l’agrégation de plusieurs distributions en une distribution agrégée ou consensus. Le modèle moyen pondéré (« weighted average model ») peut permettre de répondre à ce problème [Liu 2012]. Soit  $g(x)$  la densité de probabilité agrégée et  $G(x)$  sa fonction de répartition, il est alors possible d’exprimer  $G(x)$  comme la combinaison linéaire des  $G_i(x)$  de chaque IR tel que défini dans l’Équation 5 :

**Équation 5 : Calcul d’un indicateur unique – Modèle moyen pondéré**

$$G(x) = \sum_{i=1}^n \omega_i G_i(x) \text{ avec } 0 \leq \omega_i \leq 1 \quad (5)$$

Où  $n$  est le nombre total d’IR et  $\omega_i$  est le poids attribué à chaque IR avec la somme de tous les poids qui est toujours égale à 1.

La détermination des poids se fait généralement en utilisant le modèle de Winkler [Winkler 1968, 1972]. Ce modèle consiste à classer les IR selon un critère puis à leur attribuer un rang  $r_i$ . Les poids sont alors calculés de la façon suivante (Équation 6) :

**Équation 6 : Calcul des poids – modèle de Winkler**

$$\omega_i = \frac{r_i}{\sum_{i=1}^n r_i} \quad (6)$$

Le critère pour classer les IR dépend des objectifs de l’étude. Ici, il a été choisi d’établir les rangs à partir de la probabilité renvoyée par les IR à la concentration seuil (VLEP-8h pour le BaP, MRL chronique pour le Naph). Pour ne pas sous-estimer les risques, l’indicateur avec la plus petite probabilité à la concentration seuil est attribué du plus petit rang (rang 1), alors que l’IR renvoyant la plus grande probabilité se voit attribuer le plus grand rang (rang  $n$ ).

Deux autres variantes pour calculer les poids ont également été testées. Pour ce faire, après l’attribution des rangs, le barycentre des rangs (moyenne arithmétique – Équation 7) et la moyenne géométrique des rangs (Équation 8) ont été déterminés.

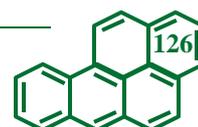
**Équation 7 : Barycentre des rangs**

$$B = \frac{\sum_{i=1}^n r_i}{n} \quad (7)$$

**Équation 8 : Moyenne géométrique des rangs**

$$M = \sqrt[n]{\prod_{i=1}^n r_i} \quad (8)$$

Le barycentre (B) et la moyenne géométrique des rangs (M) sont attribués d’un poids  $a$  (toujours compris entre 0 et 1). Le poids des IR –autres que B ou M –, noté  $\omega'_i$ , est quant à lui calculé comme l’inverse du carré de la distance euclidienne entre chaque IR et B ou M suivant la variante considérée (Équation 9). Pour que la somme des poids soit toujours égale à 1, cette inverse a été multiplié par un coefficient  $c$ .



**Équation 9 : Calcul des poids – variante du modèle de Winkler**

$$\begin{cases} \omega_B = \omega_M = a \\ \omega'_i = \frac{c}{d_i^2}, \quad i \neq B, M \end{cases} \quad (9)$$

Où  $c = \frac{1-a}{\sum_{i=1}^{n-1} \left(\frac{1}{d_i^2}\right)}$

Dans notre cas, le coefficient  $a$  valait 0,5 afin d'accorder autant de considération à B ou M qu'aux autres IR.

Par la suite, trois indicateurs agrégés ont été calculés, un utilisant le modèle de Winkler, un utilisant la variante avec le barycentre des poids et un dernier utilisant la moyenne géométrique des rangs, et dans le but de déterminer la meilleure méthode pour créer l'indicateur consensus. Différents paramètres à choisir pour utiliser les IR ont été sélectionnés. Ces paramètres sont donnés dans le Tableau 28. Il a été choisi de considérer que les salariés avait un poids moyen de 70 kg et étaient exposés 8h par jour, 5 jours par semaine, 250 jours par an et ce pendant 45 ans. Les ERU et CSF étant définis pour une exposition vie entière (70 ans), ils ont été ramenés à une durée de 45 ans en utilisant un produit en croix –cette opération est possible en régime linéaire, ce qui est supposé ici. Avec les paramètres choisis ici (Tableau 28), les indicateurs ILCR<sub>2</sub> et ILCR<sub>5</sub> devenaient équivalents. Un seul des deux a été choisi pour la suite : ILCR<sub>5</sub>.

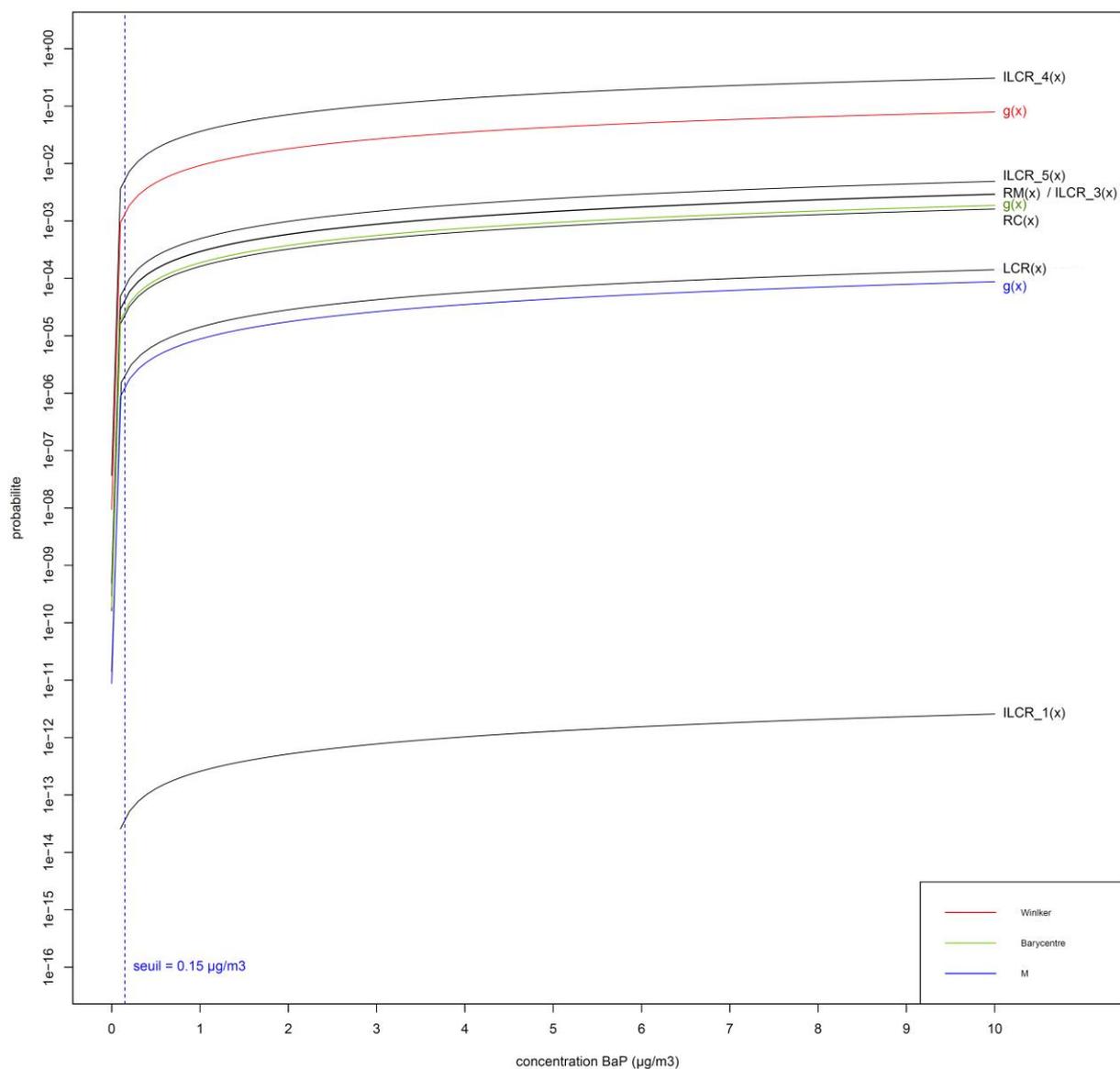
**Tableau 28 : Valeurs choisies pour les paramètres permettant de calculer les IR**

Paramètre	Unité	Valeur choisie	IR concerné
Poids corporelle (BW)	kg	70	RM, ILCR <sub>1,3,4,5</sub>
ERU BaP*		7,07x10 <sup>-4</sup>	LCR, RC, RM
ERU Naph*	m <sup>3</sup> /μg	2,19x10 <sup>-4</sup>	
CSF BaP*		2,51	ILCR <sub>1,3,4,5</sub>
CSF Naph*	kg.j/mg	0,077	
Temps d'exposition (ET)	h/j	8	RC, RM, ILCR <sub>3</sub>
Fréquence d'exposition (EF)	j/année	250	RC, RM, ILCR <sub>1,3,4,5</sub>
Durée d'exposition (ED)	Année	45	RC, RM, ILCR <sub>1,3,4,5</sub>
Facteur d'absorption par inhalation (A)	sans dimension	1	ILCR <sub>4</sub>
Facteur d'émission de particules (PEF)	m <sup>3</sup> /kg	1,36x10 <sup>9</sup>	ILCR <sub>1</sub>
Temps moyenné (AT)	h	365x45 = 16425	RC
	j	24*365*45 = 394 200	RM, ILCR <sub>1,3,4,5</sub>
Facteur de conversion (cf)	mg/ng	1x10 <sup>-6</sup>	ILCR <sub>5</sub>
	sans dimension	1000	RM
Taux d'inhalation (TI)	m <sup>3</sup> /h	1,5	RM, ILCR <sub>3,4</sub>
	m <sup>3</sup> /j	20	RM, ILCR <sub>1,5</sub>

\*ramené à 45 ans. Se reporter au Tableau 5 pour les formules des IR.

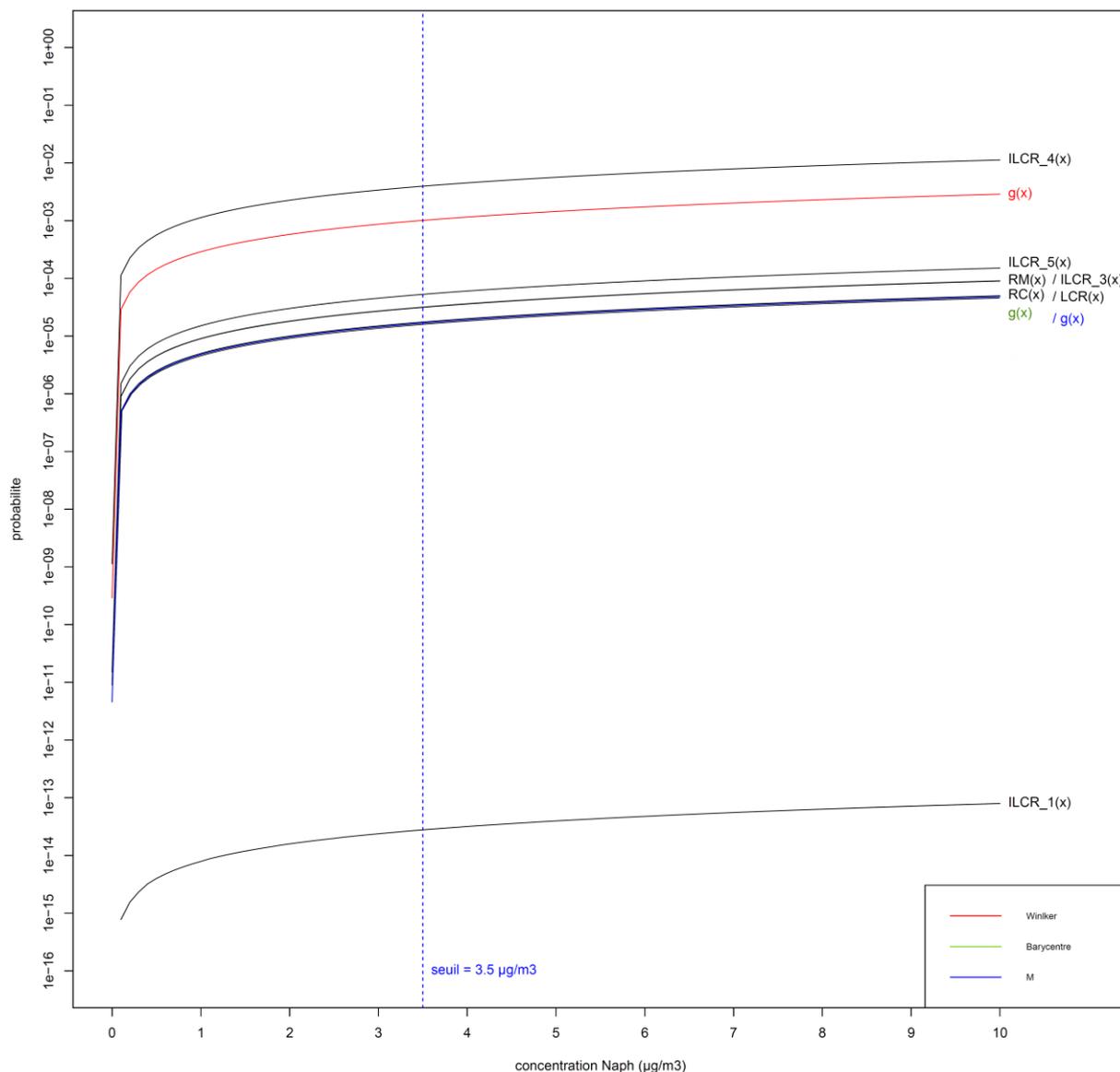
Les Figures 19 et 20 présentent les distributions des IR et des indicateurs uniques calculées avec les trois modèles (Winkler, barycentre et moyenne géométrique des rangs), pour le BaP et le Naph. La forme particulière des distributions des IR fait que même si une autre concentration que la concentration seuil avait été choisie les rangs auraient été les mêmes. Que ce soit avec les concentrations de BaP ou de Naph, l'indicateur agrégé obtenu avec le modèle de Winkler (courbe rouge) renvoyait les probabilités les plus élevées. En ce qui concerne le BaP, l'IR consensus obtenu avec la moyenne géométrique des rangs (courbe bleue) renvoyait les plus faibles probabilités alors que l'IR unique calculé à partir du barycentre des rangs (courbe verte) renvoyait des probabilités intermédiaires par rapport aux deux précédents IR. En revanche, pour le Naph, les probabilités renvoyées par les deux variantes du modèle de Winkler étaient sensiblement les mêmes (au dixième de chiffre après la virgule). C'est pourquoi il n'est pas possible de distinguer l'une de l'autre sur la Figure 20. Ceci s'explique par le fait qu'avec les paramètres choisis pour le Naph, les IR correspondant au barycentre et à la moyenne géométrique des rangs étaient quasiment identiques. Par la suite, il a été choisi de garder l'IR agrégé obtenu avec le barycentre des rangs pour estimer les probabilités de survenue d'un effet toxique sans seuil car que ce soit pour le BaP ou le Naph, il se situait toujours au centre de l'intervalle borné par l'IR renvoyant la probabilité la plus élevée (ILCR<sub>4</sub>) et celui renvoyant la plus faible (ILCR<sub>1</sub>).





**Figure 19 : Distribution des indicateurs de risque en fonction des concentrations de BaP**

BaP : benzo[a]pyrène, g(x) : indicateur agrégé, M : variante du modèle de Winkler utilisant la moyenne géométrique. En rouge : distribution de l'indicateur agrégé obtenue avec le modèle de Winkler, en vert : distribution de l'indicateur agrégé obtenue avec le barycentre des rangs et en bleu : distribution de l'indicateur agrégé obtenue avec la moyenne géométrique des rangs.



**Figure 20 : Distribution des indicateurs de risque en fonction des concentrations de Naph**

Naph : naphthalène,  $g(x)$  : indicateur agrégé, M : variante du modèle de Winkler utilisant la moyenne géométrique. En rouge : distribution de l'indicateur agrégé obtenue avec le modèle de Winkler, en vert : distribution de l'indicateur agrégé obtenue avec le barycentre des rangs et en bleu : distribution de l'indicateur agrégé obtenue avec la moyenne géométrique des rangs.

Le Tableau 29 donne quant à lui les poids obtenus avec les trois méthodes. Pour le modèle de Winkler les poids sont les mêmes pour le BaP et le Naph. Il faut noter que cette méthode tend à privilégier les IR ayant les probabilités les plus élevées à la concentration seuil. La variante utilisant le barycentre des rangs donnait, pour le BaP, des poids à peu près équivalents pour les différents IR, à l'exception des deux extrêmes (ILCR<sub>4</sub> et ILCR<sub>1</sub>) pour lesquels les poids étaient très faibles par rapport aux autres. Dans les autres cas, seulement deux IR avaient un poids élevé (de l'ordre de 0,5) et les autres des poids minimes en comparaison. Ceci confirme, en tout cas pour le BaP, que la variante utilisant le barycentre des rangs semble être la meilleure solution.

A la concentration seuil, la probabilité renvoyée par l'IR agrégé était à peu près similaire pour le BaP et pour le Naph pour la variante utilisant le barycentre des rangs et le modèle de Winkler alors que pour la moyenne géométrique des rangs, la probabilité pour le BaP était environ 10 fois inférieure à celle obtenue pour le Naph (Tableau 29).

**Tableau 29 : Poids obtenus avec les trois modèles pour calculer l'indicateur de risque unique**

IR	Modèle de Winkler			Variante – barycentre			Variante – moyenne géométrique		
	Rang	Poids BaP	Poids Naph	Rang	Poids BaP	Poids Naph	Rang	Poids BaP	Poids Naph
ILCR1	1	0,036	0,036	1	0,091	0,004	1	0,492	0,004
ILCR3	2	0,071	0,071	4	0,134	0,006	4	0,001	0,005
LCR	3	0,107	0,107	2	0,110	0,484	M	0,500	0,500
RC	4	0,143	0,143	B	0,500	0,500	2	0,005	0,486
RM	5	0,179	0,179	3	0,143	0,006	3	1,29E-03	0,005
ILCR5	6	0,214	0,214	5	0,022	8,95E-04	5	4,33E-04	8,25E-04
ILCR4	7	0,250	0,250	6	1,78E-06	7,21E-08	6	7,30E-08	7,22E-08
g(seuil)	/	1,40E-03	1,01E-03	/	2,61E-05	1,69E-05	/	1,31E-06	1,68E-05

B : barycentre des rangs, BaP : benzo[a]pyrène, g : indicateur agrégé, IR : indicateur de risque, M : moyenne géométrique des rangs, Naph : naphthalène, seuil : valeur de référence (VLEP de 150 ng/m<sup>3</sup> pour le BaP et MRL de 3500 ng/m<sup>3</sup> pour le Naph). Se reporter au Tableau 5 pour avoir la formule des IR.

### 2.3.2 Probabilités de survenue d'un effet toxique sans seuil à l'aide de l'IR unique

Comme plusieurs concentrations sont mesurées pour un même groupe d'exposition, une distribution de probabilité est obtenue. Plusieurs seuils proposés par diverses agences/organisation existent pour conclure sur l'estimation des risques à partir d'une probabilité. Ces seuils de probabilités étant différents, des règles de décision (Tableau 30) pour estimer les risques ont été créées en s'inspirant de celle du Tableau 4. Là encore cela consiste à comparer le 95<sup>ème</sup> percentile de la distribution des probabilités de survenue d'un effet toxique sans seuil à différentes valeurs.

**Tableau 30 : Règles de décision pour estimer les risques à partir d'une probabilité de survenue d'un effet toxique sans seuil**

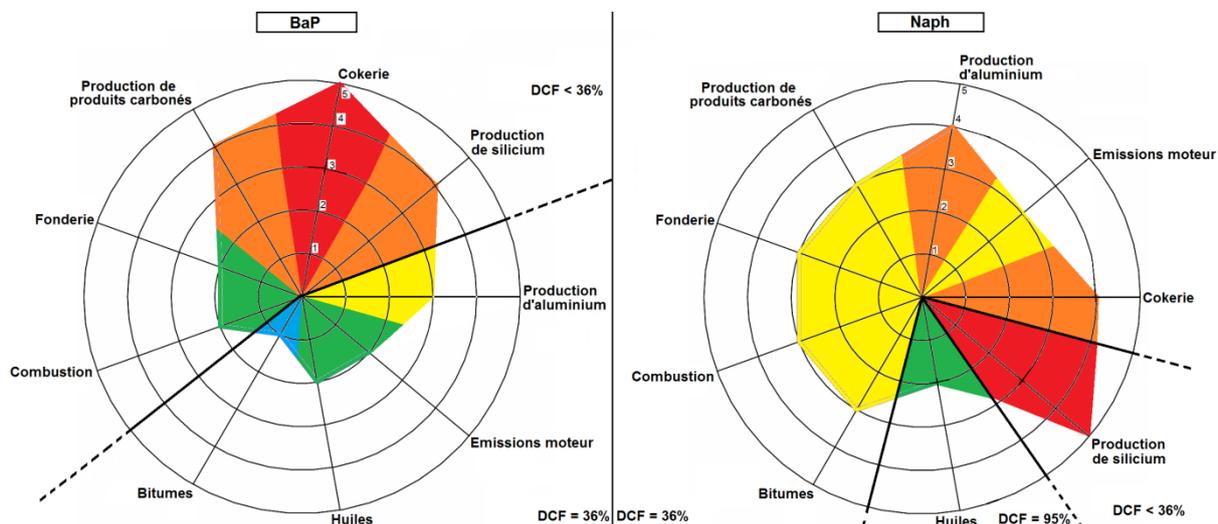
Interprétation	Classement du risque
$P_{0,95} > 10^{-3}$	5 Risque très élevé
$10^{-4} < P_{0,95} \leq 10^{-3}$	4 Risque élevé
$10^{-5} < P_{0,95} \leq 10^{-4}$	3 Risque modéré
$10^{-6} < P_{0,95} \leq 10^{-5}$	2 Risque faible
$P_{0,95} \leq 10^{-6}$	1 Risque très faible
$P_{0,95}$ : 95 <sup>ème</sup> centile de la distribution des concentrations	

En calculant les probabilités et en appliquant les règles du tableau précédent il est apparu que pour les groupes de niveau 1 (secteur/source), les salariés exposés aux HAP par le biais des produits dérivés de la houille (cokerie, fonderie, production d'aluminium, de silicium, de produits carbonés) étaient les plus à risque que ce soit pour les cancers du poumon ou pour les adénomes et neuroblastes épithéliaux des voies nasales.

En effet, à l'échelle du niveau 1 de description, le secteur des cokeries comportait les risques de cancer du poumon les plus importants –très élevé, il y a une probabilité d'occurrence de 2/1 000 personnes exposées d'observer un cas additionnel d'adénomes et neuroblastes épithéliaux des voies nasales pour une période d'exposition de 45 ans, DCF < 36%. Ce risque était 1,5 fois plus élevé que pour la production de silicium (risque très élevé, DCF < 36%), 12 fois plus important que la production de produits carbonés (risque élevé, DCF < 36%), 24 fois plus élevé pour la production d'aluminium (risque modéré, DCF = 36%) et 155 fois plus grand que pour les fonderies et la combustion (risque modéré, DCF < 36%). En revanche, le risque était 1300 fois plus faible pour les expositions aux huiles et émissions moteurs (risque faible, 1 « chance » sur un million) et 4000 fois plus faible pour les bitumes (risque très faible, 5 « chances » sur dix millions) que pour les cokeries. Ces résultats sont synthétisés sur la Figure 21.

En ce qui concerne le risque d'adénomes et neuroblastes épithéliaux des voies nasales, la production de silicium était le groupe de niveau 1 avec la probabilité de risque la plus importante (risque très élevé, DCF < 36%). Pour ce groupe, il y avait une probabilité d'occurrence de 2/1000 personnes exposées d'observer un cas additionnel d'adénomes et neuroblastes épithéliaux des voies nasales pour une période d'exposition de 45 ans –estimation basée sur le 95<sup>ème</sup> centile et ce dans toute cette partie. Ce risque était quatre fois plus élevé que pour les cokeries et la production d'aluminium (risque élevé,

probabilité d'occurrence de 5/10 000 personnes exposées, DCF = 36%) et 100 fois plus élevé que pour la production de produits carbonés et les fonderies (risque modéré, probabilité de survenue de 2/100 000 personnes exposées, DCF = 36%). L'utilisation d'huile était le groupe le moins à risque, avec 9 « chances » sur un million (risque faible, DCF = 95%). Ce risque était cinq fois plus faible pour les groupes de niveau 1 émission moteur et combustion (risque modéré, probabilité d'occurrence de 5/100 000 personnes exposées, DCF = 36%) et 10 fois plus faible que pour l'utilisation de bitumes (risque modéré, probabilité d'occurrence de 9/100 000 personnes exposées, DCF = 36%). Ces résultats sont résumés pour les groupes de niveau 1 sur la Figure 21.



**Figure 21 : Risques de survenue de cancer du poumon et d'adénomes et neuroblastes épithéliaux des voies nasales des groupes de niveau 1**

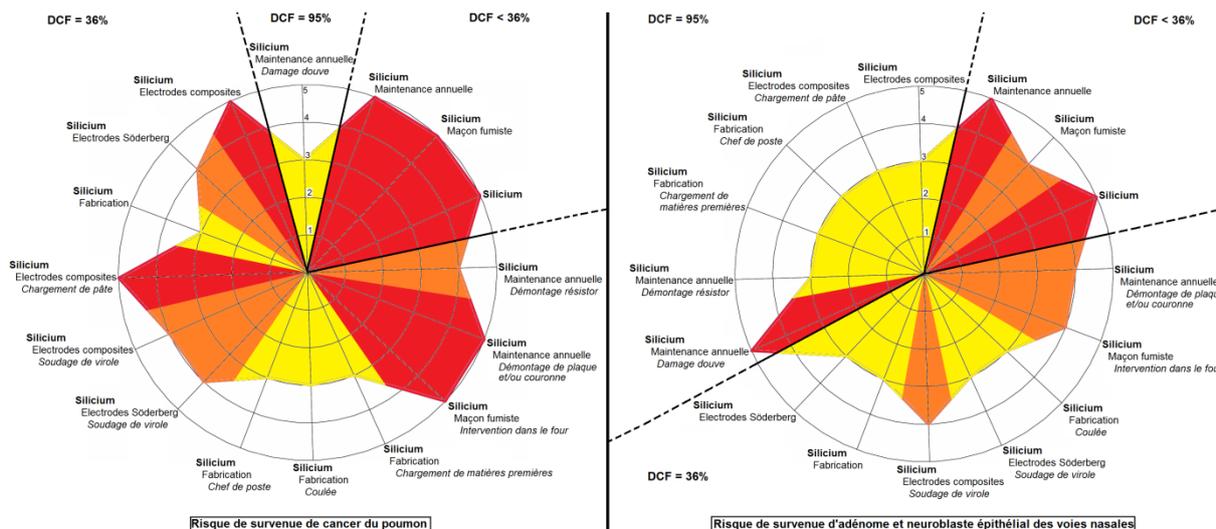
1 : risque très faible, 2 : risque faible, 3 : risque modéré, 4 : risque élevé, 5 : risque très élevé. DCF : degré de confiance. Les cercles correspondent au risque, avec le cercle du centre (le plus petit) qui correspond au risque très faible et le cercle extérieur qui correspond au risque très élevé. La « pointe » de chaque groupe indique son risque.

Cependant à l'intérieur des secteurs, des disparités importantes ont pu être constatées comme l'illustre la Figure 22 pour les risques de cancer du poumon au sein de la production de silicium.

Pour ce secteur, l'intervention dans les fours des maçons fumistes et le démontage des plaques et/ou couronnes des fours lors de la maintenance annuelle représentaient les activités les plus à risque de cancer du poumon, avec une probabilité d'occurrence de 4/1000 personnes exposées d'observer un cas additionnel de cancer du poumon sur une période d'exposition de 45 ans (risque très élevé, DCF = 36%). Ce risque était 7 fois plus important que pour l'activité de démontage des résistors des fours (risque élevé, DCF = 36%) et 57 fois plus élevé que pour le damage des douves (risque modéré, DCF = 95%), les deux autres activités de maintenance annuelle. Le chargement de pate des électrodes composites était également une activité avec un risque très élevé (probabilité d'occurrence de 2/1000 personnes exposées, DCF = 36%) et était deux fois plus élevé que le soudage de virole de ces mêmes électrodes (risque élevé, DCF = 36%). En revanche, le soudage des électrodes composites exposé à des risques 5 fois inférieurs (risque élevé, probabilité d'occurrence de 2/10 000 personnes exposées, DCF = 36%) que les électrodes composites. Les activités de fabrication étaient quant à elles les moins à risque, avec une probabilité d'occurrence d'environ 3/100 000 personnes exposées d'observer un cas additionnel de cancer du poumon sur une période d'exposition de 45 ans (risque modéré, DCF = 36%).

En ce qui concerne le risque d'adénomes et neuroblastes épithéliaux des voies nasales, le risque était modéré pour les activités de fabrication, le chargement de pate des électrodes composites et le démontage des résistors lors de la maintenance annuelle des fours (DCF = 95%, probabilité d'occurrence de 2-6/100 000 personnes exposées). Le risque était trois fois plus important lors du

soudage des viroles des électrodes composites (risque élevé, probabilité d’occurrence de 1.4/10 000 personnes exposées, DCF = 36%), que des électrodes Söderberg (risque modéré, probabilité de survenue de 5/100 000 personnes exposées, DCF = 36%). Les activités les plus à risque étaient l’intervention dans les fours effectuées par les maçons fumistes (risque élevé, probabilité de survenue de 5/10 000 personnes exposées, DCF = 95%) et les opérations de maintenance annuelle de démontage des plaques et/ou couronnes (risque élevé, probabilité de survenue de 9/10 000 personnes exposées, DCF = 36%) et du damage des douves (risque très élevé, DCF = 95%). Cette dernière était d’ailleurs de loin la plus dangereuse de toutes les activités avec une probabilité d’occurrence de 1/100 personnes exposées d’observer un cas additionnel d’adénomes et neuroblastes épithéliaux des voies nasales sur une période d’exposition de 45 ans.



**Figure 22 : Risques de survenue de cancers et tumeurs au sein de l’industrie de production de silicium**  
 1 : risque très faible, 2 : risque faible, 3 : risque modéré, 4 : risque élevé, 5 : risque très élevé. DCF : degré de confiance. Les cercles correspondent au risque, avec le cercle du centre (le plus petit) qui correspond au risque très faible et le cercle extérieur qui correspond au risque très élevé. La « pointe » de chaque groupe indique son risque.

Les résultats obtenus pour tous les groupes d’exposition sont synthétisés dans le Tableau 31. Par exemple, pour la production de produits carbonés et plus précisément de cathodes, l’activité d’analyse de produits en laboratoire était de loin l’activité avec les risques les plus importants. En effet, les risques de cette activité (risque élevé, probabilité de survenue de 2/10 000 personnes exposées, DCF = 36%) étaient 20 fois plus élevés que ceux de l’activité de cru-filage (risque modéré, probabilité d’occurrence de 1/100 000 personnes exposées, DCF = 95%), 100 fois plus élevés que la graphitation des cathodes (risque faible, 2 « chances » sur un million, DCF = 95%) et 350 fois plus élevés que lors de la cuisson des cathodes (risque faible, 7 « chances » sur un million, DCF = 95%). Cette différence s’explique peut-être par le fait que le laboratoire se situe juste à côté des salles de fabrication et de cru-filage, exposant les salariés à plusieurs sources simultanées d’HAP.

Tableau 31 : Estimation des probabilités de survenue d'effets toxiques sans seuil au sein des groupes de niveau 1

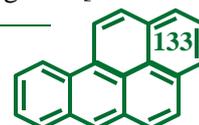
Niveau de description	Proba Naph	DCF	Proba BaP	DCF	Niveau de description	Proba Naph	DCF	Proba BaP	DCF
<b>1. Production d'aluminium</b>	4.9.10 <sup>-3</sup>	36%	7.5.10 <sup>-5</sup>	36%	<b>6. Emissions moteur</b>	4.4.10 <sup>-5</sup>	36%	1.4.10 <sup>-6</sup>	36%
1.1 Tour à pate (TAP)	3.6.10 <sup>-5</sup>	95%	1.9.10 <sup>-4</sup>	<36%	6.1 Autoroutes	2.9.10 <sup>-6</sup>	95%	1.3.10 <sup>-7</sup>	36%
1.1.1 Opérateur de fabrication	3.3.10 <sup>-5</sup>	95%	4.6.10 <sup>-5</sup>	95%	6.1.1 Péager	3.7.10 <sup>-6</sup>	95%	1.1.10 <sup>-7</sup>	36%
1.1.2 Rondier	4.3.10 <sup>-5</sup>	36%	7.8.10 <sup>-5</sup>	36%	6.1.2 Technicien	2.2.10 <sup>-6</sup>	36%	2.0.10 <sup>-7</sup>	36%
1.2 Four à cuire (FAC)	2.6.10 <sup>-5</sup>	95%	1.1.10 <sup>-5</sup>	95%	6.2 Garage poids-lourds	2.0.10 <sup>-5</sup>	95%	1.6.10 <sup>-6</sup>	36%
1.2.1 Pontier, gaziste, cariste	2.8.10 <sup>-5</sup>	95%	1.2.10 <sup>-5</sup>	95%	6.2.1 Mécanicien poids-lourds	1.0.10 <sup>-5</sup>	95%	1.4.10 <sup>-6</sup>	36%
1.2.2 Maçon fumiste	7.0.10 <sup>-5</sup>	95%	8.7.10 <sup>-5</sup>	95%	6.2.2 Mécanicien engins TP	1.5.10 <sup>-5</sup>	95%	5.8.10 <sup>-6</sup>	<36%
1.3 Maintenance TAP et FAC	1.2.10 <sup>-4</sup>	36%	8.2.10 <sup>-5</sup>	36%	6.2.3 Mécanicien machines agricoles	5.7.10 <sup>-5</sup>	95%	9.8.10 <sup>-7</sup>	95%
1.3.1 Opérateur de maintenance	2.4.10 <sup>-4</sup>	<36%	5.6.10 <sup>-5</sup>	95%	6.3 Garage véhicules légers	1.4.10 <sup>-5</sup>	95%	1.1.10 <sup>-6</sup>	36%
1.3.2 Mécanicien	3.6.10 <sup>-5</sup>	95%	1.1.10 <sup>-4</sup>	95%	6.3.1 Mécanicien – tout moteur	1.1.10 <sup>-5</sup>	95%	1.1.10 <sup>-6</sup>	95%
1.3.3 Electricien	2.0.10 <sup>-5</sup>	95%	3.0.10 <sup>-5</sup>	95%	6.4 Conducteurs	2.3.10 <sup>-6</sup>	95%	2.4.10 <sup>-7</sup>	95%
1.4 Brasage	6.1.10 <sup>-4</sup>	36%	3.2.10 <sup>-5</sup>	36%	6.5 Centre-ville	1.3.10 <sup>-4</sup>	36%	6.4.10 <sup>-7</sup>	95%
1.4.1 Utilisation de petits joints	5.2.10 <sup>-4</sup>	95%	2.4.10 <sup>-5</sup>	36%	6.5.1 Ugoutier	1.5.10 <sup>-4</sup>	<36%	6.5.10 <sup>-7</sup>	95%
1.4.2 Utilisation de grands joints	1.0.10 <sup>-3</sup>	95%	2.4.10 <sup>-5</sup>	36%	6.6 Utilisation de moteurs 2 et 4 temps	9.3.10 <sup>-5</sup>	36%	1.7.10 <sup>-6</sup>	95%
1.4.3 Utilisation de petits et grands joints	5.4.10 <sup>-4</sup>	36%	4.0.10 <sup>-5</sup>	95%	6.6.1 Débroussailleuse	9.0.10 <sup>-6</sup>	95%	7.1.10 <sup>-7</sup>	95%
<b>2. Production de silicium</b>	2.0.10 <sup>-3</sup>	<36%	1.2.10 <sup>-3</sup>	<36%	6.6.2 Taille-haie	1.3.10 <sup>-4</sup>	95%	2.4.10 <sup>-6</sup>	95%
2.1 Electrodes composites	4.6.10 <sup>-5</sup>	95%	1.4.10 <sup>-3</sup>	36%	6.7 Groupes électrogènes	1.5.10 <sup>-5</sup>	95%	1.3.10 <sup>-6</sup>	36%
2.1.1 Chargement de pate	3.5.10 <sup>-5</sup>	95%	1.9.10 <sup>-3</sup>	36%	6.8 Milieu fermé	4.6.10 <sup>-5</sup>	36%	2.9.10 <sup>-6</sup>	<36%
2.1.2 Soudage de virole	1.4.10 <sup>-4</sup>	36%	9.5.10 <sup>-4</sup>	36%	6.8.1 Conducteur en souterrain	5.8.10 <sup>-5</sup>	95%	1.3.10 <sup>-6</sup>	36%
2.2 Electrodes Söderberg	3.8.10 <sup>-5</sup>	36%	1.8.10 <sup>-4</sup>	36%	6.8.2 Travail en tunnel	9.4.10 <sup>-6</sup>	95%	1.1.10 <sup>-7</sup>	36%
2.2.1 Soudage de virole	4.8.10 <sup>-5</sup>	36%	1.9.10 <sup>-4</sup>	36%	<b>7. Combustion</b>	5.9.10 <sup>-5</sup>	36%	1.1.10 <sup>-5</sup>	<36%
2.3 Fabrication	5.6.10 <sup>-5</sup>	36%	3.3.10 <sup>-5</sup>	36%	7.1 Pompiers	8.3.10 <sup>-5</sup>	95%	1.2.10 <sup>-5</sup>	95%
2.3.1 Chef de poste	1.5.10 <sup>-5</sup>	95%	2.4.10 <sup>-5</sup>	36%	7.2 Ramoneurs	5.3.10 <sup>-6</sup>	95%	5.3.10 <sup>-6</sup>	95%
2.3.2 Chargement de MP	2.8.10 <sup>-5</sup>	36%	4.2.10 <sup>-5</sup>	36%	7.3 Incinérateur d'ordures ménagères	5.7.10 <sup>-6</sup>	95%	4.0.10 <sup>-6</sup>	<36%
2.3.3 Coulée	7.5.10 <sup>-5</sup>	36%	2.9.10 <sup>-5</sup>	36%	7.3.1 En fonctionnement	5.9.10 <sup>-6</sup>	95%	1.7.10 <sup>-6</sup>	36%
2.4 Maçon fumiste	7.3.10 <sup>-4</sup>	<36%	3.7.10 <sup>-3</sup>	<36%	<b>8. Bitumes</b>	9.6.10 <sup>-5</sup>	36%	4.5.10 <sup>-7</sup>	36%
2.4.1 Intervention dans le four	5.6.10 <sup>-4</sup>	36%	4.2.10 <sup>-3</sup>	36%	8.1 Bitumes chauds (> 150°C)	1.1.10 <sup>-4</sup>	95%	4.9.10 <sup>-7</sup>	36%
2.5 Maintenance annuelle	5.9.10 <sup>-3</sup>	<36%	2.6.10 <sup>-3</sup>	<36%	8.1.1 Application d'enrobés	8.5.10 <sup>-5</sup>	36%	4.0.10 <sup>-7</sup>	36%
2.5.1 Démontage plaque et/ou couronne	9.4.10 <sup>-4</sup>	36%	4.1.10 <sup>-3</sup>	36%	8.1.2 Application d'enduits	7.8.10 <sup>-4</sup>	<36%	3.9.10 <sup>-8</sup>	95%
2.5.2 Démontage résistors	4.5.10 <sup>-5</sup>	95%	6.0.10 <sup>-4</sup>	36%	8.1.3 Travail en tunnel	1.3.10 <sup>-5</sup>	95%	6.3.10 <sup>-7</sup>	36%
2.5.3 Damage de douve	1.1.10 <sup>-2</sup>	95%	7.2.10 <sup>-5</sup>	95%	8.2 Bitumes tièdes (> 150°C)	6.8.10 <sup>-6</sup>	95%	2.9.10 <sup>-7</sup>	36%
<b>3. Production de produits carbonés</b>	1.9.10 <sup>-5</sup>	36%	1.5.10 <sup>-4</sup>	<36%	<b>9. Cokerie</b>	5.3.10 <sup>-4</sup>	36%	1.8.10 <sup>-3</sup>	<36%
3.1 Production de cathodes	1.9.10 <sup>-5</sup>	36%	1.5.10 <sup>-4</sup>	<36%	9.1 Enfourneuse	5.4.10 <sup>-4</sup>	<36%	9.6.10 <sup>-4</sup>	<36%
3.1.1 Cru-filage des cathodes	1.1.10 <sup>-5</sup>	95%	1.6.10 <sup>-4</sup>	36%	9.2 Réglages des portes des fours	2.8.10 <sup>-4</sup>	36%	6.7.10 <sup>-4</sup>	36%
3.1.2 Cuisson des cathodes	6.9.10 <sup>-5</sup>	95%	1.8.10 <sup>-4</sup>	<36%	9.3 Défourneuse	4.4.10 <sup>-5</sup>	95%	2.2.10 <sup>-4</sup>	95%
3.1.3 Graphitisation des cathodes	1.6.10 <sup>-6</sup>	95%	5.5.10 <sup>-6</sup>	95%	9.4 Nettoyage des batteries des fours	3.2.10 <sup>-4</sup>	95%	7.9.10 <sup>-4</sup>	36%
3.1.4 Analyse en laboratoire	2.0.10 <sup>-4</sup>	36%	4.1.10 <sup>-5</sup>	36%	9.5 Rondier	1.3.10 <sup>-3</sup>	36%	2.6.10 <sup>-3</sup>	<36%
<b>4. Fonderie</b>	1.3.10 <sup>-5</sup>	36%	1.2.10 <sup>-5</sup>	<36%	9.6 Maçon	6.1.10 <sup>-4</sup>	36%	2.0.10 <sup>-3</sup>	36%
4.1 Fonderie d'aluminium	1.3.10 <sup>-5</sup>	95%	4.2.10 <sup>-7</sup>	36%	9.6.1 Travail sur les fours	7.5.10 <sup>-5</sup>	95%	4.1.10 <sup>-4</sup>	95%
4.1.1 Fondeur, conducteur	1.6.10 <sup>-5</sup>	95%	4.7.10 <sup>-7</sup>	36%	9.6.2 Travail en galerie	9.1.10 <sup>-4</sup>	95%	2.8.10 <sup>-3</sup>	95%
4.1.2 Couleur	5.1.10 <sup>-6</sup>	95%	2.0.10 <sup>-7</sup>	36%					
4.2 Acierie	1.2.10 <sup>-5</sup>	36%	1.9.10 <sup>-5</sup>	36%					
4.2.1 Opérateur du four de fusion	1.3.10 <sup>-5</sup>	95%	1.4.10 <sup>-4</sup>	<36%					
4.2.2 Métallurgie en poche	1.5.10 <sup>-5</sup>	95%	9.8.10 <sup>-6</sup>	36%					
4.2.3 Maçon fumiste	4.2.10 <sup>-6</sup>	36%	6.9.10 <sup>-6</sup>	36%					
<b>5. Huiles</b>	8.8.10 <sup>-5</sup>	95%	1.4.10 <sup>-5</sup>	36%					
5.1 Décolletage	6.4.10 <sup>-5</sup>	36%	2.7.10 <sup>-7</sup>	95%					
5.1.1 Décolleteur, aide-décolleteur	7.4.10 <sup>-5</sup>	<36%	2.8.10 <sup>-7</sup>	95%					
5.2 Usinage	5.7.10 <sup>-6</sup>	95%	5.2.10 <sup>-7</sup>	36%					
5.2.1 Usinage mécanique	2.5.10 <sup>-6</sup>	95%	1.0.10 <sup>-7</sup>	95%					
5.3 Verrerie	8.4.10 <sup>-6</sup>	95%	2.9.10 <sup>-6</sup>	95%					
5.4 Véhicules	1.0.10 <sup>-5</sup>	95%	1.0.10 <sup>-6</sup>	95%					
5.4.1 Chauffeur-mécanicien	7.4.10 <sup>-6</sup>	95%	7.2.10 <sup>-7</sup>	95%					

BaP : benzo[a]pyrène, DCF : degré de confiance de l'estimation du risque, MP : matières premières, Naph : naphtalène, proba : probabilité, TP : travaux publics. Les probabilités données correspondent aux 95<sup>èmes</sup> centiles des distributions de probabilité. Les groupes de niveaux 1 (secteur/source) sont indiqués avec un seul chiffre, ceux de niveaux 2 (procédé, localisation, poste de travail) avec deux chiffres et ceux de niveaux 3 (activités/tâches) avec trois chiffres. En rouge : risque très élevé, en orange : risque élevé, en jaune : risque modéré, en vert : risque faible, en bleu : risque très faible.

### 3. Discussion

Pour l'estimation des risques, plusieurs VTR (MRL, ERU et CSF) ont été utilisées sur lesquelles des incertitudes, difficilement quantifiables, existent. Ces incertitudes sont liées, entre autre, à la variabilité inter-espèce (différence de sensibilité entre l'homme et l'animal), à l'extrapolation aux faibles doses et à l'extrapolation d'exposition inférieures à 2 ans chez l'animal à des expositions d'au moins 40 ans chez l'homme [ANSES 2015]. Les organismes qui ont élaborés ces valeurs ont utilisé des facteurs d'ajustement pour tenir compte de ces variabilités [ANSES 2015, INERIS 2003]. Lorsqu'il existait plusieurs VTR, les plus astreignantes (les plus élevées) ont été choisies par principe de prudence pour majorer l'estimation des risques. Cela a par exemple été le cas pour le BaP où plusieurs ERU et CSF étaient disponibles dans la littérature (Tableau 16). Les ERU et CSF étant établis pour des expositions vie entière (70 ans), ils ont été convertis pour des périodes d'exposition de 45 ans en supposant être en régime linéaire ce qui est peut être différent dans la réalité mais difficilement quantifiable.

Les stratégies de mesurage et d'analyse étaient toujours les mêmes depuis la création d'E-HAP, et ont toujours été réalisées par un laboratoire accrédité en suivant les normes en vigueur [AFNOR 1995a,



b], ce qui a grandement limité les incertitudes sur la précision des prélèvements et des résultats d'analyses. D'ailleurs, les incertitudes sur la précision des résultats analytiques sont traditionnellement considérées comme minoritaires [ECHA 2012]. Les expositions mesurées étaient représentatives car les prélèvements étaient individuels [Cherrie 2003], car ils n'ont pas été réalisés en se basant sur les pires scénarii d'exposition et n'étaient pas non plus à vocation réglementaire.

L'approche présentée dans l'article 1, a permis de montrer que les données de la base E-HAP étaient pertinentes et de qualité. De plus, la vérification que les groupes d'exposition puissent être considérés comme des GHE a été faite en se basant sur deux métriques : l'ordre de grandeur des concentrations du BaP (méthode heuristique) et sur le GSD. L'approche heuristique aurait très bien pu être basée sur un autre HAP, sur une combinaison d'HAP, sur une autre métrique ou ne pas être utilisée. De même la méthode qui utilise la métrique des GSD pour construire des GHE aurait pu être basée sur une autre métrique. Les groupes ne correspondant pas tous à des GHE, nous avons calculé un degré de confiance pour tenir compte des incertitudes liées à la variabilité des expositions. Chaque estimation du risque a ainsi par la suite été associée à un DCF. Les variabilités inter- et intra-individuel [Rappaport 1993, Symanski 2006] n'ont pas été investiguées car il n'y avait pas assez de données pour le faire.

Lors de l'analyse des données, le choix de remplacer les concentrations inférieures à la LQ par la LQ/2 a été fait car la base E-HAP contenait moins de 10% de mesures inférieures à la LQ. Cependant il aurait pu être envisagé de remplacer la LQ par une autre valeur en utilisant d'autres techniques d'imputation comme l'estimation du maximum de vraisemblance [Hewett 2007b, Krishnamoorthy 2009]. Les prélèvements comportant des valeurs inférieures à la LQ auraient pu être remplacés par 0 mais cela aurait posé plusieurs problèmes notamment celui de ne pas pouvoir calculer des GM et GSD du fait de l'utilisation du logarithme [Limpert 2001]. Ces prélèvements auraient également pu ne pas être inclus dans l'analyse mais cela aurait introduit un biais dans la mesure où cela est peut-être une caractéristique de la source.

Lors de l'estimation des risques, le parti a été pris pour le BaP de calculer le ratio de danger et la probabilité de dépassement à partir de la VLEP-8h française. Celle-ci est la plus astreignante et a été choisie par principe de prudence. Si la VLEP du BaP d'un autre pays avait été utilisée à la place, les risques obtenus auraient été plus faibles puisque ces VLEP sont 10 à 670 fois plus élevées que la valeur recommandée par la Direction générale du travail. La BaP a été préféré au BaP<sub>eq</sub> et à la  $\sum \text{HAP}_C$  pour estimer les risques car ces deux combinaisons se basent sur l'additivité de la toxicité des HAP au sein du mélange, ce qui n'est pas observé dans la littérature [Jarvis 2014, Tarantini 2011] et car les coefficients attribués aux HAP (autres que BaP) sont tellement faibles pour le BaP<sub>eq</sub> qu'il n'y avait pas de différence significative avec le BaP. De plus, les VTR et valeurs limites ne sont établies que pour le BaP.

Les risques calculés peuvent avoir surestimés la réalité car nous n'avons pas tenu compte des équipements de protection individuelle (EPI). Pour avoir moins d'incertitudes, nous avons préféré ne pas appliquer de facteur de correction à l'estimation des risques pour tenir compte des EPI car bien qu'en moyenne 65% des salariés portaient des gants et 43% portaient des masques, il n'y avait aucune information concernant l'efficacité de ces EPI. L'efficacité des EPI est hautement variable et dépend principalement de la façon dont ils sont utilisés, stockés et remplacés par les salariés [Chen HL 2012]. Par exemple si le filtre d'un masque est saturé, alors le masque ne sera pas porté puisque le salarié ne pourra pas respirer. De plus, les EPI variaient d'une entreprise à une autre et il était également impossible de savoir si le salarié portait ces équipements durant la totalité de sa journée de travail. Le fait de surestimer les risques n'est pas forcément grave car la surveillance biologique était également réalisée en parallèle pour les sujets inclus dans la base E-HAP [Barbeau 2014, Barbeau 2015, Lutier 2016, Maître 2010].

Nous avons choisi d'étudier les risques de lésions nasales et d'adénomes et neuroblastes épithéliaux des voies nasales bien que ces effets n'ont pour le moment été observés que chez l'animal [ATSDR 2005] afin d'avoir une idée de ce type d'exposition, car la phase gazeuse est toujours très abondante [Kim 2013], car le Naph est très souvent le seul HAP mesuré en environnement [Rappaport 2004] et car les adénomes et neuroblastes épithéliaux des voies nasales observés chez le rat sont à l'origine de la classification du Naph comme 2B (Peut-être cancérigène pour l'homme) par le CIRC [ATSDR 2005].

Un IR unique a été calculé, faute de guide ou de recommandation disponible. Pour utiliser l'IR, différents paramètres concernant les personnes exposées sont à choisir (ex. : poids corporel, taux d'inhalation). Il a été choisi de considérer que les salariés avaient un poids moyen de 70 kg et étaient exposés 8h par jour, 5 jours par semaine, 250 jours par an et ce pendant 45 ans. Il est important de souligner que les risques calculés ici ne sont valables qu'à un moment précis et pour une durée d'exposition donnée. Les salariés ne sont en effet pas forcément exposés de la même manière pendant 45 ans compte tenu du fait que les niveaux fluctuent au cours du temps comme nous avons pu le voir dans le chapitre précédent. De plus, de nos jours les personnes n'effectuent pas le même travail toute leur vie mais changent plusieurs fois d'activité. Pour avoir l'estimation la plus précise possible, il faudrait connaître le cursus laboris de chaque individu [Marchand 1956, Martin 1989, Martin 1990]. Le risque « global » encouru par une personne serait alors une combinaison des risques estimés pour chaque exposition à laquelle elle a été confrontée durant sa vie professionnelle.

Le ratio de danger permet d'estimer les risques d'effets toxiques à seuil alors que les probabilités de survenue d'effets indésirables, utilisant les ERU ou CSF permettent d'évaluer les risques d'effets nocifs sans seuil [El Yamani 2010]. Un effet toxique critique ne pouvant a priori être à la fois à seuil et sans seuil, nous avons fait face à un paradoxe dans la mesure où pour le BaP, l'effet toxique critique (cancer du poumon) est considéré à seuil pour la VLEP-8h française [Shabad 1975] et sans seuil dans les autres cas (ERU, CSF). Ainsi un ratio de danger et une probabilité de survenue de cancer (IR) ont été calculés pour estimer les risques de cancer du poumon. Compte-tenu du caractère mutagène et promoteur de BaP qui induit des mutations, des dommages à l'ADN et des tumeurs [Kasala 2015, Kometani 2009, Wang 2015], le cancer du poumon correspondrait plus à un effet sans seuil. L'estimation la plus juste, proche de la réalité et à privilégier est ainsi celle basée sur l'utilisation des ERU et CSF. Cela va d'ailleurs dans le même sens que ce que l'Allemagne [Ausschuss für Gefahrstoffe 2011] et les Pays-Bas font [DECOS 2006] puisqu'ils considèrent que le cancer du poumon induit par le BaP est un effet sans seuil. Il serait bien de faire comme dans ces deux pays en remplaçant la VLEP-8h actuelle par une VLEP-8h exprimée sous la forme de trois ERI. Cependant ces deux pays ont utilisé les résultats de plusieurs études épidémiologiques où les salariés ne sont pas exposés seulement au BaP mais à des mélanges d'HAP. Leurs VLEP sont donc plus adaptées pour des expositions aux mélanges d'HAP. Néanmoins, ces deux pays ont utilisé des résultats issues de différentes industries, ce qui n'est pas forcément la meilleure solution car comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent et dans ce chapitre, les niveaux, les profils et les risques encourus sont très variables entre et à l'intérieur des industries. Ainsi, il serait plus juste d'établir des VLEP (sous la forme de 3 ERI) pour chaque profil similaire, bien que cela soit une tâche difficile du fait de la complexité des mélanges dont la toxicité dépend des proportions des différents constituants, lesquelles sont fonctions des sources d'émission, qui elles-mêmes évoluent au cours du temps.

En conclusion, des efforts sont nécessaires pour réduire les expositions, surtout dans les groupes utilisant des produits dérivés de la houille, car 75% avaient au moins un risque modéré d'adénomes et neuroblastes épithéliaux des voies nasales (effets cependant observés uniquement chez l'animal à l'heure actuelle), mais surtout car 50% des activités professionnelles avaient au moins un risque modéré de cancer du poumon.

### Résumé

Pour les groupes qui sont des GHE, la fiabilité de l'estimation des risques est de 95%, alors que celle-ci est  $\leq 36\%$  pour les autres groupes d'exposition, soulignant l'utilité d'ajouter un quatrième niveau de description et de recueillir précisément les déterminants de l'exposition. Les risques calculés sont très probablement surestimés car le port d'équipements de protection individuelle (EPI) n'a pas été pris en compte car il existait une grande variabilité de ces EPI d'une entreprise à une autre et car nous ne disposons d'aucune information concernant leur efficacité. Pour le calcul des risques d'effets toxiques sans seuil, les indicateurs de risque donnaient des réponses différentes (kappa de Fleiss de 0,06). Faute de guide et de recommandation, un indicateur unique faisant le consensus des réponses des indicateurs existant a été créé.

Les risques associés aux mono-expositions aux HAP se résument en deux groupes :

- Groupes de travailleurs exposés aux produits dérivés de la houille :

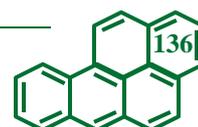
Les ratios de danger sont très souvent  $> 1$  et il y a un dépassement de la VLEP-8h ( $150 \text{ ng/m}^3$ ) du BaP : le 95<sup>ème</sup> centile des concentrations de BaP ( $\text{BaP}_{95}$ ) peut être jusqu'à 175 fois plus grand que la VLEP-8h et le déclenchement de l'effet toxique est possible. Il y a une probabilité d'occurrence de 2/1 000 pour les cokeries ( $\text{BaP}_{95} = 11\,310 \text{ ng/m}^3$ ), 1/1 000 pour la production de silicium ( $\text{BaP}_{95} = 7\,167 \text{ ng/m}^3$ ), 2/10 000 pour la production de produits carbonés ( $\text{BaP}_{95} = 921 \text{ ng/m}^3$ ), 8/100 000 pour la production d'aluminium ( $\text{BaP}_{95} = 464 \text{ ng/m}^3$ ) et 1/100 000 personnes exposées pour les fonderies ( $\text{BaP}_{95} = 72 \text{ ng/m}^3$ ) d'observer un cas additionnel de cancer du poumon pour une mono-exposition au BaP de 8h/jour, 5 jours/semaine, 250 jours/an pendant 45 ans. → Des mesures de prévention et de protection doivent être mises en place dans ces groupes.

- Groupes de travailleurs exposés aux produits dérivés du pétrole :

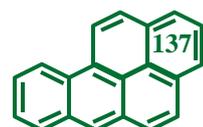
Les ratios de danger sont toujours inférieurs à 1 et la VLEP-8h du BaP n'est pas dépassée : les salariés sont donc théoriquement hors de danger. Le  $\text{BaP}_{95}$  est au maximum deux fois plus faible que la VLEP-8h et inférieur à la limite environnementale de  $1 \text{ ng/m}^3$  pour 13% des groupes (niveaux 1, 2 et 3). Il y a une probabilité d'occurrence de 1/100 000 pour la combustion ( $\text{BaP}_{95} = 65 \text{ ng/m}^3$ ), 1 sur 1 million pour les huiles ( $\text{BaP}_{95} = 9 \text{ ng/m}^3$ ) et les émissions moteur ( $\text{BaP}_{95} = 8 \text{ ng/m}^3$ ), et 1 sur 10 millions de personnes exposées pour l'application de bitume ( $\text{BaP}_{95} = 3 \text{ ng/m}^3$ ) d'observer un cas additionnel de cancer du poumon pour une mono-exposition au BaP de 8h/jour, 5 jours/semaine, 250 jours/an pendant 45 ans. → Les risques de ces groupes sont faibles.

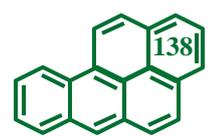
Le cancer du poumon étant un effet sans seuil, le calcul des probabilités de survenue de cancer à partir des ERU et CSF du BaP est la méthode à privilégier par rapport au calcul du ratio de danger à partir de la VLEP-8h.

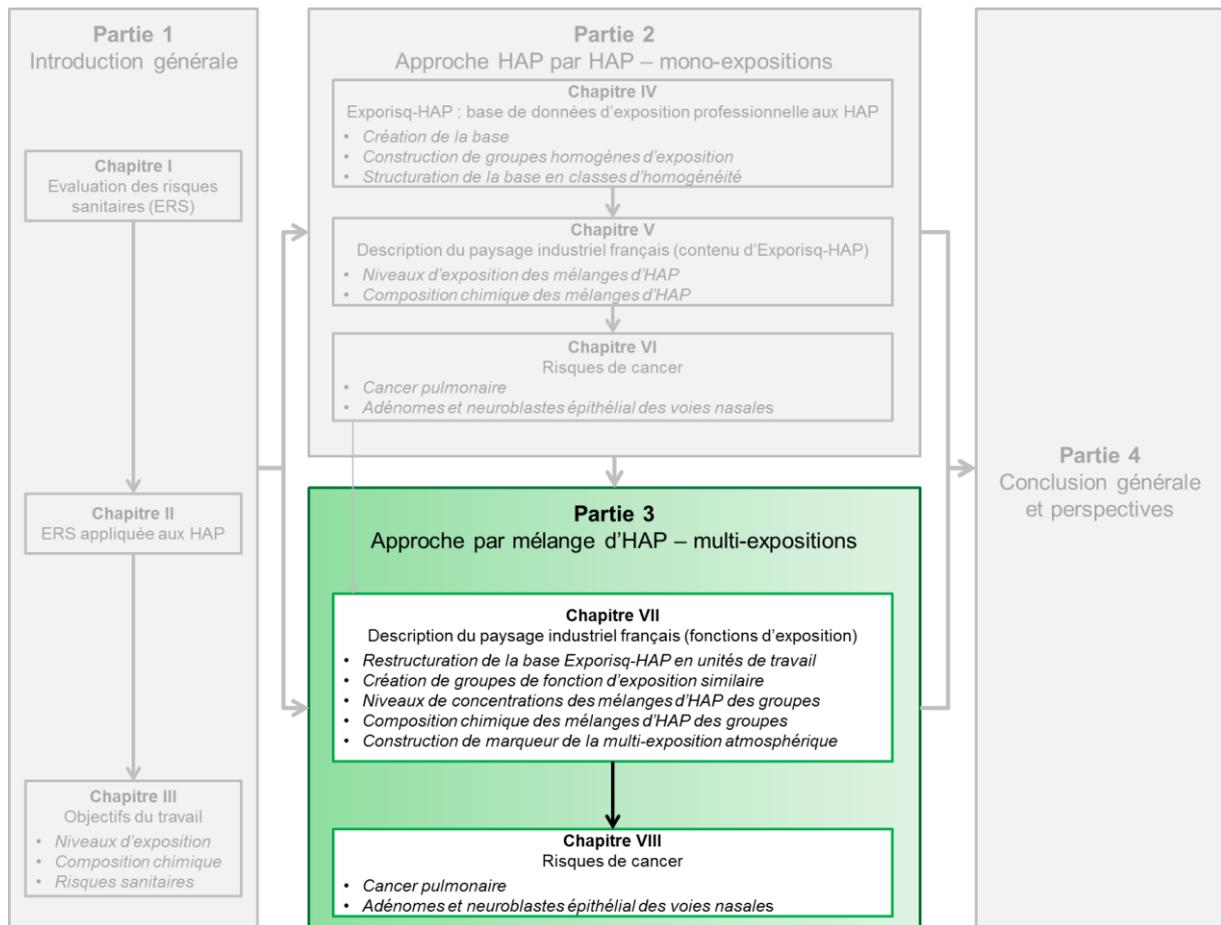
Enfin, il est important de ne pas s'arrêter seulement au premier niveau de description (secteur industriel/source) pour ne pas avoir une estimation grossière du risque car des variations importantes existent au sein des groupes de niveau 1 – d'un facteur 2 pour les bitumes à un facteur 500 au sein des fonderies.



## **PARTIE 3 – LE PAYSAGE INDUSTRIEL FRANÇAIS AUX HAP : APPROCHE PAR MELANGE**







## Chapitre VII – Réalisation de l'étape 3 de l'ERS des mélanges

### 1. Contexte

Les HAP sont des mélanges de composés toxiques pour l'homme dont il est nécessaire de caractériser les sources d'exposition et de surveiller les niveaux d'exposition des populations afin d'estimer les risques encourus par les personnes exposées.

Avant de pouvoir estimer les risques, il est important de caractériser les expositions aux multi-expositions (étape 3 de l'ERS). Les expositions professionnelles passées sont souvent estimées au moyen de matrices emplois-expositions [Offermans 2012]. Toutefois, les données quantitatives ne sont pas toujours disponibles et la fiabilité de ces matrices est très variable et dépendante de l'étude pour laquelle elle est créée [Offermans 2012]. De nombreuses méthodes permettent de caractériser [Buchet 1992, Marczynski 2009, Scarselli 2013] et/ou d'identifier les sources [Larsen 2003, Stogiannidis 2015, Zhang 2012]. Ces techniques sont présentées dans la Partie 1 – Chapitre I – sous-partie 3 de ce travail de thèse. Bien que ces méthodes soient pour la plupart éprouvées et très souvent utilisées elles sont surtout employées en environnement générale et ne permettent pas de répondre aux deux premières barrières rencontrées lors de l'évaluation des risques sanitaires liées à une multi-exposition aux HAP, à savoir le manque de connaissances des expositions professionnelles aux mélanges d'HAP et la mauvaise caractérisation de la composition chimique des mélanges d'HAP. De plus, les études se focalisent généralement sur un unique secteur industriel, n'étudient pas les mêmes HAP et n'utilisent pas les mêmes méthodes de mesure, ce qui rend leur comparaison difficile. Il est également indispensable d'avoir des groupes les plus homogènes possibles. Cependant leur création se base toujours sur un seul congénère du mélange et non pas sur tous ces constituants. Partant de ce constat, nous avons créé une approche permettant de pallier les deux premières barrières rencontrées lors de l'évaluation des risques sanitaires liées à une multi-exposition aux HAP.

Pour développer cette approche, une grande quantité de données était nécessaire pour une même source ; ce qui pouvait devenir à la fois limitant et coûteux. La base E-HAP a ainsi été utilisée car elle avait l'avantage de recenser les mesurages atmosphériques de 16 HAP réalisés dans plusieurs entreprises appartenant à divers secteurs industriels en utilisant toujours les mêmes méthodes et stratégies de prélèvements.

L'approche créée se déroulait en trois phases. La première a consisté à organiser la base E-HAP non plus en termes de groupes de niveau 1 (secteurs industriels/source) mais en groupes d'unités de travail ayant des fonctions d'exposition similaires.

Une **unité de travail** (UT, ou OU en anglais) a été définie comme le niveau le plus précis de description d'un contexte professionnel dans un groupe de niveau 1 (secteurs industriels/source). Une UT pouvait ainsi correspondre à un groupe de niveau 1, un groupe de niveau 2, ou à un groupe de niveau 3.

Une **fonction d'exposition** correspondait aux caractéristiques d'un mélange d'HAP –concentrations de plusieurs HAP distincts (16 dans notre cas).

La deuxième phase a consisté à construire des matrices contexte professionnel – fonction d'exposition et la dernière étape à caractériser et modéliser les fonctions d'exposition.

## 2. Phase 1 : organisation du paysage industriel en unité de travail

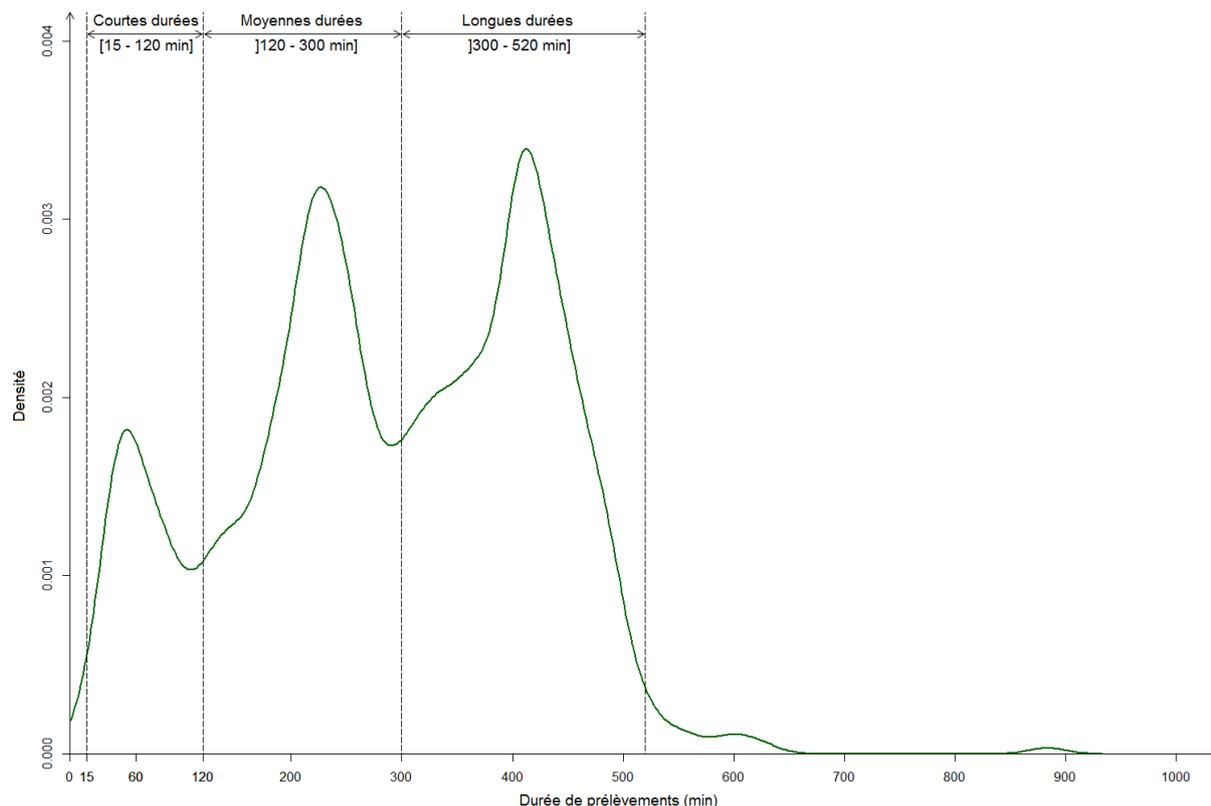
Une procédure d'itemisation a été créée pour déterminer les UT. Cette procédure consistait à déterminer le nombre total de prélèvements de chaque groupe d'exposition (niveaux 1, 2 et 3). Pour être considéré comme une unité de travail, le niveau de description minimal devait être constitué d'au moins six prélèvements. Ce choix reposait sur le fait que l'INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité) et l'AIHA (American Industrial Hygiene Association) recommandent d'effectuer au minimum six mesures pour pouvoir constituer un GHE [Ignacio 2006] mais également car en hygiène industrielle il est conseillé d'avoir au moins six valeurs/mesures pour effectuer des calculs statistiques stables [Hewett 2001, NMCPHC 2015]. Ainsi, un groupe de niveau 3 est considéré comme une UT s'il est constitué d'au moins six prélèvements. Un groupe de niveau 2 correspond à une UT s'il est composé d'au moins six prélèvements et si aucun de ces groupes « fils » (s'il en possède) n'est constitué d'au moins six prélèvements. Enfin, un groupe de niveau 1 peut correspondre à une UT lorsqu'il est composé de six prélèvements et que ce n'est pas le cas de l'ensemble de ces groupes « fils ».

L'organisation d'E-HAP en termes d'UT a été réalisée pour trois durées d'exposition distinctes. Ce choix a été dicté par la distribution des durées de prélèvements au sein d'E-HAP qui s'est révélée composée de trois pics (Figure 23), qui correspondaient à des situations d'expositions distinctes (Tableau 32).

**Tableau 32 : Définition des durées d'exposition**

Situation de travail	Abréviation	Durée (minutes)	Type d'exposition
Activités ponctuelles/de courte durée	CD	[ 15 - 120 ]	Pics d'exposition
Demi-journée de travail	MD	] 120 – 300 ]	Expositions élevées
Journée de travail	LD	] 300 – 520 ]	Expositions faibles

De plus, les prélèvements dont la durée était  $\leq 10$  minutes ou  $\geq 520$  minutes ont également été exclus car 15 minutes est la période de référence pour les expositions sur une courte durée et une journée de travail dure en général 8h, et car la valeur de 15 minutes correspondait au 2<sup>ème</sup> centile de la distribution alors que la valeur de 520 minutes correspondait au 98<sup>ème</sup> centile. Les prélèvements d'ambiance ont été exclus car il y en avait très peu dans la base et car ils étaient difficiles à exploiter puisqu'ils ne renseignaient pas sur l'exposition réelle de l'individu [Cherrie 2003].



**Figure 23 : Distribution des durées de prélèvements dans E-HAP**

Au total, 63 UT ont été créées dont une correspondait à un groupe de niveau 1, 14 à des groupes de niveau 2 et 48 à des groupes de niveau 3. Deux des UT ont été étudiées pour les trois durées d'exposition –courte durée (CD), demi-journée de travail (MD) et journée de travail (LD) –, 23 pour deux durées d'exposition (MD et LD) et 38 pour une seule durée d'exposition. Seulement 5 UT ont été étudiées pour les CD alors que 36 et 47 UT ont respectivement été examinées pour les MD et LD. Ce n'est pas surprenant car la base E-HAP contient 86% de prélèvements de plus de 2 heures.

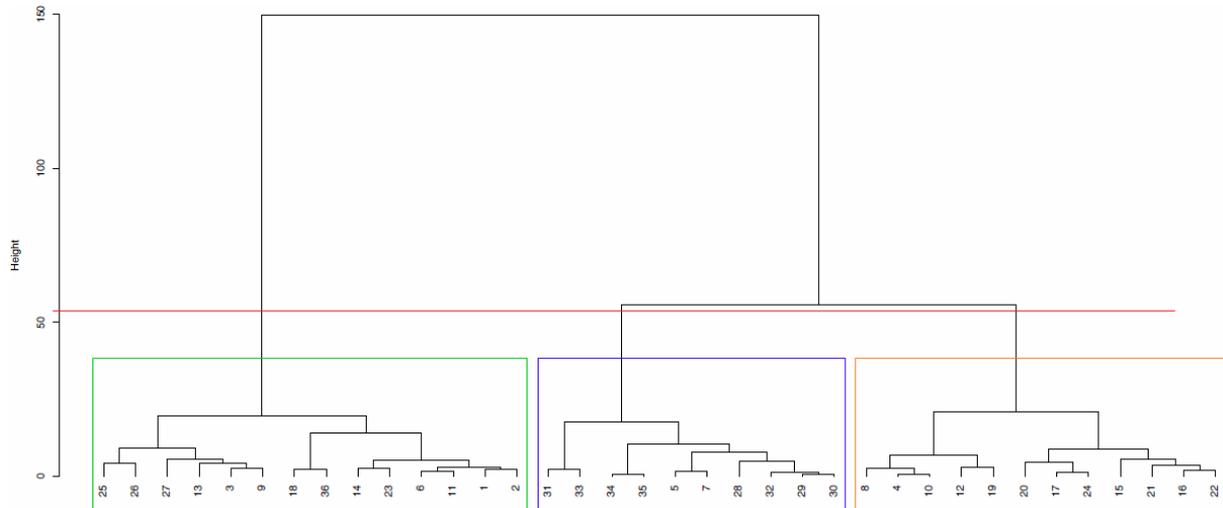
### 3. Phase 2 : construction des matrices contexte professionnel – fonction d'exposition

Après avoir organisé E-HAP en UT, la phase suivante consistait à identifier des groupes de fonction d'exposition similaire (GFES, ou SEFG en anglais) afin de créer des matrices contexte professionnel – fonction d'exposition. Cette identification se déroulait en trois actes.

Dans un premier temps, pour une durée d'exposition donnée, chaque distribution de concentration de chaque HAP (toutes UT confondues) a été découpée en  $D$  intervalles. Les UT ont ensuite été projetées sur ces distributions. Au départ, chaque UT contenait  $n$  prélèvements de  $X$  HAP et après projection, chaque UT comportait  $X$  vecteurs (un pour chaque HAP) de  $D$  éléments (un pour chaque intervalle), où un élément correspondait au pourcentage de concentration d'un HAP de l'UT considérée dans l'un des intervalles  $D$  –la somme des pourcentages de chaque vecteur étant égale à 1. Les concentrations en-dessous de la LQ ont été remplacées par la  $LQ/2$ , pour les mêmes raisons que dans la partie 2 (faible pourcentage de mesures avec des concentrations  $< LQ$ ) et car c'est ce qui est conseillé de faire par plusieurs études [Burstyn 1997, Hornung 1990]. Dans ce travail, le choix empirique de couper chaque distribution en cinq intervalles, en utilisant les centiles des concentrations, a été fait.

La deuxième phase consistait, après projection, à générer des dendrogrammes (ou arbres hiérarchiques) en utilisant une méthode de classification hiérarchique ascendante (CHA) pour pouvoir

construire les GFES. L'objectif de cette méthode est de créer des groupes d'éléments qui se ressemblent. La CHA a été réalisée avec la méthode de Ward pour préserver l'inertie interclasse et le carré de la distance euclidienne a été utilisé comme indice de dissimilarité pour accentuer les différences entre chaque groupe [Pavlopoulos 2010]. La Figure 24 présente un dendrogramme obtenu après CHA. Au départ chaque élément (ici UT après projection) constitue un groupe (bas du dendrogramme) puis des groupes sont construits en créant l'arbre de manière ascendante pour finir avec un seul groupe constitué de tous les éléments (sommet de l'arbre). La coupure du dendrogramme (ligne rouge) permet d'identifier les groupes. Dans notre exemple, trois groupes ont été identifiés.



**Figure 24 : Exemple de dendrogramme obtenu en tenant compte de 16 HAP individuels pour les prélèvements sur des demi-journées de travail**

Les numéros en bas du dendrogramme correspondent aux unités de travail, le trait rouge à la coupure de l'arbre et les carrés aux groupes formés à cette coupure

Il n'existe pas de méthode à proprement parler pour savoir où couper l'arbre. Généralement l'utilisateur choisi de manière empirique de couper à une hauteur qui fait en sorte que les groupes soient les plus différents des uns des autres, c'est-à-dire que la distance (traits noirs verticaux) entre chaque groupe soit importante, comme sur l'exemple précédent. Pour pallier ce problème, une approche a été créée pour couper automatiquement l'arbre et permettre de contrôler l'homogénéité des groupes formés. Pour cela, en partant du haut du dendrogramme, un curseur « fictif » coupe l'arbre pour former des groupes. Pour chaque groupe formé les UT sont comparées entre elles et sont considérées similaires si elles sont en-dessous d'un seuil de tolérance préalablement choisi. Ensuite un degré d'homogénéité est calculé pour chaque groupe.

**Le seuil de tolérance** est défini comme la différence maximale au-dessous de laquelle des éléments analogues de deux distributions d'UT sont considérés comme différent.

**Le degré d'homogénéité** mesure la similarité entre les UT au sein d'un groupe.

Lorsqu'un groupe possède un degré d'homogénéité supérieur à une certaine valeur, préalablement choisie, alors il est considéré comme un GFES. Le curseur descend et s'arrête dès lors que tous les groupes formés puissent être considérés comme des GFES. Ainsi chaque GFES identifié est caractérisé par trois paramètres : le nombre d'intervalles des distributions des UT, le seuil de tolérance et le degré d'homogénéité mesurant la similarité entre les UT. Les GFES identifiés permettent ensuite de construire les matrices contexte professionnel – fonction d'exposition.

Les choix du degré d'homogénéité et du seuil de tolérance pour la construction des GFES étaient des choix empiriques. Pour aider dans ces choix, l'évolution du nombre de GFES en fonction du degré d'homogénéité pour différents seuils de tolérance a été déterminée (Figure 25). Plusieurs conditions ont été posées et ont influées sur ces choix. Tout d'abord, le seuil de tolérance et le degré

d'homogénéité devaient être les mêmes quelle que soit la durée de prélèvement considérée. Ensuite le seuil de tolérance devait être strictement inférieur au plus petit intervalle utilisé pour découper les distributions des UT. Enfin, il fallait obtenir au moins deux groupes et tout au plus une dizaine pour chaque durée de prélèvement. Au vu de ces conditions les choix se sont portés sur un degré d'homogénéité de 0,70 et un seuil de tolérance de 0,19.

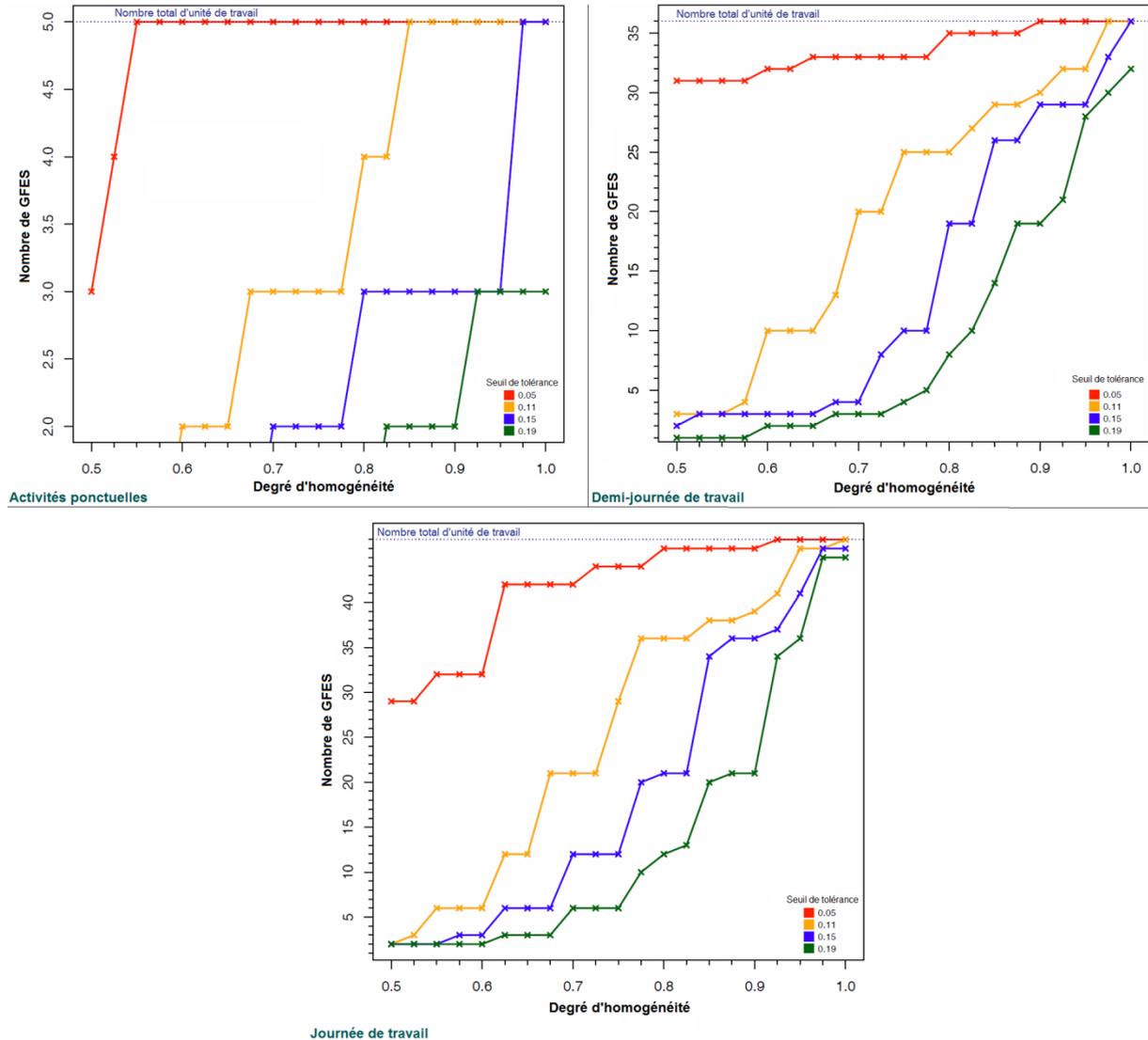


Figure 25 : Evolution du nombre de GFES en fonction du degré d'homogénéité et du seuil de tolérance

#### 4. Phase 3 : caractérisation et modélisation des fonctions d'exposition

Une fois les GFES identifiés, la troisième phase a consisté à modéliser chaque fonction d'exposition par une unique distribution lognormale multivariée corrélée dont seuls les paramètres changeaient en fonction des groupes. Une distribution lognormale a été utilisée car en hygiène industrielle les concentrations suivent généralement ce type de distribution [Buchet 1992, Burstyn 2002, Rappaport 1991, Wu 1999].

L'approche qui vient d'être présentée a fait l'objet d'une publication (article 3), soumise dans la revue Science of the Total Environment. Les suppléments de ce papier sont donnés en Annexe 2.

## 5. Article 3 : Modeling the exposure functions of atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons mixtures in occupational environments

Elsevier Editorial System(tm) for Science of the Total Environment
Manuscript Draft
Manuscript Number: STOTEN-D-16-05638
Title: Modeling the exposure functions of atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons mixtures in occupational environments
Article Type: Research Paper
Keywords: PAHs; Similar Exposure Function Groups; atmospheric exposure; exposure assessment; modeling
Corresponding Author: Mr. Pascal Petit, M.S.
Corresponding Author's Institution: Univ. Grenoble Alpes, TIMC-IMAG, EPSP team (Environment and Health Prediction of Populations), F-38000 Grenoble, France
First Author: Pascal Petit, M.S.
Order of Authors: Pascal Petit, M.S.; Anne Maître, MD, PhD; Renaud Persoons, PhD, PharmD; Dominique J Bicout, PhD
Abstract: Background: The health risk assessment associated with polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) mixtures faces 3 main issues: the lack of knowledge of occupational exposure mixtures, the accurate chemical characterization of PAHs' mixtures and the estimation of cancer risks. Objectives: Describe the PAH industrial landscape (PIL) and construct occupational context - exposure function matrices (OCEFM), enabling estimation of both the expected exposure level and chemical characteristic profile of any workers given their occupational sector and activity. Methods: 1729 PAH samplings from the Exporisq-HAP database (E-HAP) were used. An approach was developed to (i) organize E-HAP in term of occupational units (OU) and (ii) structure and subdivide the organized E-HAP into groups of OUs each of which described by an exposure function; thus resulting in OCEFM. PAH sources were described at two scales: phase (total particulate and gaseous PAHs distribution concentrations) and congener (congener PAH distribution concentrations). Results: The PIL, composed of 9 industrial sectors, was organized according to the exposure durations, short-term, half-shift and shift, into 5, 36 and 47 OUs each of which structured into 2, 4, 7 phase groups (PG) and 2,3,6 congener groups (CG) corresponding to as much distinct exposure functions, respectively. For CGs made up of only OUs using products derived from coal, the correlation between PAHs were strong while for CGs composed of OUs using products derived from petroleum, all PAHs in the mixtures were poorly correlated to each other. Gaseous PAHs were not well correlated to each other and with particulate congeners. Benzo[k]fluoranthene and benzo[ghi]perylene were always more abundant than benzo[a]pyrene, and well correlated to benzo[a]pyrene and other carcinogenic PAHs. Conclusions: Results provide insights on both the PAH emission sources in industrial companies and their associated occupational exposures that can further be used towards developing the risk assessment analysis of cancers associated to PAHs mixtures.

**Modeling the exposure functions of atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons mixtures in occupational environments**Pascal Petit <sup>a,\*</sup>, Anne Maître <sup>ac</sup>, Renaud Persoons <sup>ac</sup> and Dominique J. Bicot <sup>ab,\*</sup><sup>a</sup> Grenoble Alpes University, TIMC-IMAG (UMR 5525 CNRS - UJF), EPSP team (Environment and Health Prediction of Populations), F-38000 Grenoble, France<sup>b</sup> Biomathematics and Epidemiology EPSP-TIMC, VetAgro Sup, Veterinary Campus of Lyon, Marcy l'Etoile, France<sup>c</sup> Grenoble Alpes teaching Hospital, Occupational and Environmental Toxicology Laboratory, Biochemistry Toxicology and Pharmacology Department, Biology and Pathology Institute, F-38000 Grenoble, France

\* Corresponding author at: Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 CNRS - UJF), équipe EPSP, UFR de Médecine de Grenoble, Domaine de La Merci, 38706 La Tronche Cedex, France. Tel.: + 33 (0)4 76 63 75 06. pascal.petit@imag.fr (P. Petit), bicout@ill.fr (DJ. Bicot).

**Keywords:** PAHs, Similar Exposure Function Groups, atmospheric exposure, exposure assessment, modeling**Abbreviations:**

$\delta$ : homogeneity degree threshold,  $\Delta_m$ : homogeneity degree,  $\Delta_o$ : tolerance, a: activity of the work post p in the sector S, level 3 of description exposure group,  $A_{\alpha,i}$ : airborne sampling vector containing concentrations of all monitored PAHs, D: number of interval I, E-HAP: Exporisq-HAP database, GM: geometric mean, HCA: hierarchical cluster analysis, I: interval of the  $A_{\alpha,i,v}$  distribution, i: monitored sample, IG: congener group, L: cutting level, LOQ: limit of quantification, LT: shift sampling duration, M: number of SEFG, MT: half-shift sampling duration, N: number of OU, o: overlap coefficient,  $O_{\alpha}$ : number of samplings, OCEF: occupational context – exposure function matrix, OU: occupational unit, p: work post in the sector S, PAH: polycyclic aromatic hydrocarbon, PG: phase group, PIL: PAH industrial landscape, S: sector, level 1 of description exposure group, SD: geometric standard deviation, SEFG: similar exposure function group, SGA: similar group analysis, ST: short-term/punctual activities/tasks sampling duration,  $U_{\alpha}$ : OU mapping vector,  $U_{\alpha,v}$ : distribution vector describing the v<sup>th</sup> element of all  $A_{\alpha}$ 's in the space of all  $A_{\alpha}$ 's,  $U_{\alpha,v,k}$ : proportion of  $A_{\alpha,i,v}$  (over all sample in the  $\alpha - OU$ ) belonging to the interval  $I_{v,k}$ , V: number of variables, WP: work post, level 2 of description exposure group.

**ABSTRACT**

**Background:** The health risk assessment associated with polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) mixtures faces 3 main issues: the lack of knowledge of occupational exposure mixtures, the accurate chemical characterization of PAHs' mixtures and the estimation of cancer risks.

**Objectives:** Describe the PAH industrial landscape (PIL) and construct occupational context – exposure function matrices (OCEFM), enabling estimation of both the expected exposure level and chemical characteristic profile of any workers given their occupational sector and activity.

**Methods:** 1729 PAH samplings from the Exporisq-HAP database (E-HAP) were used. An approach was developed to (i) organize E-HAP in term of occupational units (OU) and (ii) structure and subdivide the organized E-HAP into groups of OUs each of which described by an exposure function; thus resulting in OCEFM. PAH sources were described at two scales: phase (total particulate and gaseous PAHs distribution concentrations) and congener (congener PAH distribution concentrations).

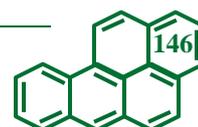
**Results:** The PIL, composed of 9 industrial sectors, was organized according to the exposure durations, short-term, half-shift and shift, into 5, 36 and 47 OUs each of which structured into 2, 4, 7 phase groups (PG) and 2,3,6 congener groups (CG) corresponding to as much distinct exposure functions, respectively. For CGs made up of only OUs using products derived from coal, the correlation between PAHs were strong while for CGs composed of OUs using products derived from petroleum, all PAHs in the mixtures were poorly correlated to each other. Gaseous PAHs were not well correlated to each other and with particulate congeners. Benzo[k]fluoranthene and benzo[ghi]perylene were always more abundant than benzo[a]pyrene, and well correlated to benzo[a]pyrene and other carcinogenic PAHs.

**Conclusions:** Results provide insights on both the PAH emission sources in industrial companies and their associated occupational exposures that can further be used towards developing the risk assessment analysis of cancers associated to PAHs mixtures.

**1. Introduction**

Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) are a class of persistent organic pollutants –more than a hundred molecules – constituted of at least two fused benzene rings (Kim et al., 2013; Wickliffe et al., 2014). Ubiquitously found in the environment, PAHs can originate from natural sources, such as forest fires or volcanic eruptions, and above all from anthropogenic sources where they are emitted in complex mixtures during the combustion process or the distillation of coal and oil (Kim et al., 2013). PAHs mixtures are made up of a particulate (heavier compounds, potentially carcinogenic) and gaseous phases (lighter compounds, less toxic) (Park et al., 2002). Total airborne concentration levels and relative proportions of concentrations (profiles) of congener PAH in the mixtures are highly variable and depend on emission sources differing from an industrial sector to another (Manoli et al., 2004). High emission temperature is associated with a higher proportion of particulate PAHs within the mixture due to a less volatility of these compounds compared to gaseous PAHs (Kim et al., 2013) and also a lot more mobile in the atmosphere (Agarwal et al., 2009; Bieniek and Lusiak, 2012).

The US EPA has classified 16 PAHs as priority pollutants due to their abundance in the general environment (Keith, 2015). This list is however discussed and might be updated in the future in order to take into account more hazardous polycyclic aromatic compounds, in particular PAH derivative compounds such as oxygenated and nitrated polycyclic aromatic



hydrocarbons (Andersson and Achten, 2015a, b). These derivative compounds mainly originate from combustion processes (Keyte et al., 2016) and degradation via OH radicals for gaseous PAHs and photo-degradation for particulate PAHs (Ding et al., 2007).

In the environment, PAHs concentrations have highly decreased during recent decades in particular in the tertiary sector because of the introduction of several legislations (Kim et al., 2013; Menichini, 1992). Because natural PAHs emissions are relatively low, PAHs represent good tracers of the anthropogenic activities (Besombes et al., 2001). Diurnal variations exist: PAHs levels are generally higher during the day than the night due to the presence of more active emission sources. Indeed, concentrations peaks have been observed in the morning, at noon, and at the end of the working day due to the increased of road traffic (Morville et al., 2013). In urban areas, PAHs levels depend on the season with higher concentrations in the winter due to a higher number of emissions sources, in particular heating fuel and vehicles emissions (Kim et al., 2013; Menichini 1992). Meteorological conditions can also influence PAHs levels and composition (Bieniek and Lusiak, 2012; Kim et al., 2013; Menichini, 1992).

Listed as priority pollutants by the European Union, PAHs are in the forefront of carcinogenic occupational exposure where millions of workers are exposed in many industrial sectors –aluminum, silicon, electrodes production, road paving ... (Marczynski et al., 2009, Burstyn et al., 2002). Exposure to PAHs mainly occurs by inhalation (Ramirez et al., 2011) but also by dermal contact and ingestion (Ravindra et al., 2008) and PAHs are found associated with lung, skin and bladder cancers (Bosetti et al., 2007; Bostrom et al., 2002). Because of the wide range of chemical composition and concentration in PAH mixtures, toxicity of PAH mixtures is variable and depends on emission sources. Therefore, PAHs represent one of major issues of public health of which the risk assessment of population exposure is paramount. However, health risk assessment associated with PAHs' mixtures from workplaces encounters three main barriers: the lack of knowledge of occupational exposures mixtures, the lack of accurate chemical characterization of PAHs' mixtures of occupational origins and how to assess the risk of cancers associated with PAHs' mixtures.

PAHs' sources are often characterized using exposure levels (Choi et al., 2008) and/or profiles (Brown et al., 2013; Zhang et al., 2012) or in terms of PAH distributions (Marczynski et al., 2009; Ramirez et al., 2011). Source apportionment (identification) is commonly used for characterizing PAH emission sources employing several methods such as the PAH diagnostic ratios (Manoli et al., 2004; Park et al., 2002) or PAH diagnostic ratios coupled with a Principal Component Analysis (Cincinelli et al., 2007). In the occupational field, studies often focus on a single sector like electrode production (Marczynski et al., 2009) and coke production (Pyy et al., 1997) whereas others studies deal with more sectors at a time and compare them (Scarselli et al., 2013). However, comparisons of studies are difficult because both the sequence and the number of investigated PAHs are different from a work to another and because sampling methods and analysis can also differ.

Our aims in this paper are twofold: develop a modeling approach allowing dealing with both the two-abovementioned barriers of the health risk assessment associated with PAHs' mixtures from workplaces, says, the occupational exposure and chemical characterization of PAHs' mixtures. To this end, we have developed an approach that (i) –organizes the occupational landscape in terms of occupational units (lowest level of description of an occupational context), (ii) – constructs the occupational context – exposure function matrices (OCEFs) describing occupational exposures, and (iii) – characterizes and models exposure functions as a multivariate distribution of PAHs composing the source of atmospheric PAHs mixtures in industrial companies. As constructed, OCEFs provide a one-to-one relationship between the distribution of both level and profile of PAHs mixtures that a worker is exposed to in the sector she/he works and the activity she/he performs. For this study, we used data from the Exporisq-HAP database (E-HAP), which collects and records results of the monitoring of PAHs emitted in several industrial companies for decade until now.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Presentation and organization of data

Since 1995, the EPSP Unit is leading and managing a database (E-HAP) gathering measurements of atmospheric PAHs always performed using the same sampling strategies and analysis (Petit et al., 2016). E-HAP contained 1729 air samplings (personal and area) made up of concentrations (in ng/m<sup>3</sup>) of 17 PAHs, over different sampling durations. Five of these PAHs were gaseous: acenaphthene (Acen), anthracene (Ant), fluorene (Fluo), naphthalene (Naph) and phenanthrene (Phe). Ten PAHs were particulate: benzo[a]anthracene (BaA), benzo[a]pyrene (BaP), benzo[b]fluoranthene (BbF), benzo[e]pyrene (BeP), benzo[ghi]perylene (BghiP), benzo[j]fluoranthene (BjF), benzo[k]fluoranthene (BkF), chrysene (Chr), dibenzo[a,h]anthracene (DahA) and indeno[1,2,3-cd]pyrene (IP). Two PAHs existed in both gaseous and particulate form: fluoranthene (FluaG for the gaseous form and FluaP for the particulate form) and pyrene (PyrP and PyrG). On the 17 PAHs, 15 belonged to the US EPA priority list, BaP was classified as carcinogenic to humans and 9 were classified as probably or possibly carcinogenic to humans by the IARC (Table A.1). Gaseous PAHs were measured since 2001 while particulate PAHs were recorded since 1995 with the exception of BjF, BeP and IP that were measured since 2008.

The industrial landscape found in E-HAP is organized into three imbricated hierarchical levels of increasing description. Each sampling was assigned a level 1 (L1G), level 2 (L2G) and level 3 (L3G) exposure groups. L1Gs, usually referring to products/raw materials characteristics, were subdivided into L2Gs that corresponded to exposure source characteristics (locations and/or operations with different emission sources). In addition, L2Gs were split into L3Gs that usually referred to a task or a series of tasks that seemed to be the most homogeneous during the work study (Petit et al., 2016). To facilitate the reading of this paper, the terms sectors, work posts (WPs) and activities will be used to refer to L1Gs, L2Gs and L3Gs, respectively. Samplings were performed in nine sectors: aluminum production, silicon production, coke production, carbon products manufacturing, foundry, combustion, lubricating oils, engine emissions, and bitumen. Each sector is divided into WPs subdivided themselves into activities. To each measurement was associated several additional information such as the sampling time or protective equipment.

Data from E-HAP were selected based upon the period of measurements, PAHs, the sampling strategy, the sampling time and the exclusion of missing data (see Fig.A.1). A missing data was defined as a missing measurement (or concentration) and a sampling with no duration. Were excluded, area samplings, 3 PAHs (BjF, BeP and IP), samplings with durations smaller than 10 minutes or greater than 520, or with at least one missing data. Data below the LOQ were replaced with half of the LOQ.

To allow comparison between sectors and PAH sources therein, E-HAP was organized by introducing the notion of an occupational unit (OU) defined as the lowest description level possible of an occupational context in a sector and with a minimum sample size of 6 to allow description. Depending on the sample size, an OU could represent either a sector, a WP in a sector or an activity of a WP in a sector. Data were organized in terms of OUs using an Itemization procedure (see Fig.A.1).

## 2.2. Similar Group Analysis (SGA)

This section describes a developed approach allowing organizing an ensemble of data into sets of groups having similar characteristics. The description is done within the framework of PAH to facilitate the reading.

### 2.2.1. Identification of Similar Exposure Function Groups (SEFGs)

Within a sampling duration, data consisted of  $N$  distinct OUs, each of which comprising of  $O_\alpha$  (with,  $\alpha = 1, 2, \dots, N$ ) results of monitored samples of PAHs (in this study  $O_\alpha \geq 6$  was required for the OU formation), so that the total number of samples was,  $O_1 + O_2 + \dots + O_N$ . Each  $\alpha - OU$  contained  $O_\alpha$  vectors  $\mathbf{A}_{\alpha,i}$  (with,  $i = 1, 2, \dots, O_\alpha$ ),  $\mathbf{A}_{\alpha,i}$  was an air sampling containing concentrations of all monitored PAHs (Fig.S1). As the OU data  $\mathbf{A}_{\alpha,i}$  originated from emission/exposure source of PAHs in an occupational context, therefore, a subset of OUs sharing similar characteristics in  $\mathbf{A}_{\alpha,i}$ 's form a group of similar exposure function (SEFG) to PAHs. An exposure function was defined as a distribution of PAHs concentrations. To aggregate OUs into similar groups and identify SEFGs we proceeded in three steps as follows:

- **OU distributions:** The goal was to represent each  $\alpha - OU$  by a single vector  $\mathbf{U}_\alpha$  mapping the distribution of  $\mathbf{A}_{\alpha,i}$  within the entire space of all data  $\mathbf{A}$ 's in the sampling duration, as illustrated in Fig.S1. To proceed, assume that all vectors  $\mathbf{A}_{\alpha,i}$  involve  $V$  variables (elements) such that,  $\mathbf{A}_{\alpha,i} = (A_{\alpha,i,1}, A_{\alpha,i,2}, \dots, A_{\alpha,i,V})$ , where  $A_{\alpha,i,v}$  is the  $v^{\text{th}}$  element ( $v = 1, 2, \dots, V$ ) of the monitored sample "i" in the  $\alpha - OU$ . For each  $v^{\text{th}}$  element the distribution of  $A_{\alpha,i,v}$  (over all samples and OUs corresponding to all "i" and " $\alpha$ " indices, respectively) was segmented into  $D$  intervals  $I_{v,k}$  (with,  $k = 1, 2, \dots, D$ ) in ascending order between  $\min(A_{\alpha,i,v})$  and  $\max(A_{\alpha,i,v})$ . For instance, this can be done using percentiles. Next, all OUs were projected onto the  $I$ 's intervals resulting to OU mapping vectors,  $\mathbf{U}_\alpha = (\mathbf{U}_{\alpha,1}, \mathbf{U}_{\alpha,2}, \dots, \mathbf{U}_{\alpha,V})$ , where  $\mathbf{U}_{\alpha,v}$  was the distribution vector describing the  $v^{\text{th}}$  element of all  $\mathbf{A}_\alpha$ 's in the space of all  $\mathbf{A}$ 's, i.e.,  $\mathbf{U}_\alpha = \left( \underbrace{U_{\alpha,1,1}, U_{\alpha,1,2}, \dots, U_{\alpha,1,D}}_{\mathbf{U}_{\alpha,1}}; \dots; \underbrace{U_{\alpha,V,1}, U_{\alpha,V,2}, \dots, U_{\alpha,V,D}}_{\mathbf{U}_{\alpha,V}} \right)$ , where  $U_{\alpha,v,k}$  is the proportion of  $A_{\alpha,i,v}$  (over all samples in the  $\alpha - OU$ ) belonging to the interval  $I_{v,k}$ , and such that,  $\sum_{k=1}^D U_{\alpha,v,k} = 1$ . An  $\mathbf{U}_\alpha$  contained in total  $D \times V$  elements (variables). See Fig.2 for an illustration.

- **Construction of groups of similar OUs:** The ensemble of  $N$  distinct OUs, each of which represented by a vector  $\mathbf{U}$  as constructed above, was input in an ascending hierarchical cluster analysis (HCA), using the Ward method for class aggregation and the squared Euclidean distance for the similarity measure. As a result, HCA produced a dendrogram with at the top a single group of similar OUs of size  $N$ , at the bottom  $N$  OUs representing groups of size one, and in between several groups of various sizes.

- **SEFG identification:** Using the dendrogram from HCA, SEFGs were defined as groups of similar OUs, obtained at the same cutting level in the dendrogram, all having a homogeneity degree of at least  $\delta$ . SEFGs' identification was done as follows. From the top to the bottom of the dendrogram, do recursively:

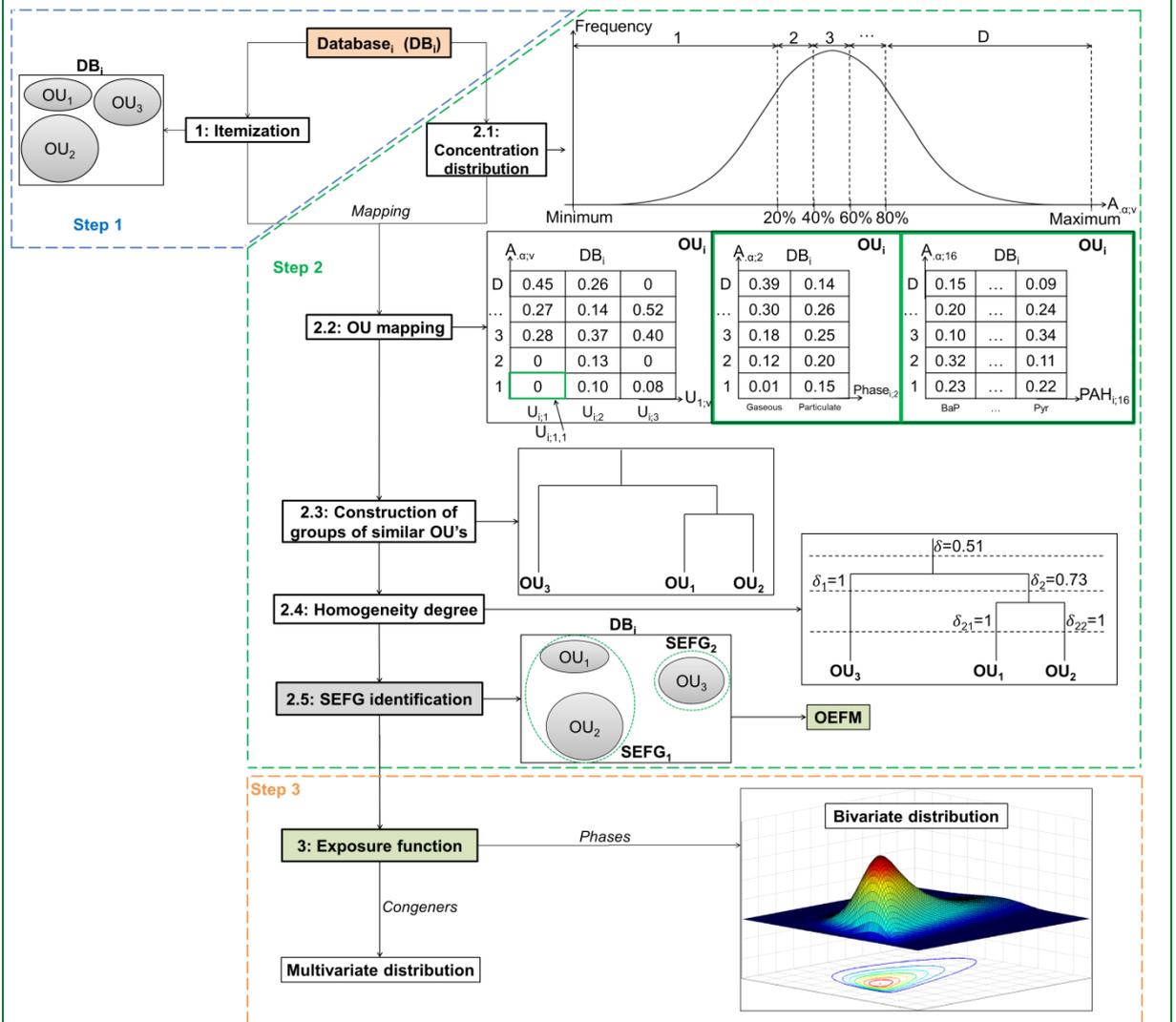
1. Update (decrement) the cutting level  $L$  in the dendrogram:  $L \leftarrow L - 1$
2. Identify all groups  $M_L$  at the  $L$ -level. If:
  - a.  $M_L = N$  then stop the calculations, the result is no group formed
  - b.  $M_L < N$ , continue the calculation
3. Compute the homogeneity degree  $\Delta_m$  for each group  $m = 1, 2, \dots, M_L$ . If:
  - a.  $M_L = 1$  and  $\Delta_1 \geq \delta$  then stop the calculation, cut the dendrogram so as to obtain at least 2 groups, and the result is the groups of SEFG generated
  - b.  $M_L > 1$  and  $\Delta_m \geq \delta$  for all  $m$  then stop the calculation, the result is  $M_L$  groups of SEFG simultaneously identified
  - c.  $M_L > 1$  and none of  $\Delta_m$  or part of them does not satisfy the condition  $\Delta_m \geq \delta$ , redo the calculation from step 1

For each group  $m$  of size  $G_m$  (number of OUs), the  $\Delta_m$  was calculated as,  $\Delta_m = \sum_{\alpha=1}^{G_m} \Delta_{m,\alpha} / G_m$ , where  $\Delta_{m,\alpha}$  measured the overall departure of the  $\alpha - OU$  distribution from the barycenter of the group:  $\Delta_{m,\alpha} = \sum_{v=1}^V \sum_{k=1}^D H[\Delta_0 - |U_{\alpha,v,k} - B_{v,k}|] / (D \times V)$ , where  $B_{v,k} = \sum_{\alpha=1}^{G_m} U_{\alpha,v,k} / G_m$  is the OU -distribution barycenter,  $\Delta_0$  the tolerance, and  $H[\dots]$  the Heaviside function defined as,  $H[z] = 1$  for  $z > 0$  and  $H[z] = 0$  for  $z \leq 0$ .

It follows that identified SEFGs were characterized by three parameters:  $D$  the number of intervals for OU distributions,  $\Delta_0$  the maximum difference above which corresponding elements of two OU distributions were considered different (which



must be smaller than the smallest interval  $D$ ), and  $\delta$  the homogeneity degree threshold measuring the similarity between OUs.



**Fig.1: Summary of the method to identify, describe and model SEFG and create Occupational context – Exposure Function matrix**

$DB$ : database,  $i$ : database considered ( $ST$ ,  $MT$  or  $LT$ ),  $OU$ : occupational unit,  $ST$ : short-term activity sampling duration,  $MT$ : half-shift sampling duration,  $LT$ : day-shift sampling duration,  $D$ : total number of intervals,  $k$ : number of intervals,  $v$ : number of variables (3 in this example),  $\alpha$ : number of OUs,  $A_{\alpha,j}$ : vector representing the  $j^{th}$  monitored sampling of PAHs of the  $OU_{\alpha}$ ,  $U_{\alpha}$ : vector mapping the distribution of  $A_{\alpha,j}$  within the entire space of all data  $A$ 's in the  $DB_i$ ,  $I$ : intervals, HCA: hierarchical cluster analysis,  $\delta$ : homogeneity degree, SEFG: similar exposure function groups,  $d$ : number of intervals (5 in this example), OCEF: occupational context – exposure function matrices.

*Step 1: Database extraction and reorganization*

Itemization: the  $DB_i$  were reorganized in terms of OUs. Refer to Fig.1 for more detail.

*Step 2: SEFG identification*

1: Concentration distribution: It was performed in parallel of the Itemization and consisted of segmenting into  $D$  intervals each  $A_{\alpha,j,v}$  distribution of each  $v^{th}$  variable ( $D=5$  in this study, a 20% step was chosen –i.e.: using the 20<sup>th</sup> percentile, 40<sup>th</sup> percentile, 60<sup>th</sup> percentile and 80<sup>th</sup> percentile –).

2: OU mapping were carried out by projecting each OU onto the  $I$ 's intervals, resulting in  $U_{\alpha}$  mapping vectors. Each  $U_{\alpha}$  contains  $D \times v$  variables where  $U_{\alpha,v,k}$  is the proportion of  $A_{\alpha,j,v}$  belonging to the interval  $I_{v,k}$  such that  $\sum_{k=1}^D U_{\alpha,v,k} = 1$ . An illustrational example is given for both phase and congener scales in boxes with large plain borders.

3: Construction of groups of similar OU's. HCA using an ascending approach was used on these maps of  $U_{\alpha}$ . The squared Euclidean distance was used as measured of similarity and the Ward method was used for class aggregation.

4: A homogeneity degree was calculated to ensure that the composition of each SEFG was homogenous.

5: OU were group into SEFG when the homogeneity degree  $\delta$  was superior to a certain value (set as 70% in this study). A minimum of two groups was imposed. See above for further information on the homogeneity degree checking. We ended up generating occupational unit – exposure function matrices.

*Step 3: Source model and exposure function*

The PAHs exposure function of each SEFG was characterized as a multivariate correlated lognormal distribution.

*2.2.2. Group characterization*

At the level of a homogeneous group as defined above, a SEFG comprising of OUs was therefore composed of  $N$  monitored samples of PAHs each represented by a vector  $\mathbf{A}_i$  (with,  $i = 1, 2, \dots, N$ ). More specifically, each  $\mathbf{A}_i$  was described in “d” dimensions and contained in total  $V = v_1 + v_2 + \dots + v_d$  variables (elements) such that,  $\mathbf{A}_i = (A_{i,1,1}, A_{i,1,2}, \dots, A_{i,1,v_1}; A_{i,2,1}, A_{i,2,2}, \dots, A_{i,2,v_2}; \dots; A_{i,d,1}, A_{i,d,2}, \dots, A_{i,d,v_d})$ , where  $A_{i,d,k}$  is the  $k^{\text{th}}$  variable or element ( $k = 1, 2, \dots, v_d$ ) along the dimension “d”, involving a total number of variables  $v_d$ , of the sample “i”. Within the framework of this paper,  $A_{i,d,k}$  may correspond for a sample “i” to the concentration of a  $k^{\text{th}}$  PAH in the particulate or gaseous phase (d = 2 dimensions).

As the  $\mathbf{A}_i$  within a group represented a sample of PAH production from the sources of the group, the group could therefore be characterized by an exposure function given by a probability density function of the d – dimensional vector  $\mathbf{A} = (A_{1,1}, A_{1,2}, \dots, A_{1,v_1}; \dots; A_{d,1}, A_{d,2}, \dots, A_{d,v_d})$ , where  $A_{d,k}$  were random variables. The exposure function was modeled by a multivariate lognormal distribution given by:

$$P(\mathbf{A}) = \left[ \frac{(2\pi)^{-(v_1+\dots+v_d)/2} |\Sigma|^{-1/2}}{A_{1,1} \times \dots \times A_{1,v_1} \times \dots \times A_{d,1} \times \dots \times A_{d,v_d}} \right] \times \exp \left\{ -\frac{1}{2} [\ln(\mathbf{A}) - \boldsymbol{\mu}]^T \boldsymbol{\Sigma}^{-1} [\ln(\mathbf{A}) - \boldsymbol{\mu}] \right\} \quad (1)$$

where  $\boldsymbol{\mu} = \ln[GM(\mathbf{A})]$  with  $GM(A_{d,k}) = GM_{d,k}$  designating the geometrical mean of  $A_{i,d,k}$  over all samples of the group,  $\boldsymbol{\Sigma}$  the covariance matrix with elements,  $\Sigma_{d,k;d',l} = \sigma_{d,k} \times \rho_{d,k;d',l} \times \sigma_{d',l}$ , where  $\sigma_{d,k} = \ln[SD(A_{d,k})]$  with  $SD(A_{d,k}) = SD_{d,k}$  designating the geometrical standard deviation of  $A_{i,d,k}$  over all samples of the group, and  $\rho_{d,k;d',l}$  the elements of the coefficient correlation matrix. Thus, the exposure function of the group given in Eq.(1) was fully specified by providing vectors of geometrical mean and standard deviation  $GM_{d,k}$  and  $SD_{d,k}$ , respectively, and the coefficient correlation matrix  $\rho_{d,k;d',l}$ .

*2.2.3. Software*

Data analyzes and all calculations were implemented using Matlab R2012a and R software 3.1.0® for Windows 7©. A script code for SGA (Similar Group Analysis), allowing to routinely performing all calculations described above, was implemented in the R environment platform.

**3. Results and Discussion**

To address the issue of the lack of knowledge on both occupational exposure mixtures and chemical characterization of PAHs’ mixtures, we developed an approach unfolded in two steps (see Fig.1). First, the PAH industrial landscape (PIL) was organized, for each sampling duration, in terms of OUs as described in Fig.A1. Next, the ensembles of OUs were grouped into SEFGs (Fig.1). This approach was implemented using 1729 data samplings from E-HAP involving 16 PAHs (Table A.1). According to the sampling time distribution, data were split into three sampling durations: short-term, punctual activities/tasks (ST), half-shift (MT) and shift (LT) (Fig.A.1). All results of this approach are synthetically summarized in the PIL figure in Fig.2 that describes the PAH industrial landscape as a matrix between two strata of concentric circles linked by dashed lines and a core.

**3.1. Description of the PAH Industrial Landscape figure**

*3.1.1. Inner stratus of the PIL: PAH Industrial Landscape*

The inner stratus represents the organization of the 9 industrial sectors of PIL into 3 hierarchical layers of increasing description precision with circle radius: sectors (in the core), WPs (in the between) and activities (at the outer), all enclosed by an outer perimeter providing all OUs from which dashed lines depart from the inner to the outer strata. Sectors were reshaped in terms of OUs using an Itemization procedure (Fig.A.1). 1227 air samplings split into ST, MT and LT sampling durations each of which containing 174, 425 and 628 samples were organized into 5, 36 and 47 distinct OUs, respectively. OUs were mainly composed of activities (48 out of 63), the most accurate level of description of an occupational context in E-HAP (Fig.2). The small number of OUs in ST compared to that in MT and LT is because E-HAP is more focused on half-shift and shift samplings for the purposes of PAHs carcinogenicity. Fig.3 shows that the overall PAH industrial landscape as described at levels of sectors, WPs and activities can be characterized by either 13 or 11 distinct exposure groups for phase and congener PAHs, respectively, each group being described by an exposure function as illustrated by the relative chemical composition (using the geometric mean) of PAH in each exposure group. PAHs’ relative’ abundances differed among sectors, WPs and activities within a sector, as previously reported by Manoli et al. (2004). As previously pointed out by Unwin et al. (2006) and Bieniek and Lusiak (2012) for the coke plant, Naph was the most abundant gaseous compound and dominated gaseous PAHs profiles for all CGs, regardless of the sampling duration. The gaseous phase was always more abundant in groups using products derived from petroleum (ranging from 91 to 99% of the mixture) than in groups using products derived from coal (ranging from 19% to 89%). This observation might come from the fact that half of the OU using products derived from petroleum correspond to activities performed in open environments where meteorological conditions and the distance to the emission sources (usually higher than within companies) can have an influence on the PAH chemical composition because gaseous PAHs are more volatile, mobile in the atmosphere and more susceptible to degradation than particulate PAHs (Agarwal et al., 2009; Bieniek and Lusiak, 2012; Ding et al., 2007; Kim et al., 2013).

3.1.2. Outer stratus of the PIL: SEFG stratus

The outer stratus is composed of two layers (phase and congener PAHs) representing the 13 and 11 exposure functions (i.e., SEFGs) associated via dashed line links to OUs on the inner stratus perimeter. These are obtained as follows. As illustrated in Fig.1, for a given variable, the OUs' distribution was segmented into 5 intervals using percentiles (with a 20% step). A total of 6 classifications (3 sampling durations and 2 scales) were performed and resulting dendrograms were used for the grouping of OUs to form SEFGs using a  $\Delta_0$  set at 0.19 (smaller than 0.2 step of intervals) and a homogeneity degree threshold of 70%. This resulted in 13 phase groups (PGs) and 11 congener groups (CGs) as SEFG at phase and congener scales, respectively (Fig.2 and 3), represented by the inner and outer layers respectively (Fig.2). Each layer is subdivided into three rings with the innermost first ring always indicating SEFGs in ST, the second and last ones SEFGs in MT and LT, respectively. The first number of each group indicates the duration (with 1, 2 and 3 for ST, MT and LT, respectively) and the second one the group index number. Note that PGs do not neither result from nor coincide with the reduction of CGs.

3.1.3. Inner – outer stratus matrix: Occupational context – Exposure Function Matrices (OCEF's)

The links between OUs at the perimeter of the inner stratus and SEFGs at the outer stratus lead to formation of OCEF's represented by dashed lines between the two strata in Fig.2. The corresponding unfolded OCEF matrix shown in Fig.4 provides the exposure function for any occupational context for any sampling durations and at each scale.

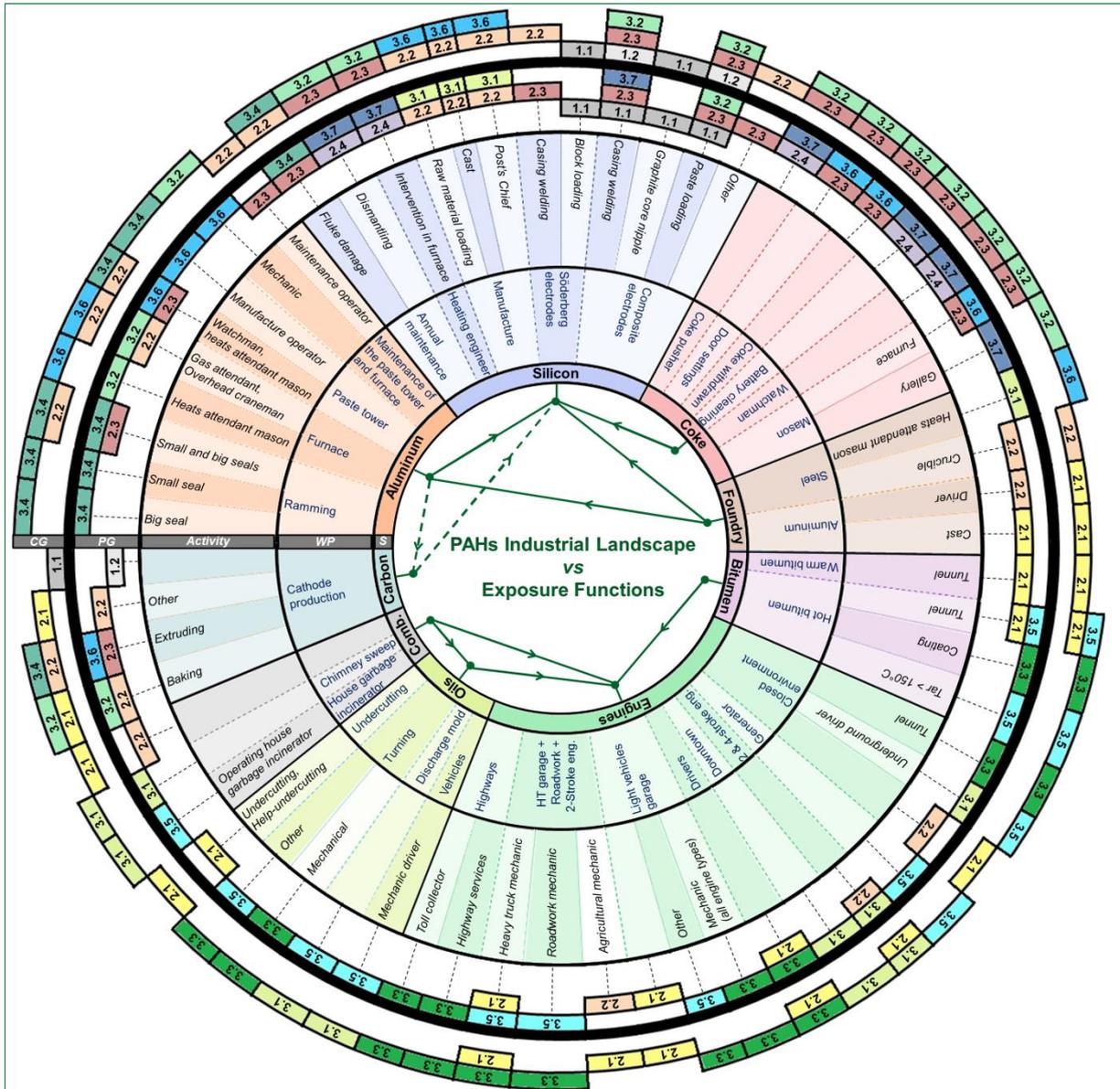
3.1.4. Core of the PIL: Sectors similarity

Each sector is now characterized by a number of distinct exposure functions (sector size): between 1 to 2 CGs (1 PG) for ST, 1 to 2 CGs (1 to 3 PGs) for MT, and 1 to 3 CGs (1 to 4 PGs) for LT. The silicon production, the aluminum production and the engine emissions were the most variable sectors and were characterized by at least 3 exposure functions (PG and CG), thus illustrating that they were highly heterogeneous in terms of exposure functions. This is not surprising as these sectors were made up of WPs and activities of various natures and illustrates that a sector is not unique in terms of exposure due to its composite nature and exerts that it is important to study the most accurate occupational contexts possible (here occupational activities). The similarity between sectors in terms of CGs was calculated using an overlap coefficient "o" defined as follows:

$$o(\text{sector}_1, \text{sector}_2) = \text{number of common CGs} / \text{smallest length of } (\text{sector}_1, \text{sector}_2)$$

The exposure functions fully or partially belonging to a sector were represented by an oriented network on PIL's core where an arrow represents the link between two sectors (with dashed arrows for  $1 > o \geq 0.7$  and plain arrows for  $o = 1$ ). The arrow orientation goes from the smallest sector to the biggest one and shows which sector was including into the other.

Two separated clusters stood out as can be seen on PIL core (Fig.2). One was constituted of all sectors using products derived from petroleum (lubricating oils, engine emissions, combustion, bitumen) while the other cluster was made up of sectors that used only products derived from coal (aluminum, silicon, coke production, carbon products manufacturing and foundry). For the first cluster, bitumen, combustion and lubricating oils sectors were all totally included into the engine emissions sector while the combustion sector was totally included into the lubricating oils sector. Regarding the second cluster, aluminum, coke and foundry sectors were all totally included into the silicon production sector while the carbon products manufacturing was partially included. The foundry sector was totally included into the aluminum sector that was partially included into the carbon products manufacturing. A similar reasoning could have been done using PGs but was not presented here.



**Fig.2: PAHs industrial landscape vs Exposure functions or PIL**

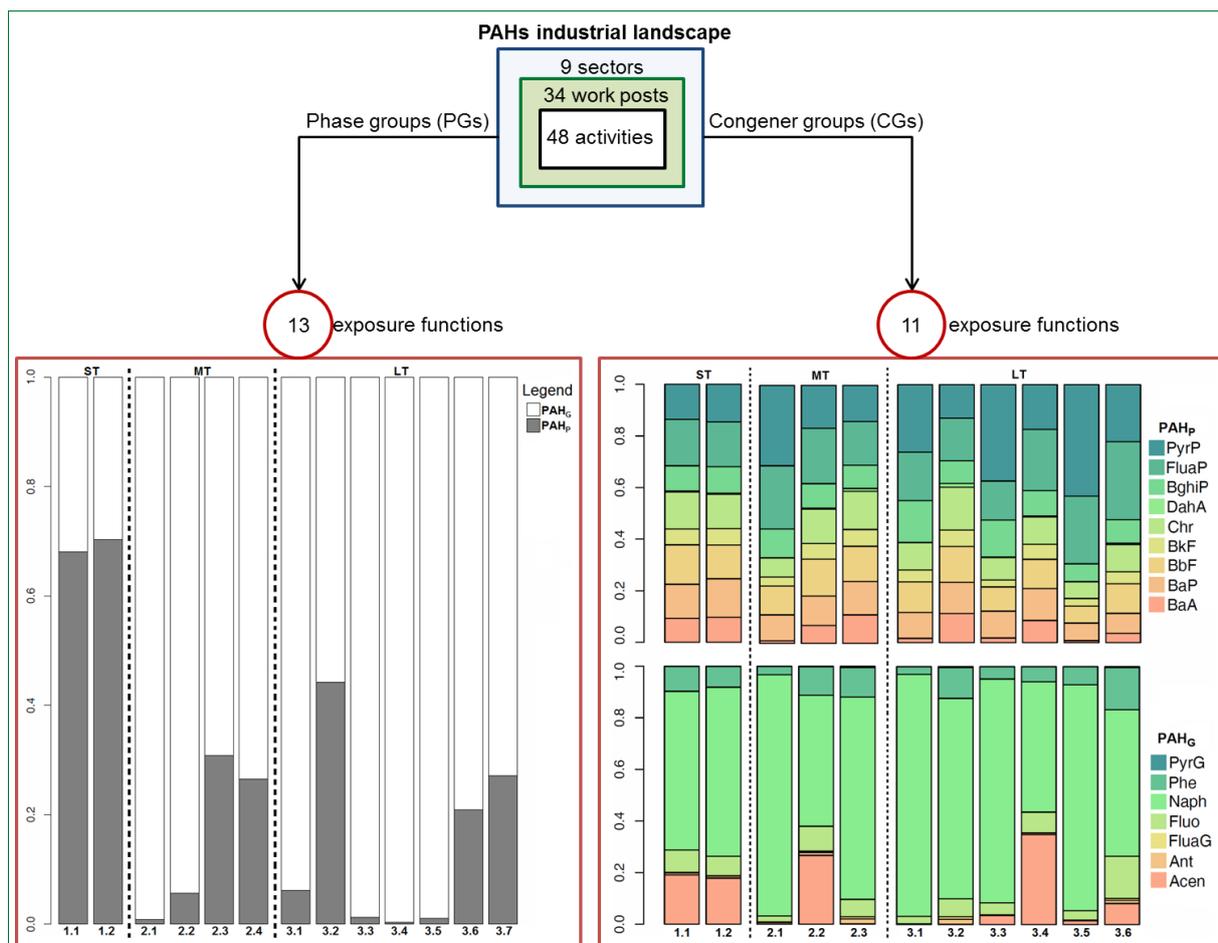
Comb: combustion, CG: congener group = 16 PAHs – variate joint distribution, PG: phase group = particulate-gaseous joint distribution, S: sector, WP: work post.

PIL subdivisions legend is given on PIL equator (on the left) and represented with grey rectangles containing white inscriptions.

The inner stratus represents the organization of the 9 industrial sectors into 3 hierarchical layers of increasing description precision with circle radius: sectors (in the core), work posts (in the between) and activities (at the outer), all enclosed by an outer perimeter providing all occupational units from which dashed lines depart from the inner to the outer strata.

The outer stratus is composed of two layers (phase and congener PAHs) representing the 13 and 11 exposure functions (i.e., SEFGs) associated via dashed line links to OUs on the inner stratus perimeter. Each layer is subdivided into three rings with the innermost first ring always indicating SEFGs in ST, the second and last ones SEFGs in MT and LT, respectively. The first and second numbers after PG and CG stand for the sampling duration (ST, MT, LT) and group index, respectively.

The oriented network on the core represents exposure functions fully or partially belonging to a sector where an arrow represents the link between two sectors (with dashed arrows for  $1 > o \geq 0.7$  and plain arrows for  $o = 1$ ). The arrow orientation goes from the smallest sector to the biggest one and shows which sector was including into the other.



**Fig.3: Summary of the approach for reorganizing the French PAH industrial landscape**

*ST*: short-term activity sampling duration, *MT*: half-shift sampling duration, *LT*: day-shift sampling duration. See PIL for more information about SEFG composition.

On top, the overall PAH industrial landscape contained in E-HAP. At the bottom, the characterization of this landscape by either 13 (bottom left) or 11 (bottom right) distinct exposure groups for phase and congener PAHs, respectively. Each of group is described by an exposure function as illustrated by the relative chemical composition (using the geometric mean) of PAH in each exposure group (bottom left for phase and bottom right for congeners).

Occupational context		Exposure functions																												
Sector (group of level 1 of description)	Work post (group of level 2 of description) / Activity (group of level 3 of description)	PG1.1	PG1.2	PG2.1	PG2.2	PG2.3	PG2.4	PG3.1	PG3.2	PG3.3	PG3.4	PG3.5	PG3.6	PG3.7	CG1.1	CG1.2	CG2.1	CG2.2	CG2.3	CG3.1	CG3.2	CG3.3	CG3.4	CG3.5	CG3.6					
Aluminum production	Prebaked anode production – paste (low or high)																													
	Prebaked anode production – furnace																													
	Maintenance of the paste (low or high)																													
	Reming, electrolysis construction																													
	Silicon production	Composite electrodes																												
		Söderberg electrodes																												
		Manufacture																												
		Heads attendant meson																												
		Annual maintenance																												
		Carbon products manufacturing	Cathodes production																											
Coke production																														
Foundry	Aluminum																													
	Steel																													
	Combustion		Chimney sweep																											
			Household garbage incinerator																											
			Lubricating oils	Undercutting																										
				Turning																										
				Engine emissions	Light Vehicles garage																									
					Heavy Truck (HT) garage																									
		Bitumen (road paving)			Application of hot bitumen (>150°C)																									
					Application of warm bitumen (5-150°C) in tunnel																									

Fig.4: Occupational context – exposure function matrices  
 CG: congener group = 16 PAHs – variate joint distribution, PG: phase group = particulate-gaseous joint distribution. The first and second numbers after PG and CG stand for the sampling duration (ST, MT, LT) and group index, respectively.

### 3.2. Similar exposure function group (SEFG)

SEFGs were made up of occupational contexts belonging from only one sector (for PG1.1, PG1.2 and CG1.2) to six (for PG2.2 and CG2.1) with more than 60% of SEFGs composed of occupational contexts coming from at least 3 sectors. Not surprisingly, SEFGs were generally made up of occupational contexts with PAHs emissions sources of the same origin, either product derived from coal (aluminum, silicon, coke production, carbon products manufacturing and foundry) or product derived from petroleum (lubricating oils, engine emissions, combustion, bitumen), emphasizing hence the coherence of the results.

At the phase scale, we used  $d = 1$  with  $v_1 = 2$  variables (particulate and gaseous PAHs) and  $A_i = (C_{i,p}, C_{i,g})$ , where  $C_{i,p} = \sum_{k=1}^9 C_{i,p,k}$  and  $C_{i,g} = \sum_{l=1}^7 C_{i,g,l}$  are the total concentrations of particulate and gaseous PAHs, respectively, in the sample “i”. We found 13 PGs exposure functions (involving total concentrations  $C_p$  and  $C_g$  particulate and gaseous PAHs, respectively) described by a correlated bivariate lognormal distributions (reduction of Eq.(1) to the case of two variables) with parameters given in Table 1:

$$P(C_p, C_g) = \left[ 2\pi C_p C_g \sqrt{|\Sigma|} \right]^{-1} \times \exp \left\{ -\frac{1}{2} \begin{bmatrix} \ln(C_p) - \mu_p \\ \ln(C_g) - \mu_g \end{bmatrix}^T \Sigma^{-1} \begin{bmatrix} \ln(C_p) - \mu_p \\ \ln(C_g) - \mu_g \end{bmatrix} \right\} \quad (2)$$

with the covariance matrix,

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_p^2 & \rho \sigma_p \sigma_g \\ \rho \sigma_p \sigma_g & \sigma_g^2 \end{pmatrix} \quad (3)$$

where  $\mu_p = \ln(GM_p)$ ,  $\mu_g = \ln(GM_g)$ ,  $\sigma_p = \ln(SD_p)$  and  $\sigma_g = \ln(SD_g)$  are the geometrical mean and geometrical standard deviation of particulate and gaseous PAHs, respectively, over all samples of the group, and  $\rho$  the correlation coefficient between the (logarithm of) concentrations of particulate and gaseous PAHs. As previously noted by Chen et al. (2008), total concentrations of gaseous PAHs were always greater than that of particulate ones for PGs with the exception of PG1.1 where it was the opposite (Table 1). Thus, studying separately gaseous and particulate PAHs as mentioned above is relevant for accurately characterizing PAHs mixtures. Because the loading of the composite electrodes is done using briquettes which generates an important aerosol, it might explained the previous observation made about PG1.1 and why PG1.1 and CG1.2 were the only ones with their geometric mean percentage of particulate PAHs greater to the gaseous one (Table 2).

**Table 1:** PG exposure functions: Parameters of the bivariate lognormal distributions for the emission source functions of PAHs at the phase scale (PG)

SEFGs	N	Particulate PAHs (PAH <sub>p</sub> )		Gaseous PAHs (PAH <sub>g</sub> )		Correlation coefficient $\rho$ (log concentration)	Geometric mean proportion of PAH <sub>p</sub>
		geometric mean $GM_p$ (ng/m <sup>3</sup> )	geometric standard deviation $GSD_p$	geometric mean $GM_g$ (ng/m <sup>3</sup> )	geometric standard deviation $GSD_g$		
PG1.1	167	6025.12	6.11	4615.56	2.87	0.7318*	56.62
PG1.2	7	867.90	9.53	1833.13	4.03	0.4865	32.13
PG2.1	54	8.30	3.23	1018.98	2.98	0.2047	0.81
PG2.2	141	123.15	5.75	2039.38	3.69	0.3257*	5.69
PG2.3	168	2933.71	5.03	6579.63	5.07	0.1520*	30.84
PG2.4	62	13163.21	11.35	36487.39	5.86	0.8764*	26.51
PG3.1	111	154.72	3.50	2341.64	3.97	0.3949*	5.79
PG3.2	37	2082.90	5.32	2625.89	2.31	0.4053*	34.83
PG3.3	150	5.77	2.67	470.83	2.46	0.2627*	1.20
PG3.4	59	504.39	3.72	138613.05	4.04	0.3665*	0.36
PG3.5	107	13.12	4.54	1245.01	2.37	0.2505*	1.02
PG3.6	77	1595.32	3.59	6047.19	2.88	0.5369*	18.87
PG3.7	87	11522.24	6.83	31012.26	4.41	0.8055*	24.61

\* significant for  $p < 0.05$ . N: number of samplings, PG: phase group, SEFG: similar exposure function group, GM: geometric mean, GSD: geometric standard deviation, and  $\rho$  the correlation coefficient of the logarithm of concentrations. Refer to PIL for PG composition.

At the congener scale, we used  $d = 2$  for particulate and gaseous dimensions, with  $v_1 = v_p = 9$  particulate PAHs,  $v_2 = v_g = 7$  gaseous PAHs and the sampling vector  $A_i = (C_{i,p,1}, C_{i,p,2}, \dots, C_{i,p,9}; C_{i,g,1}, C_{i,g,2}, \dots, C_{i,g,7})$ , where  $C_{i,p,k}$  and  $C_{i,g,l}$  are the concentrations of k<sup>th</sup> particulate PAH and l<sup>th</sup> gaseous PAH, respectively, in the sample “i”. We found 11 CGs exposure functions (involving 16 congener PAHs) described by a multivariate lognormal distribution (see Eq.(1) and Table A.2) with parameters given in Table A.2 and both geometric means and standard deviations reported in Table 2. As previously observed by Maître et al. (2010), Manoli et al. (2004) and Scarselli et al. (2013), PAH concentration levels were different among sectors, WPs and activities within a sector. Lowest levels were found in SEFGs made up of OUs using products derived from petroleum while highest levels were found in SEFGs composed of OUs using products derived from coal. There was a difference in PAHs concentrations of at least one order of magnitude between each SEFG with for instance exposure levels of CG2.2 that were 2 to 100 times higher than those of CG2.1 and 4 to 30 times lower than those of CG2.3. People exposed to products derived from petroleum (CG2.1, CG3.1, CG3.3 and CG3.5), and in particular those working in open environments (eg., road paving, highway services) had PAHs levels comparable to people exposed in the general population. Indeed, levels found for CG2.1, CG3.3 and CG 3.5 were similar to those reported in the ambient air of Marseille (Albinet et al., 2007), Portugal (Albuquerque et al., 2016) and Turkey (Hanedar et al., 2014), with for instance BaP geometric mean levels  $< 1.5$  ng/m<sup>3</sup>. CG3.1 had levels higher (eg., BaP geometric mean of 3.6 ng/m<sup>3</sup>). This observation might be explained by the fact that, for people working in open environments, most samplings were carried out in winter when urban concentrations are known to be higher (Kim et al., 2013; Menichini 1992). Levels measured in tunnels of Paris and Birmingham (Keyte et al., 2016) were higher than those of CG3.3 that contains an OU with people working in tunnels were traffic is less important than in Paris and Birmingham.

Partie 3 – Le paysage industriel français aux HAP : approche par mélange

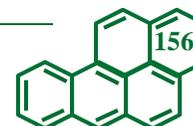
**Table 2:** CG exposure functions: Parameters of the multivariate lognormal distributions for the exposure functions of PAHs at the congener scale (CG)

PAH	CG1.1			CG1.2			CG2.1			CG2.2			CG2.3		
	GM (ng/m <sup>3</sup> )	GSD	N	GM (ng/m <sup>3</sup> )	GSD	N	GM (ng/m <sup>3</sup> )	GSD	N	GM (ng/m <sup>3</sup> )	GSD	N	GM (ng/m <sup>3</sup> )	GSD	N
BaA	191.92	6.62		1616.24	4.42		0.15	17.22		34.89	7.95		915.14	6.61	
BaP	273.12	5.31		2505.53	4.60		1.48	7.26		57.09	4.69		1075.28	6.18	
BbF	317.22	5.30		2180.21	4.27		1.65	10.75		72.48	4.61		1138.58	6.38	
Bkf	127.38	6.47		1065.07	4.61		0.51	12.73		30.47	5.05		540.23	5.87	
Chr	296.83	5.16		2224.63	4.21		1.09	11.40		66.88	4.56		1232.19	7.36	
DahA	8.66	20.28		78.45	18.32		0.02	7.57		1.99	18.86		89.94	11.54	
BghiP	201.15	5.10		1712.12	4.80		1.64	9.79		47.67	4.23		753.74	5.83	
FluaP	371.70	4.93	96	2900.57	4.79	78	3.61	9.11	123	108.00	4.66	149	1403.04	8.11	153
PyrP	281.71	6.16		2440.80	4.97		4.59	7.74		83.75	4.80		1169.29	8.46	
Acen	727.48	4.38		696.12	5.68		7.78	11.56		999.87	6.41		21.20	131.87	
Ant	31.92	9.21		29.95	8.52		1.82	5.08		42.71	4.35		175.01	7.54	
FluaG	8.29	19.00		4.74	46.01		0.75	14.12		20.72	4.53		89.72	9.64	
Fluo	332.27	3.88		294.75	3.84		26.05	8.04		358.64	5.07		649.14	6.45	
Naph	2346.42	3.26		2553.43	2.52		1076.71	3.84		1900.81	7.28		7591.90	5.65	
Phe	368.56	6.21		312.75	5.96		36.59	3.62		412.02	4.05		1113.46	6.01	
PyrG	3.68	14.54		5.37	14.92		0.56	10.41		7.91	6.25		44.30	8.45	

PAH	CG3.1			CG3.2			CG3.3			CG3.4			CG3.5			CG3.6		
	GM (ng/m <sup>3</sup> )	GSD	N	GM (ng/m <sup>3</sup> )	GSD	N	GM (ng/m <sup>3</sup> )	GSD	N	GM (ng/m <sup>3</sup> )	GSD	N	GM (ng/m <sup>3</sup> )	GSD	N	GM (ng/m <sup>3</sup> )	GSD	N
BaA	0.58	10.85		816.66	5.90		0.06	5.79		46.98	3.22		0.07	8.55		6.74	7.35	
BaP	3.57	3.28		884.45	5.11		0.37	4.25		67.86	3.08		0.58	5.64		14.84	3.42	
BbF	4.23	3.49		1004.54	5.29		0.33	4.93		62.57	3.64		0.57	7.41		21.92	3.78	
Bkf	1.65	3.52		467.41	4.84		0.09	6.58		32.23	3.01		0.25	8.28		8.76	3.53	
Chr	3.75	4.56		1203.80	5.81		0.30	4.38		57.75	5.05		0.55	9.95		20.33	3.77	
DahA	0.04	7.74		107.29	6.16		0.01	2.39		2.06	13.45		0.01	2.45		0.89	6.41	
BghiP	5.75	4.13		636.36	4.80		0.50	4.26		54.66	3.40		0.59	6.44		17.41	3.39	
FluaP	6.69	3.82	60	1197.08	7.19	145	0.53	7.98	184	129.91	4.17	100	2.25	21.06	49	57.60	4.55	90
PyrP	9.31	3.84		948.84	7.34		1.32	5.04		95.59	3.97		3.69	14.75		42.17	3.59	
Acen	1.46	16.49		11.80	172.00		16.84	3.82		8512.69	8.10		38.22	10.40		124.70	31.34	
Ant	1.88	3.26		262.96	6.10		0.80	2.53		138.69	3.79		3.83	2.66		18.50	5.25	
FluaG	0.52	13.67		128.84	6.49		0.19	7.61		19.37	30.19		2.36	6.77		11.47	4.73	
Fluo	32.35	3.57		909.84	5.36		21.70	2.90		1966.14	6.15		96.20	1.86		248.57	5.01	
Naph	1044.80	2.79		10239.62	4.89		410.28	2.75		12310.76	12.15		2286.38	2.77		865.51	4.04	
Phe	32.38	2.13		1561.41	4.93		22.03	2.25		1422.81	4.04		178.93	2.13		248.55	4.04	
PyrG	0.74	8.12		54.15	7.08		0.39	3.61		11.80	15.04		3.22	2.58		5.12	4.42	

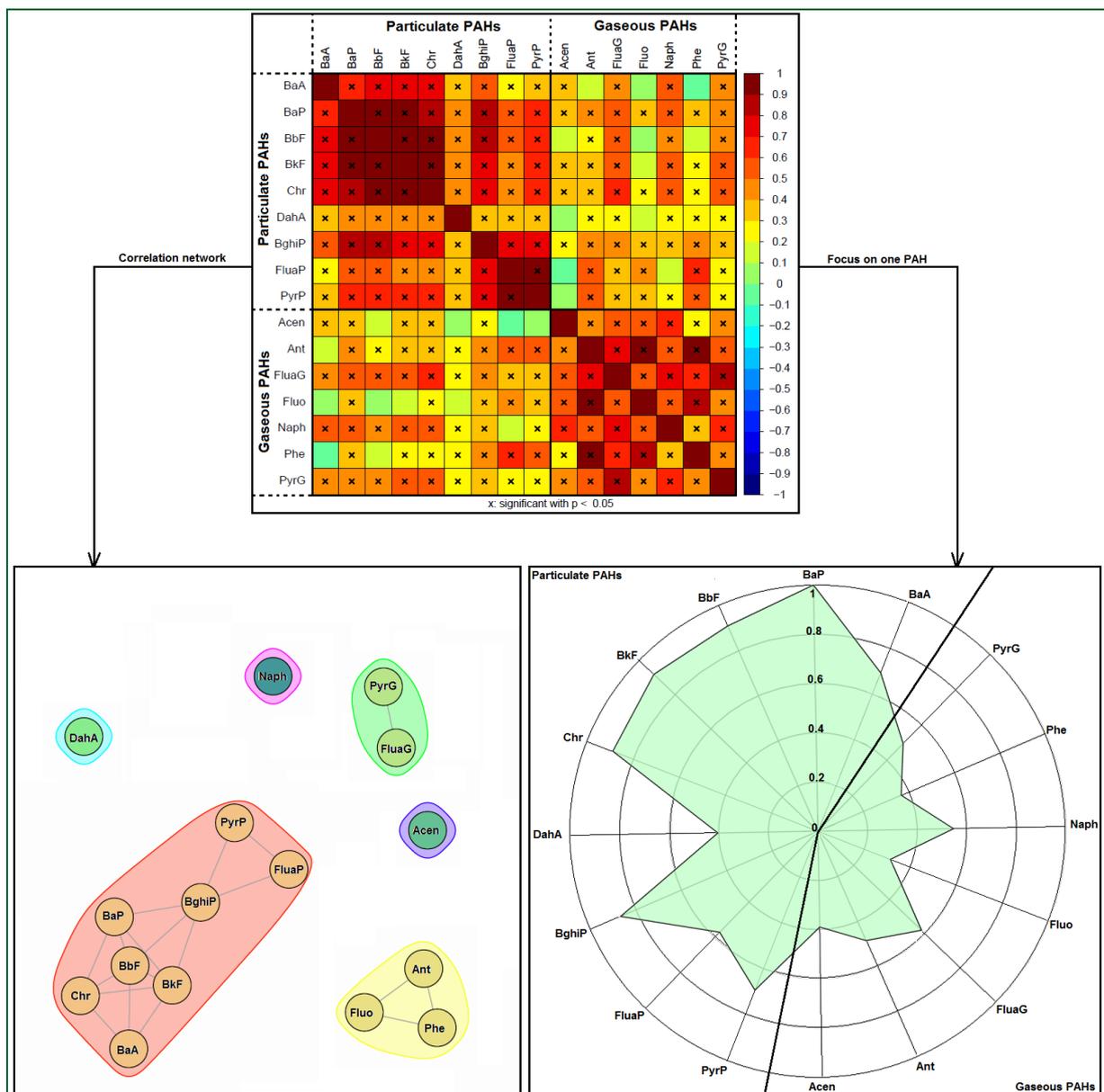
GM: geometric mean, GSD: geometric standard deviation, CG: congener group, N: number of samplings, SEFG: similar exposure function group. Refer to PIL for CG composition. See Table S.1 for PAH abbreviation.



The correlations matrices are given in Table A.2 and an illustration of such matrix is presented on Fig.5. Fig.5 gives the graphical representation of the correlations of CG3.6. On top, there is a 16x16 (for PAHs) matrices where a case represents the Pearson correlation coefficient between two PAHs and the color of the case gives the strength of the relation between two PAHs. All values of the Pearson correlation coefficients are given in Table A.2. In the illustration, it can be seen that particulate PAHs were well correlated to other particulate congeners with the exception of DahA, that gaseous PAHs were correlated to other gaseous congeners, and that particulate PAHs and gaseous PAHs were correlated but with a lower Pearson correlation coefficient. On the bottom left of Fig.5, there is a PAHs network that represents the correlation dynamic in a CG. The nodes refer to the PAHs and the links to the Pearson correlation coefficients. Only correlation coefficients that were significant (a significance level of 0.05 was considered) and greater than 0.75 were used to create the network. Six clusters can be seen. It can be noticed that particulate congeners were strongly correlated to each other with the exception of DahA that formed a singleton. Particulate congeners were not correlated to gaseous PAHs. Gaseous PAHs were not well correlated to each other. Indeed, there were two singletons: Naph and Acen, and two other clusters: one made up of PyrG and FluaG, and the other one composed of Ant, Phe and Fluo. At the bottom right of Fig.5, the correlations between one PAH (here BaP) and all other PAHs of the mixture are represented with a radial plot, where each circle indicates a Pearson correlation coefficient value with the inner circle corresponding in this example to a coefficient of 0 and the outer circle to a coefficient of 1. In this illustration it can be noticed that BaP was well correlated to the other particulate PAHs ( $\rho > 0.8$ ) with the exception of DahA, BaA, FluaP and PyrP, and that BaP was not well correlated to gaseous congeners ( $\rho < 0.6$ ).

Generally, for all CGs, Naph but above all Acen were always poorly correlated to other gaseous congeners. Indeed, they were singletons for 8 and 9 out of 11 CGs, respectively. DahA was often poorly correlated to other particulate congeners (singletons for 9 CGs). BaP was well correlated to BbF, BkF and BghiP for all groups, to Chr and FluaP for CG3.2, CG3.4 and CG3.6, and to PyrP for only CG3.2 and CG3.6. It has also been noticed that for CGs made up of only OUs using products derived from coal, the correlation between PAHs were strong while for CGs composed of OUs using products derived from petroleum, all PAHs in the mixtures were poorly correlated to each other. This means that for groups using products derived from petroleum (for which exposure is close to the one of the general population) it is important to measure almost all PAHs congeners (between 7/16 to 12/16 PAHs) while for the other groups (products derived from coal) a few PAHs are enough (between 3/16 to 8/16 PAHs) to describe the whole mixtures.

The congener scale was richer than the phase scale because it gave more detail on the PAHs chemical composition and allowed to a better description of PAHs sources (Fig.2 and 5). Thus, it is more interesting for characterizing and assessing PAHs exposure functions, but above all for estimating health risk related to exposure to PAHs mixture as individual PAHs have different toxicity that contribute to the whole mixture toxicity (Bostrom et al., 2002; Ramirez et al., 2011).



**Fig.5: Illustration of the correlations within one congener group (CG3.6)**

On top: the Pearson correlation coefficients matrices. On the bottom right: the correlations focusing on a particular PAH (here BaP). On the bottom left: the correlation network, where the nodes represent the BaP and the links the Pearson correlation coefficients that were significant (a significance level of 0.05 was considered) and greater than 0.75. See Table S.1 for the PAHs' abbreviations.

### Concluding remarks

We have developed an approach allowing analyzing an ensemble of industrial sectors to construct occupational context – exposure function (OCEF) matrices by identifying similar exposure function groups using a hierarchical cluster analysis. To this end, the French PAH industrial landscape represented by 9 sectors was organized in 63 OUs that were grouped into 13 PGs and 11 CGs (Figs. 2 & 3). It is to notice that in very few cases we found OUs originating from different PAHs emissions sources in a same SEFG like, for instance, for CG2.1 and PG2.1, 2.2 and 3.1. This underlines that due the composite and heterogeneous nature of sectors it is essential to not only focusing on source origins but also on occupational activities. Homogeneous SEFGs at the level of source origins would require using a homogeneity degree threshold of 1 and, therefore, leading to OUs as SEFGs (of size one).

Three (for 3 sampling durations) OCEF matrices were constructed allowing providing the expected exposure (profile, composition and levels) of workers to PAH mixtures as a function of worker occupational activities or contexts. In this work, the plant exposure functions of PAHs chemical mixtures were described by correlated multivariate lognormal distributions. These results provide insights on both the PAH emission sources in industrial companies and their associated occupational exposures that can further be used towards developing the risk assessment analysis of cancers associated to PAHs mixtures.

Pyrene and Naph metabolites are the most commonly used in PAH biomonitoring of both environmental and occupational exposures (Ciarrocca et al., 2014; Hansen et al., 2008; Rappaport et al., 2004) because there are more abundant than

carcinogenic PAHs and because their metabolites are eliminated in urine in higher proportion than those of BaP. Here we found that pyrene (in particular the gaseous form) and Naph were not well correlated to carcinogenic PAHs and BaP (which is often used as an indicator of carcinogenic PAHs). Consequently, new indicators for PAH biomonitoring are needed. BkF and BghiP metabolites could represent leads to investigate as BkF and BghiP were always more abundant than BaP, and well correlated to BaP and other carcinogenic PAHs.

Finally, the above-developed approach is not limited to PAHs, to E-HAP or to the occupational field. It is rather generic and can be adapted to deal with similar problems in occupational, environmental and other fields. Indeed, providing data or a database, the approach first structures the data into groups of similar signals according to define criteria and then describes and characterizes the obtained groups in terms of signal functions.

**Acknowledgements:** PP is a PhD student supported by a grant from the Ministry of Education and Research of France through the Ecole Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement (EDISCE) of Grenoble Alpes University. We thank Franck Balducci for helpful discussions.

**Contributorship statement:** Contributed concepts: DJB and PP. Performed the analyses and calculations: PP and DJB. Wrote the paper: PP, DJB, RP and AM. Airborne samplings, PAHs analysis and coding: RP, AM. Database manager: AM.

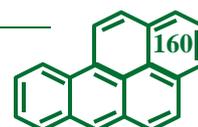
**Competing financial interests declaration:** none

**Funding:** This research did not receive any specific grant from agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The E-HAP database is partially founded by the ANSES.

### References

- Agarwal T, Khillare PS, Shridhar V, Ray S, 2009. Pattern, sources and toxic potential of PAHs in the agricultural soils of Delhi, India. *J. Hazard. Mater.* 163, 1033-1039. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhazmat.2008.07.058>.
- Albinet A, Leoz-Garziandia E, Budzinski H, Viilenave E, 2007. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), nitrated PAHs and oxygenated PAHs in ambient air of the Marseilles area (South of France): concentrations and sources. *Sci. Total. Environ.* 384, 280-292. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2007.04.028>.
- Albuquerque M, Coutinho M, Borrego C, 2016. Long-term monitoring and seasonal analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) measured over a decade in the ambient air of Porto, Portugal. *Sci. Total. Environ.* 543, 439-448. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.11.064>.
- Andersson JT, Achten C, 2015a. Time to Say Goodbye to the 16 EPA PAHs? Toward an Up-to-Date Use of PACs for Environmental Purposes. *Polycycl. Aromat. Compd.* 35, 330-354. <http://dx.doi.org/10.1080/10406638.2014.991042>.
- Andersson JT, Achten C, 2015b. A Critical Look at the 16 EPA PAHs. *Polycycl. Aromat. Compd.* 35, 143-146. <http://dx.doi.org/10.1080/10406638.2015.1005241>.
- Besombes JL, Maître A, Patissier O, Marchand N, Chevron N, Stoklov M, et al., 2001. Particulate PAHs observed in the surrounding of a municipal incinerator. *Atmos. Environ.* 35, 6093-6104. [http://dx.doi.org/10.1016/S1352-2310\(01\)00399-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1352-2310(01)00399-5).
- Bieniek G, Lusiak A, 2012. Occupational exposure to aromatic hydrocarbons and polycyclic aromatic hydrocarbons at a coke plant. *Ann. Occup. Hyg* 56, 796-807. <http://dx.doi.org/10.1093/annhyg/mes016>.
- Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C, 2007. Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons, and respiratory and urinary tract cancers: A quantitative review to 2005. *Ann. Oncol.* 18, 431-446. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdl172>.
- Bostrom CE, Gerde P, Hanberg A, Jernstrom B, Johansson C, Kyrklund T, et al., 2002. Cancer risk assessment, indicators, and guidelines for polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air. *Environ. Health. Perspect.* 110, 451-488.
- Brown AS, Brown RJ, Coleman PJ, Conolly C, Sweetman AJ, Jones KC, et al., 2013. Twenty years of measurement of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in UK ambient air by nationwide air quality networks. *Environ. Sci. Process. Impacts* 15, 1199-1215. <https://dx.doi.org/10.1039/c3em00126a>.
- Burstyn I, Randem B, Lien JE, Langard S, Kromhout H, 2002. Bitumen, polycyclic aromatic hydrocarbons and vehicle exhaust: Exposure levels and controls among Norwegian asphalt workers. *Ann. Occup. Hyg.* 46, 79-87. <https://dx.doi.org/10.1093/annhyg/mef023>.
- Chen MR, Tsai PJ, Wang YF, 2008. Assessing inhalatory and dermal exposures and their resultant health-risks for workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) contained in oil mists in a fastener manufacturing industry. *Environ. Int.* 34, 971-975. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2008.02.008>.
- Choi H, Perera F, Pac A, Wang L, Flak E, Mroz E, et al., 2008. Estimating individual-level exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons throughout the gestational period based on personal, indoor, and outdoor monitoring. *Environ. Health. Perspect.* 116, 1509-1518. <https://dx.doi.org/10.1289/ehp.10972>.
- Ciarrocca M, Rosati MV, Tomei F, Capozzella A, Andreozzi G, Tomei G, et al., 2014. Is urinary 1-hydroxypyrene a valid biomarker for exposure to air pollution in outdoor workers? A meta-analysis. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 24, 17-26. <https://dx.doi.org/10.1038/jes.2012.111>.
- Cincinelli A, Bubba MD, Martellini T, Gambaro A, Lepri L, 2007. Gas-particle concentration and distribution of n-alkanes and polycyclic aromatic hydrocarbons in the atmosphere of Prato (Italy). *Chemosphere.* 68, 472-478. <https://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.12.089>.
- Ding X, Wang XM, Xie ZQ, Xiang CH, Mai BX, Sun LG, et al., 2007. Atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons observed over the North Pacific Ocean and the Arctic area: Spatial distribution and source identification. *Atmos. Environ.* 41, 2061-2072. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atmosenv.2006.11.002>.

- Hanedar A, Alp K, Kaynak B, Avsar E, 2014. Toxicity evaluation and source apportionment of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) at three stations in Istanbul, Turkey. *Sci. Total. Environ.* 488-489, 437-446. <https://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.11.123>.
- Hansen AM, Mathiesen L, Pedersen M, Knudsen LE, 2008. Urinary 1-hydroxypyrene (1-HP) in environmental and occupational studies--a review. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 211, 471-503. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2007.09.012>.
- Keith LH, 2015. The source of U.S. EPA's sixteen PAH priority pollutants. *Polycycl. Aromat. Compd.* 35, 147-160. <http://dx.doi.org/10.1080/10406638.2014.892886>.
- Keyte IJ, Albinet A, Harrison RM, 2016. On-road traffic emissions of polycyclic aromatic hydrocarbons and their oxy- and nitro- derivative compounds measured in road tunnel environments. *Sci. Total. Environ.* 566-567, 1131-1142. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.05.152>.
- Kim KH, Jahan SA, Kabir E, Brown RJ, 2013. A review of airborne polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and their human health effects. *Environ. Int.* 60, 71-80. <https://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2013.07.019>.
- Maître A, Persoons R, Barbeau D, Marques M, Le Gall L, Stoklov M, 2010. Suivi de l'exposition atmosphérique et biologique aux HAP dans différents secteurs industriels. *Arch. Mal. Prof. Environ.* 71, 516-519.
- Manoli E, Kouras A, Samara C, 2004. Profile analysis of ambient and source emitted particle-bound polycyclic aromatic hydrocarbons from three sites in northern Greece. *Chemosphere.* 56, 867-878. <https://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2004.03.013>.
- Marczynski B, Pesch B, Wilhelm M, Rossbach B, Preuss R, Hahn JU, et al., 2009. Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage by industry: A nationwide study in Germany. *Arch. Toxicol.* 83, 947-957. <https://dx.doi.org/10.1007/s00204-009-0444-9>.
- Menichini E, 1992. Urban air pollution by polycyclic aromatic hydrocarbons: levels and sources of variability. *Sci. Total. Environ.* 116, 109-135.
- Morville S, Delhomme O, Millet M, 2011. Seasonal and diurnal variations of atmospheric PAH concentrations between rural, suburban and urban areas. *Atmos. Pollution. Res.* 2, 366-373. <http://dx.doi.org/10.5094/APR.2011.041>.
- Park SS, Kim YJ, Kang CH, 2002. Atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons in Seoul, Korea. *Atmos. Environ.* 36, 2917-2924. [http://dx.doi.org/10.1016/S1352-2310\(02\)00206-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1352-2310(02)00206-6).
- Petit P, Bicout DJ, Persoons R, Bonnetterre V, Barbeau D, Maître A, 2016. An approach for constructing a database of similar exposure groups: case of polycyclic aromatic hydrocarbons in occupational settings – E-HAP database 1995-2015. Submitted to *Ann. Occup. Hyg.* in July 2016.
- Pyö L, Makela M, Hakala E, Kakko K, Lapinlampi T, Lisko A, et al., 1997. Ambient and biological monitoring of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons at a coking plant. *Sci. Tot. Environ.* 199, 151-158.
- Ramirez N, Cuadras A, Rovira E, Marce RM, Borrull F, 2011. Risk assessment related to atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons in gas and particle phases near industrial sites. *Environ. Health. Perspect.* 119, 1110-1116. <https://dx.doi.org/10.1289/ehp.1002855>.
- Rappaport SM, Waidyanatha S, Serdar B, 2004. Naphthalene and its biomarkers as measures of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *J. Environ. Monit.* 6, 413-416. <https://dx.doi.org/10.1039/b314088c>.
- Ravindra K, Sokhi R, Grieken RV, 2008. Atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons: Source attribution, emission factors and regulation. *Atmos. Environ.* 42, 2895-2921. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atmosenv.2007.12.010>.
- Scarselli A, Di Marzio D, Marinaccio A, Iavicoli S, 2013. Assessment of work-related exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in Italy. *Am. J. Ind. Med.* 56, 897-906. <https://dx.doi.org/10.1002/ajim.22172>.
- Unwin J, Cocker J, Scobbie E, Chambers H, 2006. An assessment of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in the UK. *Ann. Occup. Hyg.* 50, 395-403. <https://dx.doi.org/10.1093/annhyg/mel010>.
- Wickliffe J, Overton E, Frickel S, Howard J, Wilson M, Simon B, et al., 2014. Evaluation of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Using Analytical Methods, Toxicology, and Risk Assessment Research: Seafood Safety after a Petroleum Spill as an Example. *Environ. Health. Perspect.* 122, 6-9. <https://dx.doi.org/10.1289/ehp.1306724>.
- Zhang Y, Guo CS, Xu J, Tian YZ, Shi GL, Feng YC, 2012. Potential source contributions and risk assessment of PAHs in sediments from Taihu Lake, China: Comparison of three receptor models. *Water. Res.* 46, 3065-3073. <https://dx.doi.org/10.1016/j.watres.2012.03.006>.



## 6. Résultats complémentaires

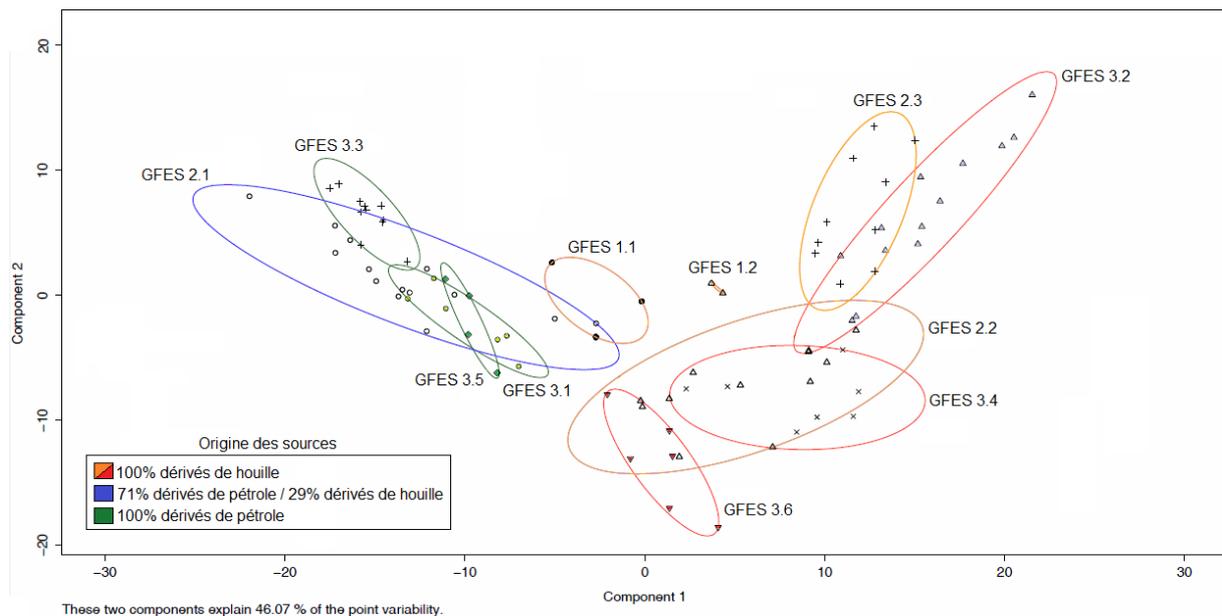
Dans la suite, seuls les groupes formés à partir des 16 HAP distincts seront utilisés car, comme nous l'avons observé dans l'article 3, ils sont plus précis.

### 6.1 Composition des GFES

Chaque GFES (SEFG dans l'article 3) est associé à un numéro à deux chiffres tel que : GFES X.Y, où X désigne la durée d'exposition –avec 1 pour les CD, 2 pour les MD et 3 pour les LD – et Y indique le numéro d'identification du groupe.

De par la nature composite des groupes de niveau 1 (secteur/source), ils pouvaient être présents dans plusieurs GFES à la fois car les groupes de niveaux 2 et 3 avaient des niveaux et une composition chimique des mélanges très différentes, d'où l'utilité de créer des UT pour être le plus précis possible. A l'exception du GFES 2.1, tous les groupes étaient composés d'UT dont les salariés étaient exposés aux HAP via les mêmes types de source (dérivés de houille ou de pétrole). Ceci est plutôt logique compte-tenu du fait que les concentrations des 16 HAP sont généralement bien plus importantes pour les activités utilisant des produits dérivés de houille.

La Figure 26 illustre l'origine des sources de chaque GFES en représentant les deux composantes principales expliquant le plus la variabilité des points. Chaque GFES est représenté par une ellipse et chaque point correspond à une UT appartenant à un GFES, avec sur la partie droite les groupes correspondant à ceux utilisant des produits dérivés de houille et ceux sur la partie gauche des produits dérivés du pétrole. Certains GFES se chevauchent car ils partagent des groupes communs (niveaux 1, 2 et/ou 3). GFES 2.1 était composé en majorité d'UT utilisant des produits dérivés de pétrole (10/14). Les UT utilisant des produits dérivés de la houille étaient les fondeurs et mouleurs des fonderies d'aluminium ainsi que les activités autres et cuisson de la production de cathodes. Les niveaux de concentration des HAP étant très faibles dans les fonderies d'aluminium et dans la cuisson de cathodes, cela peut expliquer pourquoi ils se sont retrouvés avec des UT utilisant des produits dérivés de pétrole. Pour l'activité « autre » de la production de cathode, elle regroupe toutes les tâches et activités inclassables de la production de cathode et une majorité des prélèvements qui la caractérisent ont des concentrations faibles ce qui explique probablement pourquoi elle se retrouve dans ce groupe.



**Figure 26 : Représentation spatiale de l'origine des sources des GFES**

GFES : groupe de fonction d'exposition similaire. Pour chaque GFES, les chiffres indiquent la durée d'exposition (chiffre à gauche : 1 pour CD, 2 pour MD, 3 pour LD) et le numéro d'identification (chiffre de droite).

Une autre façon de distinguer l'origine des sources est d'étudier les evenness.

Un **evenness** (Équation 10) renseigne sur le profil de distribution de la proportion relative de chaque HAP au sein d'une phase. Lorsqu'il est proche de 0 cela signifie que tous les HAP au sein d'une phase sont présents en proportion relative similaire, alors qu'un evenness proche de 1 signifie qu'un HAP est présent en plus grande proportion relative que les autres.

Équation 10 : Evenness

$$E_d = 1 - H_d/H_{d,max} \quad (10)$$

Où  $H_d$  correspond à l'entropie de Shannon (Équation 11) et  $H_{d,max} = \log(v_d)$ .

Équation 11 : Entropie de Shannon

$$H_d = - \sum_{k=1}^{v_d} z_{d,k} \times \log(z_{d,k}) \quad (11)$$

Avec  $z_{d,k} = A_{d,k} / \sum_{k=1}^{v_d} A_{d,k}$ .

Par définition,  $0 \leq E_d \leq 1$ , avec  $E_d \rightarrow 0$  lorsque le profil est constitué de variables distribuées de manière homogène sur la dimension «  $d$  » (correspondant à  $z_{d,k} = 1/v_d$  pour tout «  $k$  ») alors que  $E_d \rightarrow 1$  lorsqu'une seule variable domine le profil sur la dimension «  $d$  » –lorsque  $z_{d,k} = 1$  et  $z_{d,l} = 0$  pour tout «  $l \neq k$  ». La dimension  $d$  indique ici la phase (gazeuse ou particulaire).

Dans la suite, nous avons fait le choix empirique de calculer les evenness à partir des GM. Quelle que soit la durée de prélèvement, les groupes utilisant exclusivement des produits dérivés de houille avaient toujours des  $E_G$  de 0,37 à 0,47 et des  $E_P$  de 0,06 à 0,16. Les autres GFES avaient quant à eux toujours des  $E_G$  compris entre 0,66 et 0,77 et des  $E_P$  compris entre 0,17 et 0,34. Cette différence est intéressante et pourrait potentiellement servir pour identifier/discriminer les origines des sources, à l'instar des ratios diagnostiques mais cela nécessite d'être confirmé avec d'autres types de sources. La Figure 27 illustre cette observation en représentant graphiquement chaque GFES à l'aide de l'evenness gazeux en ordonnées et de l'evenness particulaire en abscisses.

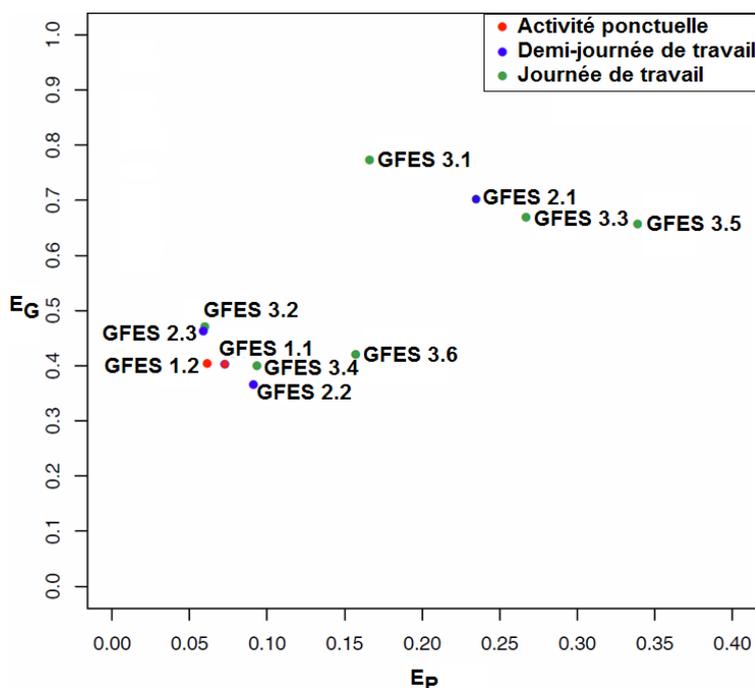
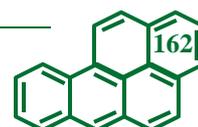


Figure 27 : Evenness gazeux en fonction de l'evenness particulaire

GFES : groupe de fonction d'exposition similaire. Pour chaque GFES, les chiffres indiquent la durée d'exposition (chiffre à gauche : 1 pour CD, 2 pour MD, 3 pour LD) et le numéro d'identification (chiffre de droite).



## 6.2 Homogénéité des GFES

L'homogénéité des GFES a été contrôlée en utilisant une métrique différente que celle pour créer des GHE dans la partie 2 de ce manuscrit. Afin de comparer les deux approches, il est apparu intéressant de calculer le GSD de chaque GFES. Les GFES étant construits en tenant compte de 16 congénères d'HAP, le GSD doit tenir compte des 16 HAP, et par conséquent chaque GFES possède un GSD « mélange » unique. Chaque GFES était caractérisé par une matrice de covariance de 16 x 16. La matrice de covariance a été établie à partir des concentrations log-transformées. Une telle matrice contient dans sa diagonale les variances des concentrations. Or la variance est égale au carré de l'écart-type et le GSD est égal à l'exponentielle de l'écart-type. Ainsi le GSD « mélange » revient à calculer l'exponentielle de la moyenne des racines carrées des valeurs propres de la matrice de covariance telle que définie dans l'Équation 12.

**Équation 12 : Calcul de l'écart-type géométrique d'un mélange**

$$GSD_{mélange} = \exp \left\{ \sum_{i=1}^n \frac{\sqrt{\lambda_i}}{n} \right\} \text{ où } \lambda_i \text{ sont les valeurs propres de la matrice de covariance} \quad (12)$$

Avec  $n$  correspondant au nombre total de dimension (ici 16).

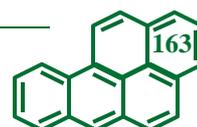
Pour considérer qu'un groupe est homogène le GSD pour une seule dimension doit être inférieur ou égal à 3. Ici nous avons un mélange de 16 dimensions, par conséquent le GSD mélange doit être compris entre 3 et  $16 \times 3 = 48$ . Tous les GFES pouvaient être considérés comme des GHE car tous les GSD mélange étaient très largement inférieurs à 48 et tous inférieurs à 6. En effet, 10 des 11 GFES avaient un GSD mélange compris entre 3,1 et 3,8 alors que GFES 2.1 avait un GSD mélange de 5,6. Ce n'est pas forcément surprenant compte-tenu du fait que GFES 2.1 était constitué d'UT utilisant des produits dérivés à la fois de la houille et du pétrole.

## 6.3 Paysage industriel français aux HAP

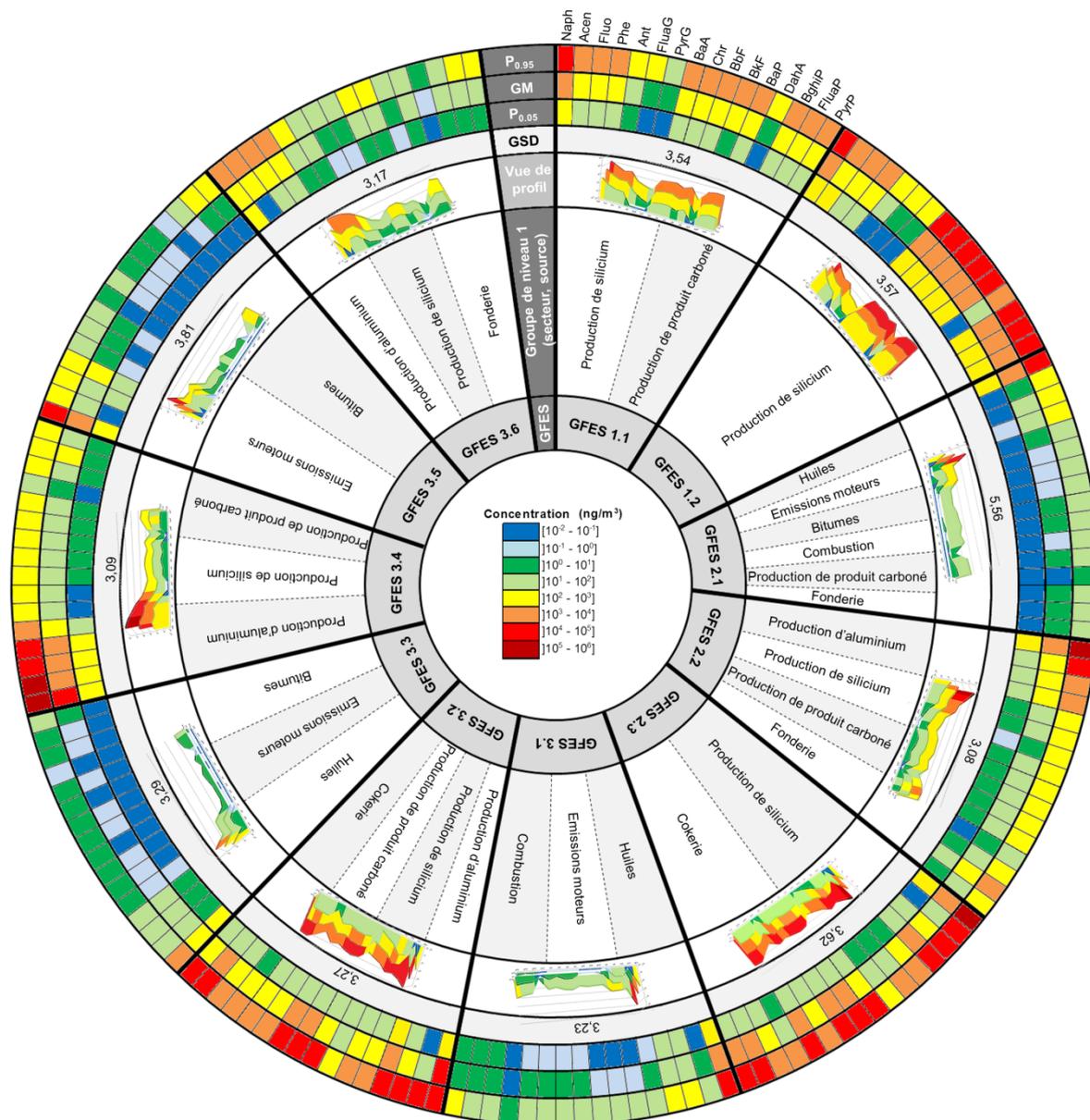
### 6.3.1 Niveaux de concentration

Le paysage industriel français des GFES en termes de niveaux de concentration d'HAP est synthétisé sur la Figure 28. Les anneaux externes donnent pour chaque GFES, l'ordre de grandeur de la moyenne géométrique et les 5<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> centiles des concentrations de chaque HAP, ainsi que les GSD mélanges (vue aérienne). Une vue panoramique (de profil) des niveaux est également donnée. La légende des couleurs utilisées pour représenter les niveaux est au centre du cercle. A titre indicatif, les groupes de niveau 1 dont chaque UT appartienne sont donnés pour chaque GFES.

Pour les CD, les niveaux de concentration des congénères particulaires (HAP<sub>P</sub>) étaient environ deux fois plus élevés pour GFES 1.2 que pour GFES 1.1, bien que les niveaux de concentration des congénères gazeux (HAP<sub>G</sub>) soient similaires. Pour les MD, les niveaux les plus élevés ont été retrouvés dans les groupes utilisant exclusivement des produits dérivés de houille, à savoir GFES 2.2 et 2.3. Pour GFES 2.1, les concentrations (GM) étaient pour 15 HAP < 40 ng/m<sup>3</sup> et de 1 077 ng/m<sup>3</sup> pour le Naph. Les concentrations des HAP<sub>P</sub> de GFES 2.2 étaient 20 (pour le pyrène) à 230 fois plus élevées (pour le BaA) que pour GFES 2.1, et les concentrations des HAP<sub>G</sub> étaient 2 (pour le Naph) à 130 fois plus élevées (pour l'Acen). GFES 2.3 avait des concentrations 15-20 fois supérieures pour les HAP<sub>P</sub> et 2-6 fois supérieures pour les HAP<sub>G</sub>. Pour les LD, les niveaux les plus faibles ont été retrouvés dans les groupes utilisant exclusivement des produits dérivés de pétrole, à savoir GFES 3.1, 3.3 et 3.5. Les niveaux (GM) des HAP<sub>P</sub> étaient les mêmes pour GFES 3.3 et 3.5 mais 3-5 fois plus faibles pour GFES 3.1. Les concentrations des HAP<sub>G</sub> étaient 2-3 fois plus élevées pour GFES 3.3 que pour GFES 3.1 et 3.5. GFES 3.6 avaient des concentrations environ 5-10 fois plus élevées que GFES 3.1 mais 3 fois plus faibles pour les HAP<sub>P</sub> et 10-20 plus faibles pour les HAP<sub>G</sub> que celles de GFES 3.4. GFES 3.2



avaient les concentrations les plus élevées (10-20 fois supérieures à celles de GFES 3.4), sauf pour Acen (facteur 720 avec GFES 3.4), Fluo (facteur 2) et Naph (GM équivalent à GFES 3.4).



**Figure 28 : Niveaux de concentration de 16 HAP pour chaque GFES**

GFES : groupe de fonction d'exposition, GM : moyenne géométrique, GSD : écart-type géométrique du mélange d'HAP, P<sub>0.05</sub> : 5ème centile, P<sub>0.95</sub> : 95ème centile. Les couleurs, dont la légende se trouve au centre de la figure, indiquent l'ordre de grandeur des concentrations de chaque HAP en ng/m<sup>3</sup>. Se reporter au glossaire ou à l'article 1 pour les abréviations des HAP. Pour chaque GFES, les chiffres indiquent la durée d'exposition (chiffre à gauche : 1 pour courte durée, 2 pour demi-journée de travail, 3 pour journée de travail) et le numéro d'identification (chiffre de droite).

### 6.3.2 Composition chimique des mélanges

La Figure 29 résume la composition chimique des mélanges d'HAP de chaque GFES, où les anneaux externes donnent la proportion relative (exprimée avec la médiane) de chaque HAP au sein de sa phase (en %) ainsi que les evenness particulaire et gazeux. La légende des couleurs utilisées pour représenter ces proportions est au centre du cercle. Une vue panoramique (panorama) de la composition de chaque mélange est également fournie.

Pour les CD, les deux groupes avaient une composition chimique des mélanges similaire. Pour les MD, la proportion (médiane) des HAP<sub>P</sub> non cancérigènes (FluaP, PyrP et BghiP), du BaA, du DahA,



## 6.4 Corrélations

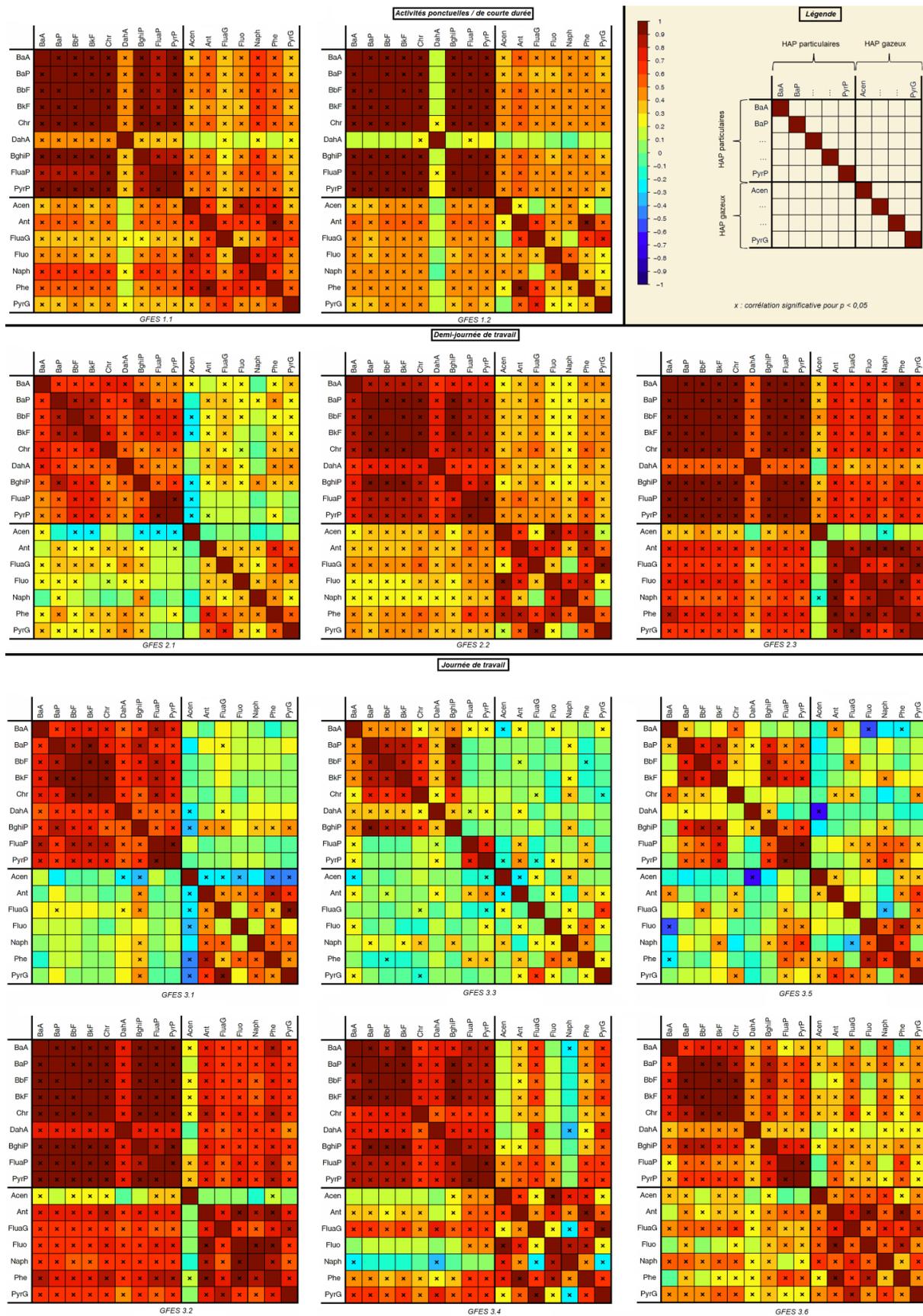
### 6.4.1 Matrice de corrélations

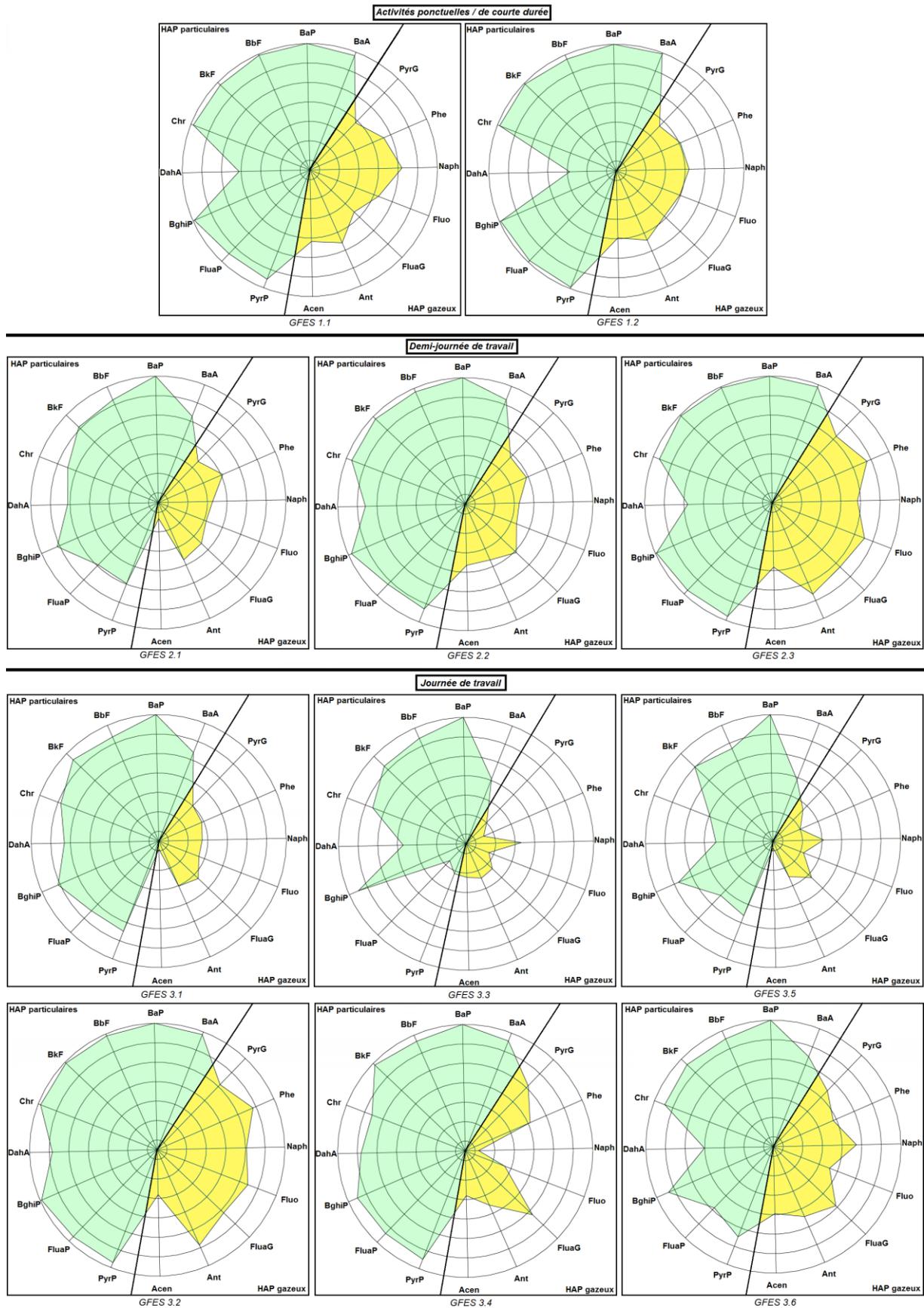
Les corrélations de Pearson ont été calculées sur les concentrations log-transformées pour établir les matrices de corrélations car si les concentrations suivent une loi lognormale alors les concentrations log-transformées suivent une loi normale [Limpert 2001]. Les matrices de corrélations sont présentées sur la Figure 30.

Le Naph était en général peu corrélé avec les autres HAP, ce qui va dans le même sens qu'une autre étude [Bieniek 2012]. Le DahA est l'HAP<sub>P</sub> le moins bien corrélé aux autres HAP<sub>P</sub> mais l'incertitude des résultats est plus grande que celle des autres composés du fait des très faibles concentrations mesurées. Les HAP<sub>P</sub> étaient dans la majorité des cas toujours très bien corrélés entre eux avec des coefficients  $\rho$  de Pearson  $> 0,50$  dans 9/11 groupes. Les HAP<sub>G</sub> étaient un peu moins bien corrélés entre eux, et étaient corrélés avec les HAP<sub>P</sub> uniquement lorsque les GFES étaient composés d'UT utilisant exclusivement des produits dérivés de houille (GFES<sub>H</sub>), sinon les corrélations étaient très faibles. Les corrélations « inter-phase » (entre congénères de phase différente) étaient cependant dans la grande majorité des cas faibles voire inexistantes. Les corrélations « inter-phase » les plus fortes ont été observées uniquement dans les GFES<sub>H</sub>. Cette observation pourrait hypothétiquement venir de la température d'émission des sources. En effet, pour les GFES<sub>H</sub>, les températures des procédés sont beaucoup plus élevées que dans les groupes utilisant des produits dérivés du pétrole (GFES<sub>P</sub>). Or plus la température est élevée, plus la proportion d'HAP<sub>P</sub> au sein du mélange devient importante [CIRC 2015, Kim 2013]. C'est d'ailleurs ce qui avait été observé dans la partie 2 de ce travail où les groupes utilisant des produits dérivés de la houille avaient entre 10 et 30% d'HAP<sub>P</sub> dans le mélange alors que les autres groupes (températures des procédés plus basses) avaient moins de 4% d'HAP<sub>P</sub>. Les HAP<sub>G</sub> étant très volatiles contrairement aux HAP<sub>P</sub> [Kim 2013, Skupinska 2004], cela peut potentiellement expliquer pourquoi les HAP<sub>G</sub> sont moins corrélés entre eux et très peu voire pas corrélés avec les HAP<sub>P</sub> lorsqu'ils sont présents en plus grande quantité. Une autre explication concernant l'observation que les HAP gazeux et particulaires ne sont pas très corrélés pourrait venir de la mobilité des HAP gazeux, comme plusieurs études l'ont suggéré [Agarwal 2009, Bieniek 2012]. En effet, les HAP<sub>G</sub> étant beaucoup plus mobiles dans l'atmosphère [Agarwal 2009, Bieniek 2012], ils pourraient être plus éloignés des sources que les HAP particulaires. Ceci serait d'autant plus vrai dans les GFES<sub>P</sub> car ils sont composés d'UT où des personnes travaillent en extérieur (ex. : application de bitume, utilisation de taille-haie, tronçonneuse, débroussailleuse) pour lesquelles le vent aurait pu avoir une influence [Bieniek 2012].

La Figure 31 donne les corrélations du BaP avec tous les autres HAP du mélange, pour chaque GFES. Cette figure se présente sous la forme d'un radar où chaque cercle correspond à un coefficient de corrélation de Pearson –le cercle du centre correspond à un coefficient de -0,2 et celui le plus à l'extérieur à un coefficient de 1 –, et les pointes indiquent pour chaque HAP la valeur du coefficient de corrélation avec le BaP. Plus ce coefficient est élevé (en valeur absolue), plus le lien entre le BaP et le HAP considéré est fort. La partie verte du graphique indique les HAP<sub>P</sub> alors que la partie jaune se réfère aux HAP<sub>G</sub>. Il a été choisi de se focaliser sur le BaP car c'est le HAP le plus étudié et celui considéré comme le plus dangereux [CIRC 2015, Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement Européen et du Conseil 2008]. Il est ressorti que le BaP n'était jamais bien corrélé avec le Naph, le Phe et de manière générale avec les différents HAP<sub>G</sub>, les coefficients de Pearson étant toujours inférieurs à 0,75. En revanche, le BaP était corrélé de façon forte ( $\rho \geq 0,80$ ) avec plusieurs congénères particulaires et ce quelle que soit la durée d'exposition. Pour les groupes utilisant des produits dérivés du pétrole (GFES 2.1, GFES 3.1, GFES 3.3 et GFES 3.5), le BaP était très bien corrélé aux BbF, BkF et BghiP. Pour les autres groupes, le BaP était très bien corrélé avec les trois HAP précédents mais également avec le Chr, le FluaP et le PyrP (sauf pour GFES 3.6).

# Partie 3 – Le paysage industriel français aux HAP : approche par mélange





**Figure 31 : Corrélation du BaP avec tous les autres HAP pour chaque GFES**

GFES : groupe de fonction d'exposition similaire. Se reporter au glossaire ou à l'article 1 pour les abréviations des HAP. Pour chaque GFES, les chiffres indiquent la durée d'exposition (chiffre à gauche : 1 pour courte durée, 2 pour demi-journée de travail, 3 pour journée de travail) et le numéro d'identification (chiffre de droite).

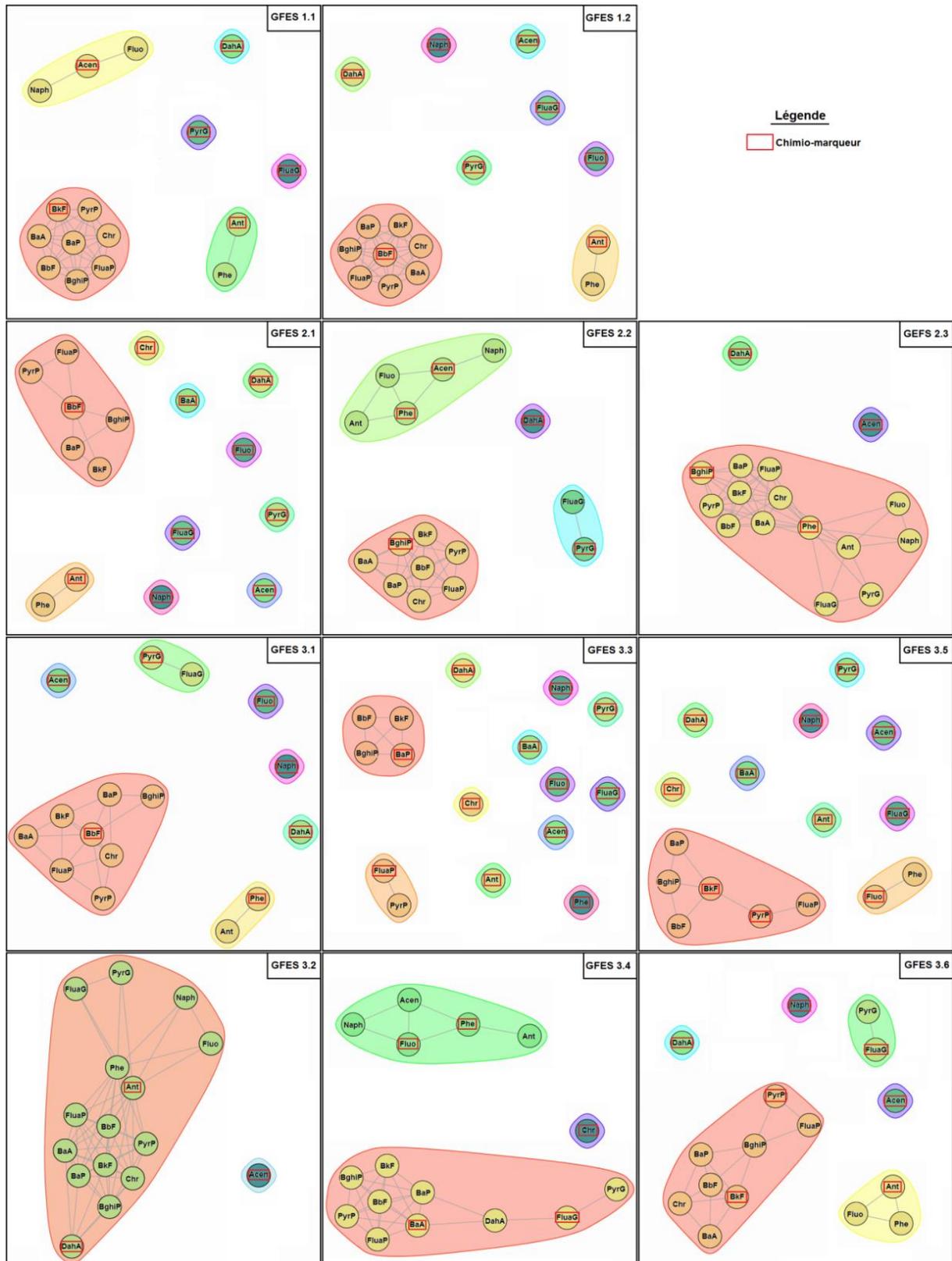
Actuellement dans la biosurveillance l'utilisation des métabolites urinaires du pyrène et du Naph est très répandue [Ciarrocca 2014, Hansen 2008, Heikkila 1995, Ifegwu 2012, Rappaport 2004] car les métabolites du BaP sont très difficilement analysables du fait que le BaP atmosphérique est présent en faible quantité. Au vu des résultats, il est possible que l'utilisation des métabolites de ces deux HAP dans la surveillance biologique ne soit peut-être pas pertinente ou erronée puisque ces HAP ne sont que très peu corrélés au niveau atmosphérique avec le BaP. En revanche, le BkF et le BghiP représentent des pistes de marqueurs potentiels à utiliser dans la surveillance car, quel que soit le GFES, ils étaient toujours très bien corrélés avec le BaP et présents en plus grande quantité que ce dernier, ce qui pourrait impliquer que leurs métabolites urinaires soient plus « facilement » mesurables.

#### 6.4.2 Construction de marqueurs de la multi-exposition

Pour caractériser un groupe, il est possible de rechercher l'individu le plus typique (ou central), ou bien encore un noyau d'individus le représentant bien. Ces HAP (appelés ici « chimio-marqueurs ») caractérisent la multi-exposition atmosphérique associée à chaque GFES. Pour ce faire, la dynamique des corrélations doit être étudiée. Pour cela une analyse en réseau (ici de corrélation) a été utilisée. Tout d'abord, les coefficients de corrélation de Pearson significatifs pour un seuil de significativité fixé à 0,05 ont été déterminés. Ensuite parmi ces coefficients, seuls ceux supérieurs à 0,75 (choix empirique) ont été conservés afin de garder seulement les HAP avec un lien fort. Le réseau a ensuite été créé où les nœuds correspondaient aux HAP et les liens aux coefficients de corrélation de Pearson. Un réseau est constitué d'un ou plusieurs clusters. Au sein d'un cluster, les nœuds (HAP) irréductibles ou minimaux, permettant de relier tous les autres membres, étaient les chimio-marqueurs. Un même cluster pouvait avoir plusieurs chimio-marqueurs car tous les nœuds n'étaient pas forcément directement reliés entre eux.

La Figure 32 présente les réseaux de corrélations obtenus. Les chimio-marqueurs sont encadrés en rouge. Sans surprise, les GFES<sub>P</sub> avaient plus de clusters que les GFES<sub>H</sub>, ce qui est logique puisque les corrélations des HAP à l'intérieur de ces groupes étaient faibles. Pour illustrer cette observation, il a pu être noté, qu'à l'exception des CD –où il n'y avait pas de GFES<sub>P</sub>–, les GFES<sub>P</sub> avaient au moins un total de 6 singletons (HAP relié à personne) et/ou duos alors que ce total était toujours inférieur à 4 pour les GFES<sub>H</sub>. Le BaP était toujours relié à une sorte de noyau dur composé du BkF, BghiP et BbF, dont l'un au moins était la majorité du temps un chimio-marqueur (4 fois pour le BbF, 3 pour le BkF et 2 pour le BghiP). Le FluaG et le PyrG étaient presque toujours reliés entre eux, tout comme leurs homologues particuliers, peut-être car ceux sont les deux seuls HAP à exister à la fois sous forme gazeuse et particulaire et qu'ils partagent certaines propriétés physicochimiques [Stogiannidis 2015].

Le BaP était seulement une seule fois le chimio-marqueur d'un groupe. L'intérêt des chimio-marqueur repose dans le fait que leur mesure serait suffisante pour déterminer tous les autres HAP du mélange permettant ainsi aux entreprises (et notamment aux PME) d'avoir des prélèvements moins coûteux et de réduire le travail des laboratoires analytiques. En effet au lieu d'avoir 16 HAP à mesurer/analyser seulement quelques-uns suffiraient (ici de 3 pour le GFES 3.2 à 12 HAP pour le GFES 3.3). Ces marqueurs pourraient également être intéressants pour déterminer des biomarqueurs potentiels de surveillance. Le Phe et le Naph ne sont pas apparus comme de bons indicateurs. Le pyrène ne semblait pas non plus être un bon indicateur car il était chimio-marqueur seulement deux fois (sous sa forme particulaire) dans un cluster où se trouvait le BaP et ce sans jamais être directement relié à lui. Ce résultat ne va pas dans le même sens que celui de Hansen (1991) qui avait conclu que le pyrène était un bon indicateur des HAP cancérigènes. Cette différence vient peut-être du fait que notre étude est plus récente, qu'elle a été menée dans un autre pays et que Hansen (1991) avait utilisé des mesures réalisées dans des fumoirs de poissons, activité qui ne figure pas dans E-HAP.



**Figure 32 : Réseaux de corrélations des HAP – marqueur caractérisant la multi-exposition atmosphérique**  
 GFES : groupe de fonction d'expositions similaire. Les chimio-marqueurs sont encadrés en rouge. Se reporter au glossaire ou à l'article 1 pour les abréviations des HAP.

L'approche présentée dans ce chapitre a été automatisée sur le logiciel R 3.1.0® pour Windows 7©. La généralisation de cette approche est disponible en Annexe 3.

### *Résumé*

Le paysage industriel français, représenté par 9 groupes de niveau 1 (secteurs industriels/source), a été organisé en 63 unités de travail (UT), définie comme le niveau le plus précis de description d'un contexte professionnel dans un groupe de niveau 1. Au total, 63 UT ont été créées dont une correspond à un groupe de niveau 1, 14 à des groupes de niveaux 2 et 48 à groupes des niveaux 3. Les UT ayant des fonctions d'exposition similaires (définies à partir des concentrations de 16 HAP distincts) ont été rassemblées dans 11 groupes de fonction d'exposition similaire (GFES) : 2 pour les activités ponctuelles/de courte durée (GFES 1.1 et 1.2), 3 pour les demi-journées de travail (GFES 2.1, 2.2 et 2.3), et 6 pour les journées de travail (GFES 3.1 à 3.6).

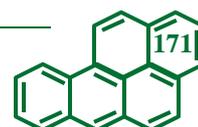
Ainsi, un secteur peut avoir plusieurs fonctions d'exposition : la production de silicium, d'aluminium et les émissions moteurs sont les plus variables avec trois fonctions d'exposition. A l'inverse, plusieurs secteurs partagent des fonctions d'exposition communes puisque 60% des GFES sont composés d'UT provenant d'au moins 3 groupes de niveau 1. Les GFES formés sont constitués d'UT dont l'origine des sources est la même (produits dérivés de pétrole ou de houille) sauf pour GFES 2.1. Les evenness peuvent servir pour identifier/discriminer les origines des sources mais cela nécessite d'être confirmé avec d'autres sources, ce qui nécessite des mesurages additionnels.

Les GFES ont des niveaux de concentrations très différents : par exemple, pour les demi-journées de travail, les niveaux de GFES 2.2 sont 2 à 100 fois plus grands que ceux de GFES 2.1, mais 4 à 30 fois plus petits que ceux de GFES 2.3.

Les HAP particulaires (HAP<sub>P</sub>) sont dans la majorité des cas toujours très bien corrélés entre eux avec des coefficients  $\rho$  de Pearson supérieurs à 0,50 dans 9/11 GFES. Le dibenzo[a,h]anthracène est l'HAP<sub>P</sub> le moins bien corrélé aux autres HAP<sub>P</sub> mais l'incertitude des résultats est plus grande que celle des autres composés du fait des très faibles concentrations mesurées. L'acénaphène et le Naph sont les HAP gazeux (HAP<sub>G</sub>) les moins corrélés au sein de leur phase, et les HAP<sub>G</sub> sont peu corrélés aux HAP<sub>P</sub>.

Le benzo[b]fluoranthène, le benzo[k]fluoranthène (BkF) et le benzo[ghi]pérylène (BghiP) sont apparus comme des indicateurs de la multi-exposition atmosphérique aux HAP cancérigènes, ce qui n'est pas le cas du pyrène –gazeux (0/11) ou particulaire (6/11) –, du Naph (0/11 GFES) ni du phénanthrène (2/11 GFES). Les métabolites urinaires du BkF et du BghiP représentent des pistes potentielles dans la biosurveillance des mélanges d'HAP car ils sont toujours corrélés au BaP et présents en plus grande quantité que ce dernier ou que les autres HAP cancérigènes. Pour être encore plus précis et proche de la réalité, l'approche pourrait être de nouveau réalisée en ajoutant de nouveaux HAP (e.g., benzo[j]fluoranthène, indéno[1,2,3-cd]pyrène) lorsque plus de données seront disponibles.

L'un des intérêts majeurs de l'approche, outre le fait de réaliser l'étape 3 de l'ERS des mélanges d'HAP, est de permettre d'émettre des conclusions sur le risque encouru, lors d'une multi-exposition aux HAP, par les salariés d'un groupe d'UT sans avoir à évaluer chaque UT appartenant au groupe mais également de permettre la comparaison plus facile et rapide entre UT d'un même groupe de niveaux 1 et 2.



## Chapitre VIII – Estimation préliminaire des risques

Maintenant que les deux premières barrières ont été levées –ndlr : le manque de connaissances des expositions professionnelles aux mélanges d’HAP, et la mauvaise caractérisation de la composition chimique des mélanges – nous allons aborder la dernière barrière, à savoir la difficile estimation des risques de survenue de cancers liés à une exposition aux mélanges d’HAP. Dans cette partie, les GFES uniquement construits à partir de prélèvements réalisés sur une journée de travail seront utilisés car seuls les effets chroniques seront investigués. L’étape 4 de l’ERS ne sera pas réalisée dans sa totalité, nous estimerons seulement les risques préliminaires de survenue de cancer. Cette estimation constituera la base de l’estimation future des risques sanitaires liée à l’exposition aux mélanges d’HAP et consistera à calculer les RD, les probabilités de dépassement des valeurs limites et enfin les probabilités de survenue de cancer des différents GFES.

Tout d’abord à partir des fonctions d’exposition, dont les paramètres ont préalablement été déterminés (article 3), 1000 prélèvements de 16 HAP ont été générés pour chaque GFES. Ces concentrations ont par la suite été utilisées pour calculer les ratios de danger, étudier les dépassements des valeurs limites et les probabilités de survenue d’effets toxiques sans seuil. Le degré de confiance accordé aux estimations des risques était de 95% compte-tenu du fait que les GSD mélanges des GFES étaient très largement inférieurs à 48 et proche de 3.

### 1. Ratio de danger

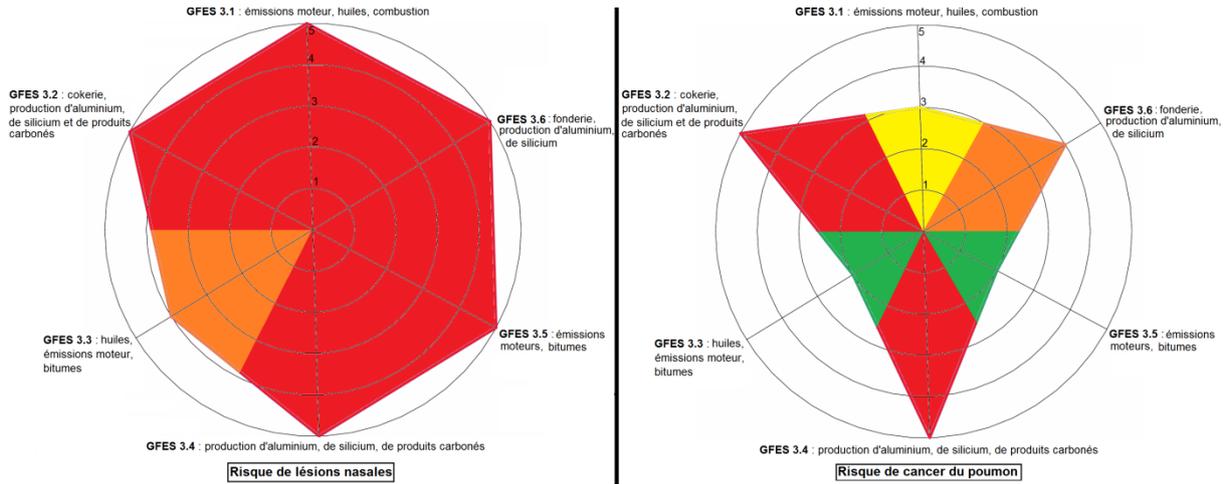
Que ce soit pour le risque de lésions nasales ou le risque de cancer du poumon, les groupes les plus à risque étaient ceux utilisant des produits dérivés de la houille. La Figure 33 résume les risques trouvés pour les différents GFES.

#### 1.1 Risque de cancer du poumon

Les risques de cancer pulmonaire étaient très élevés pour les GFES 3.2 (composé d’UT des secteurs de production d’aluminium, de silicium, de produits carbonés et des cokeries) et 3.4 (production d’aluminium, de silicium et de produits carbonés). En revanche ce risque était élevé pour GFES 3.6 (fonderies, production de silicium et d’aluminium), modéré pour GFES 3.1 (émissions moteurs, huiles et combustion) et faible pour GFES 3.3 (huiles, émissions moteur, bitumes) et 3.5 (émissions moteur, bitumes). Ces résultats sont similaires avec ceux trouvés pour des mono-expositions (partie 2), c’est-à-dire qu’un groupe d’exposition (GHE) pour lequel un risque élevé avait été observé appartenait à un GFES pour lequel ce risque était également élevé.

#### 1.2 Risque de lésions nasales

Les risques de lésions nasales calculés à partir des ratios de danger étaient très élevés pour tous les groupes à l’exception de GFES 3.3 où le risque était élevé. De même que pour le risque de cancer du poumon, les résultats observés ici sont similaires avec ceux trouvés pour des mono-expositions (partie 2).



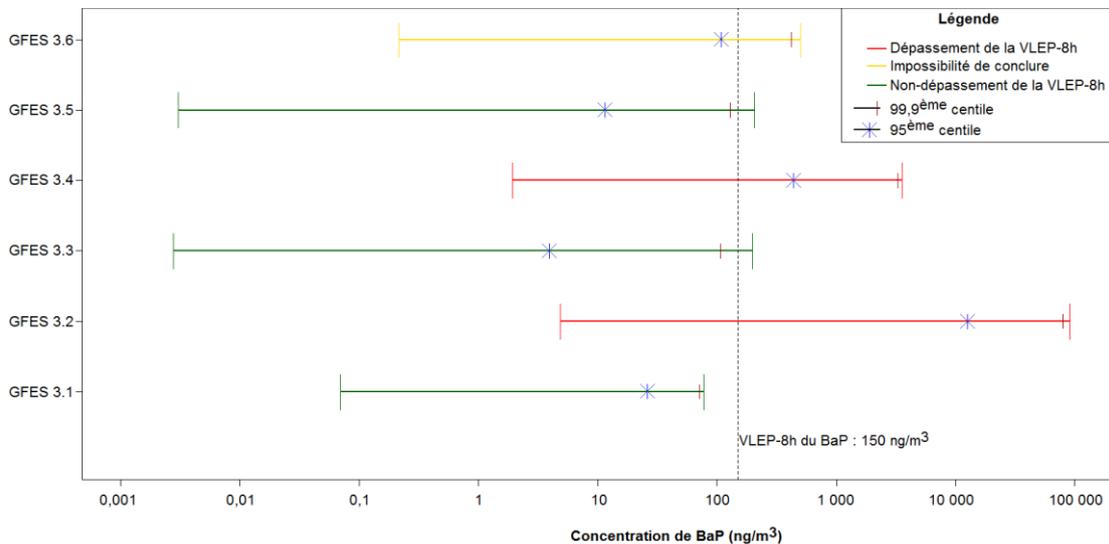
**Figure 33 : Risque de survenue des différents effets toxiques à seuil pour chaque GFES**

1 : risque très faible, 2 : risque faible, 3 : risque modéré, 4 : risque élevé, 5 : risque très élevé. DCF : degré de confiance. Les cercles correspondent au risque, avec le cercle du centre (le plus petit) qui correspond au risque très faible et le cercle extérieur qui correspond au risque très élevé. La « pointe » de chaque groupe indique son risque.

## 2. Probabilité de dépassement de la valeur limite

Les résultats des calculs des probabilités de dépassement de la VLEP-8h française du BaP, d'une valeur de 150 ng/m<sup>3</sup>, sont synthétisés sur la Figure 34.

Un non-dépassement de la VLEP-8h du BaP, a été observé pour tous les groupes utilisant des produits dérivés du pétrole, ce qui correspond à ce qui avait été trouvé pour des mono-expositions. Pour les GFES 3.4 et 3.2, il y avait dépassement de la valeur limite. La seule différence notable avec les mono-expositions est que l'activité de brasquage réalisé avec des petits joints se trouvait dans un de ces deux groupes alors que dans la partie 2 nous avons conclu à un non-dépassement de la VLEP-8h pour cette activité. Ce n'est pas totalement surprenant que cette UT se retrouve dans un groupe où il y a dépassement de la valeur limite car le 95<sup>ème</sup> centile de cette UT était très proche de la VLEP-8h (ndlr : 148 ng/m<sup>3</sup>). Enfin, pour le GFES 3.6, il était impossible de conclure, ce qui va là encore dans le même sens que les résultats pour des mono-expositions. Au vu des résultats, les UT des GFES 3.6, 3.2 et 3.3 devront faire l'objet de la mise en place de mesures de prévention et de protection ainsi que de nouvelles campagnes de mesurages.



**Figure 34 : Probabilité de dépassement de la VLEP-8h du BaP des GFES**

### 3. Probabilité d'occurrence d'un effet toxique sans seuil

Une fois encore, que ce soit pour le risque de lésions nasales ou le risque de cancer du poumon, les groupes les plus à risque étaient ceux utilisant des produits dérivés de la houille. La Figure 35 résume les risques trouvés pour les différents GFES.

#### 3.1 Risque de survenue d'adénomes et neuroblastes épithéliaux des voies nasales

GFES 3.4 était le groupe avec le risque le plus important (risque très élevé). Pour ce groupe, il y avait une probabilité d'occurrence de 4/1000 personnes exposées d'observer un cas additionnel d'adénomes et neuroblastes épithéliaux des voies nasales sur une période d'exposition de 45 ans –estimation basée sur le 95<sup>ème</sup> centile et ce dans toute cette partie. Ce risque était cinq fois plus élevé que celui de GFES 3.2 (risque modéré, probabilité d'occurrence de 8/10 000 exposées), 67 fois plus important que celui de GFES 3.5 et 3.6 (risque modéré, probabilité de survenue de 5/100 000 personnes exposées), 150 fois plus élevé que celui de GFES 3.1 (risque modéré, probabilité d'occurrence de 2/100 000 personnes exposées) et 330 fois plus important que celui de GFES 3.3 (risque modéré, probabilité de survenue de 1/100 000 personnes exposées).

Des différences ont été observées avec les résultats obtenus pour des mono-expositions. Pour le GFES 3.1, les UT des huiles et de la combustion avaient un risque 10 fois moins élevées dans la partie 2. En ce qui concerne le GFES 3.2, les rondiers des cokeries avaient des risques 10 fois plus élevés lors des mono-expositions, alors que les mécaniciens effectuant de la maintenance sur four à cuire et tour à pâte lors de la production de l'aluminium, l'activité de chargement de pâte des électrodes composites dans la production d'aluminium et la cuisson de cathodes dans la production de produits carbonés avaient un risque 10 fois moins élevé. Pour le GFES 3.3, il a été trouvé que l'application d'enduits sur route (bitume) comportait un risque 10 fois moins élevé lors des mono-expositions alors que les conducteurs et le personnel autoroutier avaient un risque 10 fois plus important. Pour le GFES 3.4, seul l'estimation du risque de l'opérateur de maintenance a montré une différence, avec un écart d'un facteur 100 (100 fois plus de risque) par rapport aux mono-expositions. Enfin, pour les GFES 3.5 et 3.6, il n'y avait pas de différence.

#### 3.2 Risque de survenue de cancer du poumon

Il y avait une probabilité d'occurrence de 7 sur dix millions de personnes exposées d'observer un cas additionnel de cancer du poumon sur une période d'exposition de 45 ans pour GFES 3.3. Ce risque était 3 fois plus faible que celui de GFES 3.5 (risque faible, probabilité de survenue de 2 sur un million de personnes exposées) et 7 fois moins important que celui de GFES 3.1 (risque faible, probabilité d'occurrence de 5 pour un million de personnes exposées). En revanche, GFES 3.6 avait un risque 27 fois plus élevé (risque modéré, probabilité de survenue de 2/100 000 de personnes exposées) que GFES 3.3, lequel était 4 fois plus faible que celui de GFES 3.4 (risque modéré, probabilité d'occurrence de 8/100 000 personnes exposées) et 116 fois plus faible que celui de GFES 3.2 où il y avait une probabilité de survenue de 2/1000 personnes exposées d'observer un cas additionnel de cancer du poumon sur une période d'exposition de 45 ans. Le risque si élevé de ce groupe s'explique peut-être par le fait qu'il est constitué de tous les UT des cokeries où les niveaux de BaP sont très élevés.

Des différences ont été notées avec les résultats obtenus pour des mono-expositions. Pour le GFES 3.1, les chauffeurs-mécaniciens exposés aux huiles avaient un risque dix fois plus élevé, même chose pour les activités de cuisson des cathodes, de soudage de virole des électrode composite dans la production de silicium ainsi que les activités enfourneuse, défourneuse, réglages des portes et

nettoyage des batteries des cokeries dans le GFES 3.2. Aucune différence n'a été observée pour les GFES 3.3 et 3.6. En revanche, pour le GFES 3.4, l'activité de cru-filage des cathodes (produits carbonés) comportait un risque 10 fois moins élevé que lors des mono-expositions. Enfin, pour le GFES 3.5, le risque était 10 fois plus important pour l'application d'enrobés et de bitume chaud dans les tunnels.

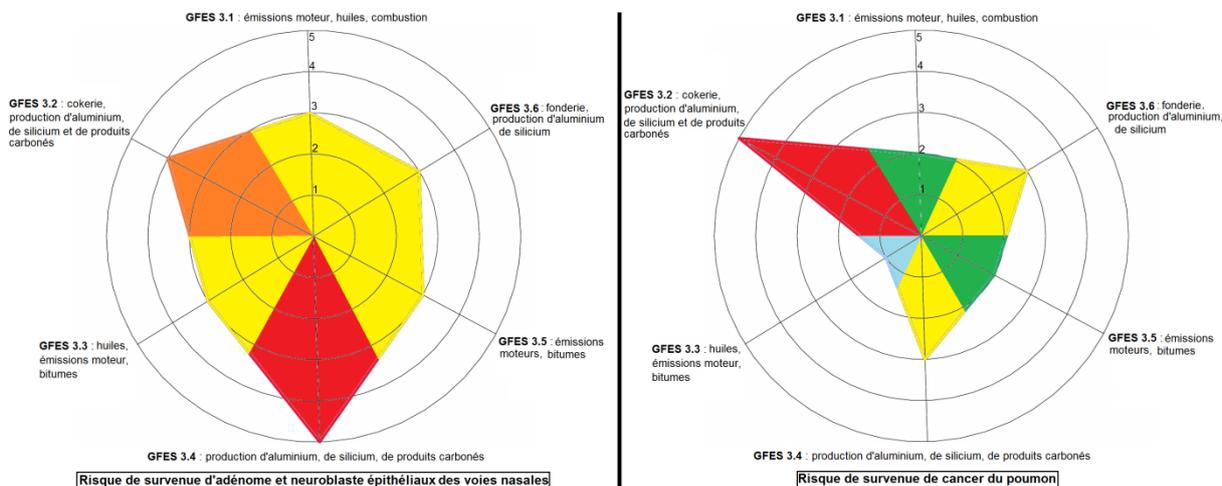


Figure 35 : Risque de survenue des différents effets toxiques sans seuil pour chaque GFES

1 : risque très faible, 2 : risque faible, 3 : risque modéré, 4 : risque élevé, 5 : risque très élevé. DCF : degré de confiance. Les cercles correspondent au risque, avec le cercle du centre (le plus petit) qui correspond au risque très faible et le cercle extérieur qui correspond au risque très élevé. La « pointe » de chaque groupe indique son risque.

## 4. Discussion

Les incertitudes concernant les VTR, les mesurages et analyses, la représentativité des expositions ainsi que le choix de remplacer les mesures en-deçà de la LQ par la LQ/2, le choix de ne pas utiliser les prélèvements d'ambiance, le choix de la VLEP utilisée, le choix d'utiliser le BaP plutôt que le BaPeq, le choix de ne pas tenir compte des EPI et le fait de calculer à la fois un ratio de danger et une probabilité pour le cancer du poumon ne seront pas discutés ici car ils ont déjà été abordés dans la partie 2 de ce travail de thèse, lors du traitement des mono-expositions.

Nous avons fait le choix de créer les GFES à partir de fonction d'exposition basée sur les niveaux de concentration des 16 HAP mesurés depuis 2001 car bien que le BeP et le B<sub>1</sub>F soient classés comme cancérigènes (Tableau 10), ils ne sont mesurés que depuis 2008. Les prendre en compte aurait ainsi diminué grandement le nombre de données à disposition et la puissance de calcul de notre étude. Lorsque plus de données seront disponibles il sera intéressant de les intégrer à l'approche afin d'être encore plus précis et proche de la réalité. Comme nous voulions caractériser les expositions, nous avons étudié les fonctions d'exposition. Il aurait été envisageable de former des groupes en se basant sur les proportions relatives de plusieurs HAP au sein du mélange mais également sur la combinaison des deux (proportions relatives et concentrations).

Les GFES ont été considérés comme des GHE car leur GSD mélange était inférieur à 48 et proche de 3 et par conséquent le DCF de l'estimation a été considéré comme égal à 95%. La vraie valeur seuil pour 16 dimensions se situe entre 3 et 48, mais il est cependant difficile de déterminer une valeur exacte. Ainsi, les estimations des risques pourraient être moins fiables en réalité, mais il faut quand même souligner que pour les longues durées, tous les GFES avaient un GSD mélange inférieur à 3,8 et par conséquent même si le DCF de l'estimation du risque n'est pas de 95%, il ne devrait pas non plus en être très éloigné.

Bien qu'il y ait des similitudes dans les résultats obtenus lors des mono-expositions, les résultats reportés pour les multi-expositions sont plus fiables et proches de la réalité car ils sont effectués sur des groupes formés à partir de l'intégralité du mélange. Comme pour les mono-expositions, il est important de souligner que les risques calculés ici ne sont valables qu'à un moment précis et pour une durée d'exposition donnée. L'estimation des risques basée sur les GFES n'a pas montré de différences avec celle basée sur les groupes d'exposition lors de mono-expositions lorsque les ratios de danger et les dépassements de la valeur limite ont été utilisés. L'origine de cette observation est peut être liée à la faible valeur de la valeur limite utilisée dans la mesure où les niveaux de concentration de BaP des groupes/UT diffèrent de plusieurs ordre de grandeur. En revanche, lorsque l'estimation a été effectuée par le calcul des probabilités de survenue d'effets toxiques sans seuil des différences ont été observées avec l'estimation réalisée pour des mono-expositions. Les risques avaient en effet tendance à être plus élevés pour les multi-expositions que pour les mono-expositions. Plusieurs origines à ces disparités sont possibles. La principale vient du fait que dans cette partie nous nous sommes intéressés à l'intégralité des constituants du mélange. De plus, les groupes sont ici homogènes par rapport à l'intégralité des constituants du mélange et non par rapport à un seul HAP. Le DCF utilisé ici était également supérieur à celui accordé aux mono-expositions. Enfin, dans la partie 2, les prélèvements utilisés étaient supérieurs à 2h alors que dans cette partie ils étaient supérieurs à 5h.

Les risques de cancer du poumon étaient faibles pour les GFES utilisant des produits dérivés de pétrole alors que dans la littérature, des études épidémiologiques ont montré des associations significatives entre ces types d'expositions et les cancers du poumon (Tableau 9). Cette différence vient peut-être du fait que les études épidémiologiques étudient des malades et donc des expositions passées (20 à 40 ans en arrière) alors qu'ici les expositions datent de 13 ans tout au plus. En effet, depuis plusieurs décennies les niveaux de concentration ont fortement baissés notamment dans les groupes utilisant des produits dérivés du pétrole suite à des changements de produits, des améliorations de la technologie –ex. : évolution des moteurs et carburants automobiles – et à des baisses des températures des procédés comme pour l'application de bitumes [Burstyn 1999, Burstyn 2002, Spickenheuer 2011, Vaananen 2006].

L'un des intérêts majeurs de l'approche présentée dans cette partie 3, outre le fait de lever les barrières sur le manque de connaissance des expositions et la mauvaise caractérisation des mélanges d'HAP, est de permettre d'émettre des conclusions sur le risque encouru, lors d'une multi-exposition aux HAP, par les salariés d'un groupe d'UT sans avoir à évaluer chaque UT appartenant au groupe mais également de permettre la comparaison plus facile et rapide entre UT d'un même groupe de niveaux 1 et 2.

Les résultats de l'approche et de l'estimation préliminaire des risques sanitaires des mélanges d'HAP vont servir de fondation à l'estimation des risques des mélanges d'HAP comme nous le verrons dans les perspectives qui vont suivre.

### *Résumé*

Pour les groupes qui sont des GHE, la fiabilité de l'estimation des risques liés à l'exposition à des mélanges d'HAP est de 95%. Pour les mêmes raisons que lors des mono-expositions, les équipements de protection n'ont pas été pris en compte ce qui tend à surestimer l'estimation des risques.

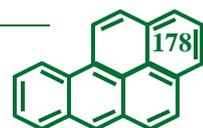
Les salariés d'un même secteur (groupe de niveau 1) peuvent avoir des risques très différents car les secteurs possèdent plusieurs fonctions d'exposition et les salariés de secteurs différents peuvent avoir les mêmes risques lorsqu'il partage une fonction d'exposition commune.

Comme pour la mono-exposition, les GFES les plus à risque de cancer du poumon sont ceux utilisant des produits dérivés de la houille (GFES<sub>H</sub>) : GFES 3.2 (production d'aluminium, silicium, produits carbonés, cokeries), GFES 3.4 (production d'aluminium, silicium, produits carbonés) et GFES 3.6 (production d'aluminium, silicium, fonderies). Les GFES les moins à risque de cancer du poumon sont ceux utilisant des produits dérivés de pétrole (GFES<sub>P</sub>) : GFES 3.1 (huiles, émissions moteur, combustion), GFES 3.3 (huiles, émissions moteurs, bitume) et GFES 3.5 (émissions moteurs, bitumes).

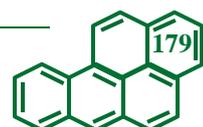
Les risques liés aux multi-expositions sont similaires à ceux obtenus lors des mono-expositions lorsque les ratios de danger et les dépassements de la valeur limite sont utilisés. A l'inverse, les probabilités de survenue de cancer (effet toxique sans seuil) sont différentes par rapport à celles obtenues pour des mono-expositions dans 20% des cas. Sur les 47 UT, 9 ont un risque 10 fois plus élevé lors de multi-expositions que lors de mono-expositions : les chauffeurs-mécaniciens exposés aux huiles, les activités de cuisson des cathodes, le soudage des viroles des électrodes composites de silicium, l'enfournage et le défournage de coke, le nettoyage des batteries et le réglages des portes des fours des cokeries ainsi que l'application sur routes d'enrobés chauds et de bitumes chauds sous tunnel. Seule l'activité de cru-filage des cathodes a un risque 10 fois moins élevé que lors des mono-expositions.

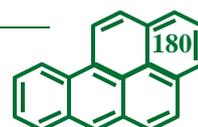
Il y a une probabilité d'occurrence de 7 sur 10 millions de personnes exposées pour GFES 3.3 (le 95<sup>ème</sup> centile des concentrations de BaP (BaP<sub>95</sub>) = 3 ng/m<sup>3</sup>), 2 sur 1 million pour GFES 3.5 (BaP<sub>95</sub> = 8 ng/m<sup>3</sup>), 5 sur 1 million pour GFES 3.1 (BaP<sub>95</sub> = 24 ng/m<sup>3</sup>), 2/100 000 pour GFES 3.6 (BaP<sub>95</sub> = 60 ng/m<sup>3</sup>), 8/100 000 pour GFES 3.4 (BaP<sub>95</sub> = 263 ng/m<sup>3</sup>) et 2/1 000 personnes exposées pour GFES 3.2 (BaP<sub>95</sub> = 9124 ng/m<sup>3</sup>) d'observer un cas additionnel de cancer du poumon pour une exposition de 8h/jour, 5 jours/semaine, 250 jours/an pendant 45 ans. Les risques encourus par les GFES<sub>H</sub> sont importants indiquant que des mesures de protection et de prévention sont nécessaires alors que ceux-ci sont faibles pour les GFES<sub>P</sub>.

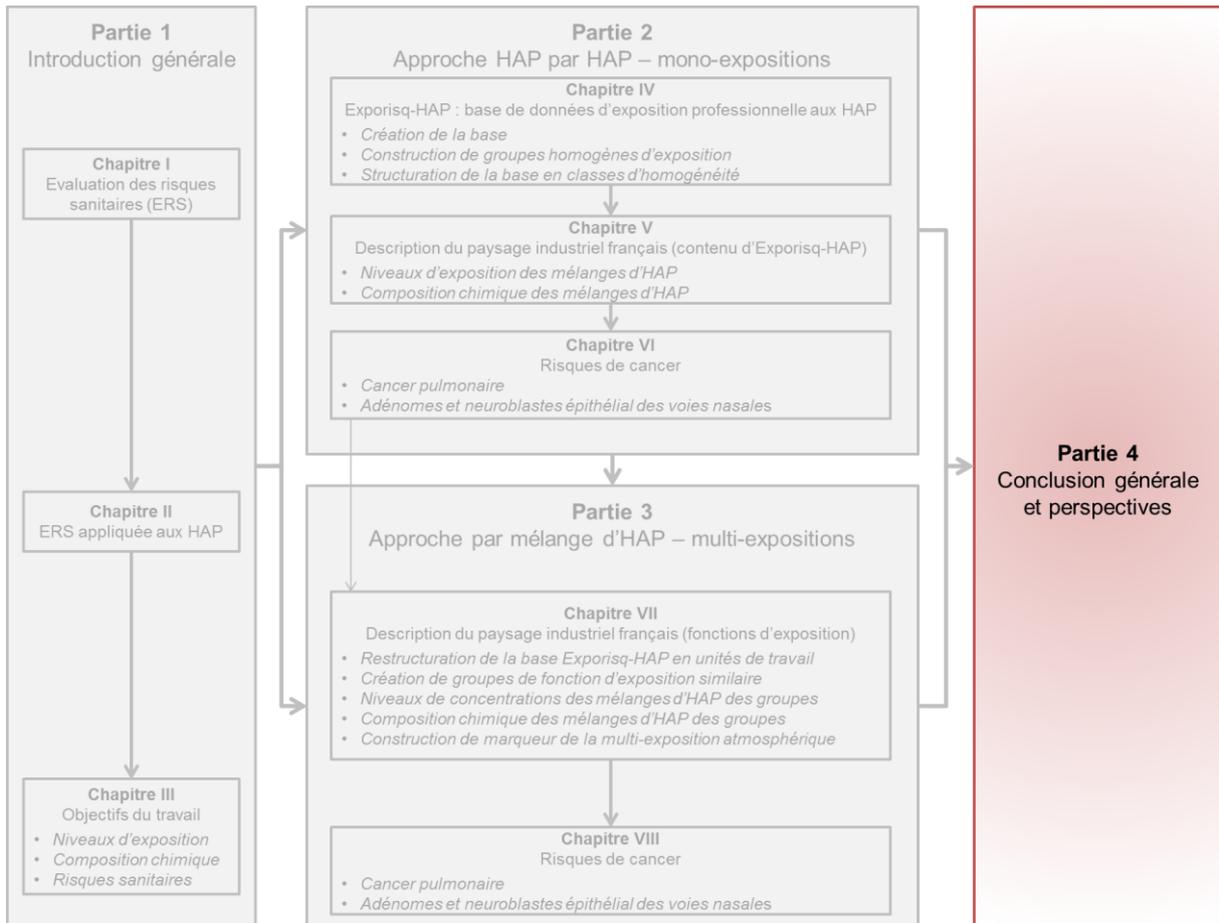
Bien qu'il y ait des similitudes dans les résultats obtenus lors des mono-expositions, les résultats obtenus pour les multi-expositions sont plus fiables et plus proches de la réalité car ils sont effectués sur des groupes formés à partir des différents composés contenus dans les mélanges. Toutefois, les risques de multi-expositions ont été estimés à partir des ERU et CSF du BaP mais pas avec des ERU et CSF pour les mélanges car ils n'en existent pas à l'heure actuelle. De nouvelles études seraient ainsi nécessaires pour établir des ERU et CSF des mélanges d'HAP pour chaque fonction d'exposition (compte-tenu de la différence de toxicité des mélanges). Les résultats de l'estimation préliminaire des risques sanitaires des mélanges d'HAP vont servir de fondation à la réalisation de l'étape 4.



## **PARTIE 4 – CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES**







Les objectifs de ce travail étaient de caractériser les expositions (niveaux de concentration et composition chimique des mélanges) et d'estimer les risques de cancer liés à une exposition professionnelle à des mélanges d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP).

Les HAP sont des mélanges de composés toxiques pour l'homme dont il est nécessaire de caractériser les sources d'exposition, car celles-ci influencent la composition chimique de l'aérosol, et de surveiller au mieux les niveaux d'exposition des populations afin d'estimer les risques encourus par les personnes exposées. Cette estimation peut être réalisée dans le cadre de la démarche d'évaluation des risques sanitaires (ERS) qui se décline classiquement en quatre étapes : 1) identification et caractérisation des dangers, 2) définition des relations dose-réponse, 3) estimation des expositions, 4) caractérisation des risques sanitaires. L'étape 1 de l'ERS pour les HAP est bien connue et bien établie tandis que l'étape 2 n'est que partiellement accomplie. En effet, seuls quelques HAP ont une valeur toxicologique de référence (VTR) et il n'y a pas de VTR établie pour les mélanges compte-tenu de la complexité des mélanges (leur toxicité dépend des proportions des différents constituants, elle-même fonction des sources d'émission). En ce qui concerne les étapes 3 et surtout 4, elles n'ont que très peu été étudiées, surtout par rapport à la problématique des mélanges. Ceci est notamment vrai en France où l'ERS des populations est essentielle et réglementaire mais se heurte actuellement à trois barrières :

- 1) Un manque de connaissances des expositions professionnelles aux mélanges d'HAP ;
- 2) Une mauvaise caractérisation de la composition chimique des mélanges d'HAP ;
- 3) Une estimation difficile de la probabilité ou risque de survenue des cancers en fonction des niveaux et de la composition des mélanges d'HAP.

Ce travail a permis de surmonter les deux premières barrières et de commencer à lever les verrous de la dernière en utilisant deux approches : HAP par HAP (mono-expositions) et par mélange d'HAP (multi-expositions). L'objectif de l'approche HAP par HAP (partie 2) était de structurer, sélectionner, décrire et caractériser les données disponibles, ainsi que de s'assurer d'avoir des GHE, en vue d'estimer le plus précisément possible les risques de cancer liés à une exposition atmosphérique professionnelle à des mélanges d'HAP. Cette étape constituait l'étape préalable et indispensable à l'ERS des mélanges d'HAP. L'objectif de l'approche par mélange d'HAP (partie 3 de ce travail) était de réaliser l'étape 3 de l'ERS pour des mélanges d'HAP et de commencer l'étape 4 en estimant les risques préliminaires de survenue de cancer liés à des mélanges d'HAP. Cette partie constitue un des préalables vers une estimation des risques sanitaires liée à l'exposition aux mélanges d'HAP.

Dans ce qui suit, nous allons revenir sur le travail accompli et en évoquer les perspectives. Cette partie s'articule selon trois grandes parties : une pour chacune des barrières précédemment énoncées.

# 1. Première barrière : manque de connaissances des expositions professionnelles aux mélanges d'HAP

L'accomplissement de l'ERS requière que les données utilisées soient pertinentes et de qualité, afin que l'estimation des risques, qui représente l'objectif ultime, soit la plus précise possible. Les données utilisées dans ce travail de thèse sont issues de la base Exporisq-HAP (E-HAP).

## 1.1 La base Exporisq-HAP

### 1.1.1 Construction de la base E-HAP

E-HAP, créée à partir d'un réseau régional de services de santé au travail et d'experts, est une base relativement jeune qui s'améliore et se complète au fil du temps pouvant ainsi devenir une référence en matière d'évaluation des expositions puis des risques sanitaires aux mélanges d'HAP en santé au travail. Son utilité va au-delà de la simple description et caractérisation des expositions puisqu'elle permet l'estimation des risques de cancer du poumon, et est une aide à l'amélioration de la prévention du développement des maladies. Son management et sa viabilité sont assurés par une méthodologie rigoureuse qui inclut des stratégies et des méthodes de prélèvements et d'analyses robustes. De plus, la collecte de données pertinentes quant aux activités professionnelles permet l'élaboration d'un codage précis de l'exposition et la création de GHE.

La construction d'E-HAP a suivi une approche semi-empirique rigoureuse, s'appuyant sur des données de terrain. Cette approche se déroule en trois étapes : 1) Conception de la structure/squelette de la base, 2) Collection et implémentation des données dans la base, 3) Utilisation d'une méthode heuristique. Cette approche, bien que chronophage à mettre en place, permet d'obtenir des données propres, pertinentes et de qualité ainsi que la construction de groupes d'exposition. L'ajout d'une quatrième étape –structuration d'E-HAP selon deux dimensions (homogénéité et précision de description) – est pertinent puisqu'il permet d'identifier et de coder les GHE mais aussi de mettre en évidence les groupes nécessitant une description plus fine.

Dans le futur, lorsque de nouvelles campagnes de mesurage seront réalisées, l'approche semi-empirique continuera d'être utilisée en intégrant dorénavant systématiquement la quatrième étape.

### 1.1.2 Codage de l'exposition et construction de GHE

Alors que l'intérêt de créer des GHE est indéniable, celle-ci est complexe et nécessite d'avoir de nombreuses informations précises à disposition concernant les conditions d'exposition. La base E-HAP contient trois niveaux de description imbriqués de précision croissante (secteur/source, procédé/localisation/poste de travail et activités/tâches) qui ont été créés au fil de l'eau par le même toxicologue afin d'être au plus près de la réalité de terrain mais aussi être le plus précis possible. Toutefois, ce niveau de précision n'était pas encore suffisant car seulement 40% des groupes constitués correspondaient à des GHE. L'ajout d'un quatrième niveau permet d'augmenter le pourcentage de GHE à 60% pour le BaP mais nécessite le codage d'informations supplémentaires.

Une perspective pourrait consister à retourner sur le terrain pour obtenir des informations additionnelles permettant d'améliorer l'homogénéité des groupes. Néanmoins, pour des raisons économiques et pratiques, ajouter des niveaux de description est difficile, voire impossible, certains groupes ayant disparu. Il paraît complexe de recueillir tous les déterminants de l'exposition possible car d'un secteur industriel à un autre ces déterminants peuvent être très différents.

De plus, lorsque les niveaux de concentration sont très faibles (< 10% de la VLEP-8h), l'intérêt de décrire plus précisément les groupes non-GHE paraît limité car les risques associés sont faibles voire très faibles. Il est donc nécessaire de trouver le juste milieu entre les considérations pratiques et la précision scientifique pour savoir combien de niveaux de description choisir. L'accent devra être placé en priorité sur les groupes d'exposition dont les concentrations sont les plus élevées.

Un autre aspect concernant la difficulté de créer des GHE pour des expositions aux HAP vient du fait que ces polluants sont toujours émis en mélange complexe. Ainsi, la question de savoir sur quel(s) HAP il faut se baser pour construire les GHE peut se poser. Le choix, qui dépend des objectifs de l'étude, influencera le nombre de GHE car suivant le(s) HAP choisi(s) celui-ci est différent. En effet, nous avons choisi le BaP pour étudier les risques de cancer du poumon car il est le seul classé dans le groupe des cancérogènes certains par le CIRC. Dans ce cas, seulement 39% des activités professionnelles correspondaient à des GHE alors que 68% pouvaient être considérés comme des GHE quand le Naph avait été choisi pour étudier un autre effet toxique.

Il faudra continuer à construire des GHE en utilisant l'HAP répondant au mieux à l'objectif de l'étude. Par exemple, pour estimer les risques de cancer du poumon, le choix d'utiliser le BaP paraît actuellement le plus adapté car il est le seul à disposer d'une VTR parmi les HAP responsables de cancer du poumon et est le plus dangereux d'entre eux.

### 1.1.3 Codage de l'exposition et thésaurus standardisé

E-HAP possède un codage unique, imbriqué, qui permet de coder l'exposition de manière précise. Bien que la grande majorité des bases existantes utilisent pour la plupart des thésaurii/codes standardisés, ceux-ci n'ont pas été utilisés dans E-HAP car ils ne permettent pas de différencier les groupes avec un niveau de précision assez grand pour pouvoir constituer des GHE (article 1).

Une perspective pourrait consister à ajouter des codes standardisés afin de permettre la comparaison et l'utilisation d'E-HAP avec d'autres bases de données. Par exemple, l'ajout de codes NAF et CITP, utilisés dans la base RNV3P, pourrait permettre d'associer un profil d'exposition aux HAP issu d'E-HAP avec une pathologie issue de RNV3P et inversement. Un tel résultat pourrait s'avérer très utile dans le processus d'établissement des valeurs limites, d'autant que la plupart des HAP n'en possèdent pas et que celles existantes sont en cours de réévaluation (notamment pour le BaP). Il faudra cependant prendre des précautions car les pathologies cancéreuses surviennent 30 à 40 ans après les expositions. Or les données d'exposition d'E-HAP datent de tout au plus 15 ans, et comme nous l'avons vu dans ce travail, les niveaux diminuent au cours du temps. De plus, les personnes atteintes de pathologies n'ont jamais été exposées à des mono-expositions mais toujours à des multi-expositions ce qui complexifie grandement la compréhension des mécanismes de survenue des pathologies.

## 1.2 Cartographie des expositions aux HAP

Connaître les niveaux d'exposition est essentiel pour le médecin du travail, pour les hygiénistes, les responsables, les autorités... car en fonction des résultats, ils peuvent adapter les mesures en place, afin que les personnes soient protégées de la meilleure manière possible. Evaluer les changements des expositions au cours du temps permet de déterminer l'effet des mesures de prévention et de protection.

Ce travail souligne une nouvelle fois l'importance d'être le plus précis possible et de connaître le détail des activités professionnelles du salarié ainsi que l'utilité de récolter les déterminants de l'exposition pour décrire et caractériser précisément leur exposition et en suivre l'évolution temporelle (article 2). Bien que les niveaux de concentration aient clairement diminué au cours des dernières années, des efforts restent nécessaires.

Contrairement à d'autres bases de données, E-HAP regroupe les expositions de secteurs industriels où les niveaux de concentration sont supposés faibles et fournit des informations détaillées sur les mesurages et les informations complémentaires récoltés et à disposition. E-HAP regroupe les principales sources d'HAP qui existe en France et constitue une source d'information en matière d'exposition professionnelle aux HAP. Toutefois, les données d'E-HAP ne sont facilement accessibles qu'aux personnes de l'équipe EPSP ce qui est également le cas d'autres bases, telle la base COLCHIC ou SCOLA qui sont des bases nationales accessibles seulement aux personnes de l'INRS.

Pour être encore plus complet et avoir une image encore plus précise du paysage industriel français, permettant ainsi l'estimation des risques d'une plus grande partie des personnes exposées aux HAP, de nouvelles campagnes de mesurages devraient être réalisées pour des secteurs industriels, des sources d'exposition et des activités professionnelles qui n'ont pour le moment pas été investigués (Tableau 22). Une perspective pourrait consister à réaliser de nouvelles campagnes de mesurages dans d'autres régions françaises que la région Auvergne-Rhône-Alpes, comblant ainsi les sources manquantes. Alors que la métrologie atmosphérique nécessite du personnel compétent et du matériel de prélèvement, la surveillance biologique de l'exposition est beaucoup plus facile à mettre en œuvre, ce qui explique que cette approche ait été progressivement privilégiée pour compléter les données d'exposition professionnelle, notamment dans des régions éloignées.

Il pourrait également être intéressant de retourner dans des groupes où peu de données ont été récoltées et/ou seulement pendant une ou deux années afin de permettre le suivi temporel des expositions et évaluer ainsi l'efficacité des mesures mises en place. Dans la littérature, il n'est pas rare que les études cherchent à aller plus loin dans le suivi temporel par la prédiction, à l'aide de modèle, des niveaux de concentration des années futures. Cependant, bien que cette information puisse être intéressante, elle est limitée par le fait qu'elle ne se base uniquement que sur ce qui a été observé dans le passé et ne peut ainsi pas tenir compte d'éventuels futurs changements qui pourraient avoir une incidence sur l'évolution future des niveaux de concentration.

Enfin, une perspective plus ambitieuse serait de mettre en place un réseau national s'appuyant sur des acteurs/relais au niveau régional qui pourraient faire passer des informations au réseau local et faire remonter des informations au niveau national. Ces acteurs régionaux seraient les référents pour les services de santé au travail du réseau et les interlocuteurs privilégiés du niveau national. Chaque personne apporterait son expertise et ses connaissances. L'objectif serait d'évaluer les expositions et d'estimer les risques sanitaires de divers polluants tels que les HAP, les pesticides, les fibres...dans différents secteurs, et de partager les spécificités et les compétences de chaque région. E-HAP pourrait faire partir d'un tel réseau où les collaborations seraient encouragées. Ainsi, les codages et les données anonymées des expositions aux HAP d'E-HAP seraient mis à disposition du réseau et pourraient être enrichis par des données de secteurs encore peu étudiés existants dans d'autres régions, tels les chantiers navals. A l'inverse, notre réseau régional pourrait si nécessaire collecter des données d'exposition aux pesticides par exemple et les coder avec le code développé dans une autre région. Alors que l'intérêt d'un tel réseau est reconnu par l'ensemble des acteurs, la gouvernance et les moyens financiers, techniques et humains sont discutés depuis plusieurs années au niveau national.

### 1.3 Les fonctions d'exposition et la multi-exposition aux HAP

L'approche SGA (article 3) permet de répondre à l'étape 3 de l'ERS des mélanges en apportant des connaissances des multi-expositions professionnelles aux d'HAP et en caractérisant de manière précise la composition chimique des mélanges d'HAP. Cette méthode a l'avantage de créer des groupes homogènes d'exposition fonction de la totalité des constituants des mélanges d'HAP (GFES). Ce résultat est très intéressant car dans la réalité les salariés ne sont jamais exposés à des mono-

expositions mais toujours à des mélanges. Cependant, les résultats obtenus avec cette approche ne sont valables que pour les HAP et sources étudiés sur la période considérée. En effet, du fait de changement des procédés, des produits, de la réglementation ou encore de la mise place de mesures de prévention et de protection, les niveaux ainsi que la composition chimique des mélanges évoluent au cours du temps.

Les groupes de fonctions d'exposition ont été formés à partir des niveaux de concentration de 16 HAP. Trois HAP ajoutés récemment dans E-HAP (le benzo[j]fluoranthène, le benzo[e]pyrène et l'indéno[1,2,3-cd]pyrène) n'ont pas été utilisés pour construire les fonctions d'exposition. Ces HAP étant présent en grande quantité au sein de la phase particulaire, ils pourraient avoir une influence sur la toxicité des mélanges, surtout que deux d'entre eux sont classés cancérigènes par l'Union Européenne. Lorsque suffisamment de données seront disponibles, l'approche SGA pourrait être utilisée en intégrant ces 3 nouveaux HAP afin d'affiner les fonctions d'exposition et avoir une meilleure estimation des risques. Ceci renforce l'intérêt de réaliser de nouvelles campagnes de mesurages et d'étendre E-HAP à d'autres régions françaises.

## 2. Seconde barrière : caractérisation de la composition chimique des mélanges d'HAP

L'approche SGA permet de caractériser précisément la composition chimique des mélanges en déterminant et modélisant les fonctions d'exposition. Ceci permet d'étudier la dynamique au sein des mélanges (réseau de corrélations) et d'identifier des HAP (chimio-marqueurs) caractérisant la multi-exposition atmosphérique associée à chaque groupe d'activité. Leur intérêt repose dans le fait que la mesure de ces marqueurs serait suffisante pour déterminer tous les autres HAP du mélange permettant ainsi aux entreprises (et notamment aux PME) d'avoir des prélèvements moins coûteux et de réduire le travail des laboratoires analytiques. En effet, au lieu d'avoir 16 HAP à mesurer/analyser seulement quelques-uns suffiraient. De plus, les métabolites urinaires de ces marqueurs pourraient représenter des biomarqueurs d'intérêt pour la surveillance biologique des expositions notamment si ces derniers sont bien corrélés au BaP et présents en assez grande quantité pour que ces métabolites soient « facilement » mesurables. Jusqu'à ces dernières années, seul le 1-hydroxypyrene, métabolite du pyrène (composé non cancérigène), était utilisé pour estimer l'exposition aux HAP car les métabolites du BaP -HAP le plus dangereux - étaient difficilement analysables. Or dans notre travail, le pyrène tant sous sa forme gazeuse que particulaire n'est pas apparu comme un bon indicateur, à l'instar du naphthalène et du phénanthrène. En effet, ces 3 composés n'étaient corrélés ni au BaP, ni aux HAP cancérogènes, contrairement au benzo[ghi]pérylène et au benzo[k]fluoranthène.

Le benzo[ghi]pérylène (bien que non cancérogène) et le benzo[k]fluoranthène (qui est classé comme cancérogène possible) semblent être de bons indicateurs des mélanges d'HAP cancérogènes. Le développement analytique du dosage de leurs métabolites urinaires est une piste à explorer pour la surveillance biologique de l'exposition aux HAP. Toutefois, les données sur leur métabolisme sont très limitées, et nécessiterait que des études soient menées sur des animaux et/ou des cellules humaines pour combler ce manque d'information et établir des VTR. De plus, ces deux HAP possèdent plus de quatre cycles et sont donc majoritairement excrétés dans les fèces (surtout le benzo[ghi]pérylène qui possède 6 cycles) ce qui pourraient compliquer la détection de leurs métabolites dans les urines.

L'un des intérêts majeurs de l'approche présentée, outre le fait de lever les barrières sur les connaissances des expositions et la caractérisation précise des mélanges d'HAP, est de permettre d'émettre des conclusions sur le risque encouru par les salariés d'un GFES sans avoir à évaluer chaque unité de travail appartenant au groupe mais également de permettre la comparaison plus facile et

rapide entre unité de travail d'un même groupe de niveaux 1 et 2. Elle permet également d'avoir une meilleure puissance de calcul (effectif par groupe plus grand).

### **3. Vers le franchissement de la troisième barrière : estimation difficile du risque de cancers en fonction des niveaux et de la composition des mélanges d'HAP**

Ce travail met en lumière l'importance d'être le plus précis possible (avoir des GHE) et de recueillir le détail des activités professionnelles du salarié pour que l'estimation du risque soit la plus fiable possible. Il était en effet important de ne pas s'arrêter seulement au premier niveau de description (secteur industriel/source), et de créer des unités de travail, pour ne pas avoir une estimation grossière du risque.

Les travailleurs les plus à risque, lors des mono-expositions et des multi-expositions, étaient ceux exposés aux HAP via des produits dérivés de la houille alors que les moins à risque étaient ceux exposés aux produits dérivés du pétrole. Les risques calculés sont très probablement surestimés car le port d'équipements de protection individuelle (EPI) n'a pas été pris en compte car il existait une grande variabilité de ces EPI d'une entreprise à une autre et car nous ne disposons d'aucune information concernant leur efficacité. Le fait de surestimer les risques n'est pas forcément grave car la surveillance biologique est également réalisée. Toutefois, des équipements de protection collective (EPC), telle que la ventilation, n'étaient présents que seulement dans 36% des cas, principalement dans les industries où les niveaux d'exposition sont élevés.

Une perspective de diminution des risques et donc des expositions est de mettre en place, quand cela est faisable et pertinent, des modifications de produits (matières premières contenant de moins en moins de BaP) et de procédés (diminution des températures), des EPC pour les groupes à risque, et en dernier lieu des EPI. L'efficacité des EPI n'a pas été étudiée dans ce travail mais sera réalisée dans la surveillance biologique.

L'estimation préliminaire des risques (partie 3) est nécessaire et indispensable pour aller à l'étape 4 car avant de s'intéresser au mélange, il est primordial de déterminer ce que nous apprend un HAP seul, et par conséquent d'estimer la part attribuée à chaque HAP individuel étudié. Ici, seuls les risques attribués au BaP et au Naph ont été étudiés, or d'autres HAP possèdent des VTR. Cependant celles-ci ne sont pas issues d'études épidémiologiques mais sont calculées à partir de celle du BaP à l'aide de facteurs d'équivalence dont la validité et le choix sont actuellement très discutés.

Afin d'estimer les risques attribués aux autres HAP individuels du mélange, il serait important d'établir des VTR pour les HAP cancérogènes n'en possédant pas. Alors que les études épidémiologiques ne peuvent être conduites que sur des mélanges (dont la composition chimique est souvent mal connue), seuls les résultats des études sur cellules humaines ou plutôt sur animaux pourraient être utiles pour cet établissement.

Il est important de souligner que les risques calculés dans ce travail ne sont valables qu'à un moment précis et pour une durée d'exposition donnée. Les salariés ne sont en effet pas exposés de la même manière pendant 45 ans compte tenu du fait que les niveaux fluctuent et diminuent au cours du temps comme nous avons pu le voir dans ce travail. De plus, de nos jours, les personnes n'effectuent pas le même travail toute leur vie mais changent plusieurs fois d'activité. Pour avoir l'estimation la plus précise possible, il faudrait connaître le cursus laboris de chaque individu. Le risque « global »

encouru par une personne serait alors une combinaison des risques estimés pour chaque exposition à laquelle elle a été confrontée durant sa vie professionnelle.

Deux approches complémentaires pourraient être utilisées pour accomplir l'étape 4. La première consisterait à utiliser des VTR (ERU, CSF) établies pour des mélanges pour caractériser les risques lors de multi-expositions. Cependant, de telles VTR n'existent pas et leurs créations est une tâche extrêmement ardue compte-tenu de la complexité des mélanges dont la toxicité dépend des proportions des différents constituants, lesquelles sont fonctions des sources d'émission, qui elles-mêmes évoluent au cours du temps.

La deuxième approche consisterait idéalement à utiliser les résultats de l'approche de création des fonctions d'exposition et de l'estimation préliminaire des risques sanitaires des mélanges d'HAP (SGA) comme fondation pour réaliser l'étape 4.

Pour cette seconde approche, l'étape 4 consisterait dans l'idéal à utiliser les fonctions d'exposition pour modéliser le devenir du profil atmosphérique dans l'organisme. Contrairement à l'approche classique, cette estimation ne prendrait pas en compte un seul HAP mais plusieurs. L'étape 4, consisterait à déterminer le profil sortant de l'organisme à partir du profil entrant (fonction d'exposition). Pour cela il est nécessaire de savoir comment les HAP interagissent dans l'organisme et de connaître de nombreux paramètres tels que les temps de métabolisation et d'élimination, ce qui peut s'avérer extrêmement complexe du fait notamment de nombreuses incertitudes et manque de connaissance concernant les effets cocktails, la biodisponibilité des produits, la variabilité intra-espèce (chaque personne est différente), la variabilité inter-espèce (différence de sensibilité entre l'homme et l'animal), l'extrapolation aux faibles doses ou encore l'extrapolation d'exposition inférieures à 2 ans chez l'animal à des expositions d'au moins 40 ans chez l'homme.

Pour réaliser cette étape, il sera d'abord nécessaire d'estimer la dose interne de chaque HAP individuel –à l'aide de modèle PBPK par exemple–, ce qui souligne l'importance de bien faire les travaux sur les HAP individuels. Cependant, ce type de modèle nécessite d'avoir des données animales. Or pour la grande majorité des HAP, les données sont rares. Les études animales vont également tendre à disparaître dans l'avenir. De plus, ces études nécessitent d'avoir à disposition des solutions contenant chaque HAP individuel, ce qui est très rare, et même lorsque c'est le cas, il est très difficile de reproduire les conditions réelles d'exposition (e.g., injection par intraveineuse chez le rat alors que l'homme est exposé par inhalation).

Comme il n'existe pas pour l'heure de formule permettant de prendre en compte le mélange des HAP dans l'organisme, la métabolisation et l'élimination pourraient être modélisées à partir de modèle d'interactions où une matrice de synergie serait construite et utilisée afin de tenir compte des effets qu'ont les HAP les uns sur les autres au sein du mélange. Si dans l'organisme les HAP n'avaient pas d'interactions les uns sur les autres alors les interactions observées au niveau atmosphérique (corrélations) seraient les mêmes au niveau biologique.

Cette étape 4, bien qu'extrêmement difficile voire impossible à mettre en œuvre à l'heure actuelle, pourrait permettre de définir des valeurs limites biologiques d'exposition professionnelle à ne pas dépasser afin de conserver la bonne santé des populations exposées aux HAP. La construction d'indicateurs biologiques pour des expositions aux mélanges d'HAP est un élément clé pour les pouvoirs publics dans l'établissement des valeurs limites d'exposition professionnelle.

Ce travail ne s'est intéressé qu'aux expositions atmosphériques (dose externe). Contrairement à la surveillance biologique, celle-ci ne tient pas compte des autres voies d'absorption (cutanée, digestive), ni des équipements de protection individuelle (masques, gants) ou des facteurs personnels (tabac, alcool, pathologie, patrimoine génétique). La surveillance biologique est donc en relation plus directe

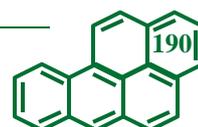
avec les effets toxiques systémiques (dose interne). Ces éléments expliquent qu'en complément du recueil des données d'exposition atmosphérique, notre équipe de recherche a également collectée les données de la surveillance biologique de l'exposition. Comme nous l'avons mentionné précédemment, cette approche est souvent plus facile à mettre en œuvre par le service de santé au travail. Ainsi la base E-HAP contient actuellement les concentrations de métabolites de plusieurs HAP analysées dans près de 8 000 prélèvements urinaires.

Une perspective de ce travail sera de réaliser le même travail pour les données biologiques que ce qui a été accompli pour les prélèvements atmosphériques, en utilisant les approches présentées dans la présente étude. Cela permettra également de pouvoir déterminer l'efficacité des EPI.

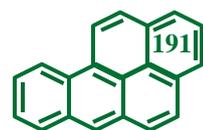
Pour aller encore plus loin, une des perspectives de ce travail serait de développer une approche combinant à la fois des données atmosphériques et biologiques d'exposition avec des modélisations mathématiques (statistique et toxicocinétique). Ceci semble réalisable puisqu'environ la moitié des prélèvements atmosphériques ont été réalisés le même jour que des prélèvements biologiques sur les mêmes salariés. La combinaison des données atmosphériques et biologiques permettrait d'affiner les modèles utilisés pour modéliser le devenir du profil atmosphérique dans l'organisme et d'estimer ainsi plus précisément les risques sanitaires des individus en fonction de différents facteurs (secteur d'activité, produits utilisés, moyens de protection, tabagisme, etc) ; de prioriser les actions de prévention au sein des entreprises et de déterminer l'efficacité des mesures de prévention mises en place dans les différentes situations étudiées ; de fournir aux pouvoirs publics des données quantitatives pour l'établissement des valeurs limites d'exposition professionnelle ; et d'estimer les risques de survenue de cancers liés aux mélanges d'HAP.

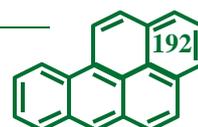
## 4. Enfin...

Ce travail a permis de conduire la démarche d'évaluation des risques sanitaires pour des mélanges d'HAP, en allant de la connaissance des expositions des travailleurs pour une variété d'HAP dans différentes entreprises de plusieurs secteurs industriels à l'estimation de leurs risques sanitaires. In fine, si l'on connaît le secteur d'activité industrielle dans lequel travaille un individu à un instant t, nous sommes en mesure d'estimer son niveau d'exposition aux HAP et le type de mélanges d'HAP auquel il est exposé ainsi que le risque qu'il encoure. Cela devrait permettre aux médecins du travail d'adapter au mieux la surveillance médicale des salariés mais aussi d'améliorer les moyens de prévention et de protection en fonction des risques estimés et pourrait servir à la prévention du développement des maladies.

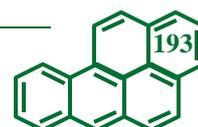


## RÉFÉRENCES

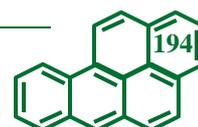




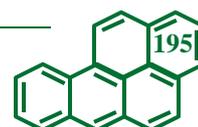
- Abadie MO, Blondeau P.** PANDORA database: A compilation of indoor air pollutant emissions. *HVAC&R Research*. 2011; 17(4): 602-613.
- Abdel-Shafy HI, Mansour MSM.** A review on polycyclic aromatic hydrocarbons: Source, environmental impact, effect on human health and remediation. *Egyptian J Petroleum*. 2016; 25(1): 107-123.
- Achin C.** Mobilité des populations dans la région Grenobloise : Application à l'exposition aux polluants atmosphériques. Rapport de Master 2, Ingénieries pour la Santé et le Médicament, Méthodes de Recherche en Environnement - Santé - Toxicologie - Ecotoxicologie. Grenoble: Université Joseph-Fourier - UFR de Médecine; 2015.
- Achten C, Andersson JT.** Overview of Polycyclic Aromatic Compounds (PAC). *Polycycl Aromat Compd*. 2015; 35(2-4): 177-186.
- AFNOR.** Conseils pour l'évaluation de l'exposition aux agents chimiques aux fins de comparaison avec des valeurs limites et stratégie de mesurage - Atmosphères des lieux de travail. NF EN 689. La Plaine Saint-Denis: AFNOR; 1995. a.
- AFNOR.** Air des lieux de travail - Échantillonnage et analyse des hydrocarbures aromatiques polycycliques. NF X 43-294. La Plaine Saint-Denis: AFNOR; 1995. b.
- Afshar-Mohajer N, Wilson C, Wu CY, Stormer J.** Source apportionment of atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in Palm Beach County, Florida. *J Air Waste Manag Assoc*. 2016; 66(4): 377-386.
- Agarwal T, Khillare PS, Shridhar V, Ray S.** Pattern, sources and toxic potential of PAHs in the agricultural soils of Delhi, India. *J Hazard Mater*. 2009; 163(2-3): 1033-1039.
- Albinet A, Leoz-Garziandia E, Budzinski H, Viilenave E.** Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), nitrated PAHs and oxygenated PAHs in ambient air of the Marseilles area (South of France): concentrations and sources. *Sci Total Environ*. 2007; 384(1-3): 280-292.
- Albuquerque M, Coutinho M, Borrego C.** Long-term monitoring and seasonal analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) measured over a decade in the ambient air of Porto, Portugal. *Sci Total Environ*. 2016; 543(Pt A): 439-448.
- Alshaarawy O, Elbaz HA, Andrew ME.** The association of urinary polycyclic aromatic hydrocarbon biomarkers and cardiovascular disease in the US population. *Environ Int*. 2016; 89-90: 174-178.
- Amarillo AC, Tavera Busso I, Carreras H.** Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in urban environments: health risk assessment by age groups. *Environ Pollut*. 2014; 195: 157-162.
- Andersson JT, Achten C.** Time to Say Goodbye to the 16 EPA PAHs? Toward an Up-to-Date Use of PACs for Environmental Purposes. *Polycycl Aromat Compd*. 2015; 35(2-4): 330-354. a.
- Andersson JT, Achten C.** A Critical Look at the 16 EPA PAHs. *Polycycl Aromat Compd*. 2015; 35(2-4): 143-146. b.
- Andrysik Z, Vondracek J, Marvanova S, Ciganek M, Neca J, Pencikova K, et al.** Activation of the aryl hydrocarbon receptor is the major toxic mode of action of an organic extract of a reference urban dust particulate matter mixture: the role of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Mutat Res*. 2011; 714(1-2): 53-62.
- Angerer J, Mannschreck C, Gundel J.** Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in a graphite-electrode producing plant: biological monitoring of 1-hydroxypyrene and monohydroxylated metabolites of phenanthrene. *Int Arch Occup Environ Health*. 1997; 69(5): 323-331.
- ANSES.** Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Guide d'élaboration de VTR. Rapport d'expertise collective. Février 2010 - Edition scientifique. Seconde édition - mise à jour septembre 2015. Maisons-Alfort: ANSES; 2015.
- Aquilina NJ, Delgado-Saborit JM, Meddings C, Baker S, Harrison RM, Jacob P, et al.** Environmental and biological monitoring of exposures to PAHs and ETS in the general population. *Environ Int*. 2010; 36(7): 763-771.
- Arena VC, Sussman NB, Mazumdar S, Yu S, Macina OT.** The utility of structure-activity relationship (SAR) models for prediction and covariate selection in developmental toxicity: comparative analysis of logistic regression and decision tree models. *SAR QSAR Environ Res*. 2004; 15(1): 1-18.
- Armstrong BG, Hutchinson E, Fletcher T.** Cancer risk following exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs): a meta-analysis. Sudbury (UK): Health and Safety Executive; 2003.
- Armstrong BG, Hutchinson E, Unwin J, Fletcher T.** Lung Cancer Risk after Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: A Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect*. 2004; 112(9): 970-978.
- Assenatto G, Ferri GM, Foà V, Strickland P, Poirier M, Pozzoli L, et al.** Correlation between PAH airborne concentration and PAH-DNA adducts levels in coke-oven workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1993; 65(1 Suppl): S143-145.
- ATSDR.** Toxicological profile for polycyclic aromatic hydrocarbons. Atlanta (USA): ATSDR; 1995.
- ATSDR.** Toxicological profile for naphthalene, 1-methylnaphthalene, and 2-methylnaphthalene. Atlanta (USA): ATSDR; 2005.
- ATSDR.** ATSDR - Toxprofile: Toxicological Profile Information Sheet. Atlanta (USA): ATSDR; 2016. [mis à jour le 2 Mars 2016; cité le 25 juillet 2016]. Disponible: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/index.asp>.



- Ausschuss für Gefahrstoffe.** Committee on Hazardous Substances (AGS). BekGS 910. Exposure-risk relationship for benzo[a]pyrene. Dortmund (Allemagne): Ausschuss für Gefahrstoffe; 2011.
- Bachmann WE, Kennaway EL, Kennaway NM.** The Rapid Production of Tumours by Two New Hydrocarbons. *Yale J Biol Med.* 1938; 11(2): 97-102.
- Baird WM, Hooven LA, Mahadevan B.** Carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts and mechanism of action. *Environ Mol Mutagen.* 2005; 45(2-3): 106-114.
- Balavoine G, Leroy C.** CIMAROUT : Le centre d'information sur les matériaux routiers. *Revue générale des routes et de l'aménagement.* 2012; n° 905: 63-66.
- Barbeau D, Persoons R, Marques M, Herve C, Laffitte-Rigaud G, Maître A.** Relevance of urinary 3-hydroxybenzo(a)pyrene and 1-hydroxypyrene to assess exposure to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbon mixtures in metallurgy workers. *Ann Occup Hyg.* 2014; 58(5): 579-590.
- Barbeau D, Lutier S, Bonneterre V, Persoons R, Marques M, Hervé C, et al.** Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: relations between atmospheric mixtures, urinary metabolites and sampling times. *Int Arch Occup Environ Health.* 2015; 88(8): 1119-1129.
- Barhoumi B, LeMenach K, Devier MH, Ben Ameer W, Etcheber H, Budzinski H, et al.** Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in surface sediments from the Bizerte Lagoon, Tunisia: levels, sources, and toxicological significance. *Environ Monit Assess.* 2014; 186(5): 2653-2669.
- Baudry C, Lavoue J, Sauve JF, Begin D, Senhaji Rhazi M, Perrault G, et al.** Occupational exposure to silica in construction workers: a literature-based exposure database. *J Occup Environ Hyg.* 2013; 10(2): 71-77.
- Bendre M, Sun B, Zhang D, Zhou X, Chang KC, Parameswaran A.** DataSpread: Unifying Databases and Spreadsheets. *Proceedings VLDB Endowment.* 2015; 8(12): 2000-2003.
- Benke G, Sim M, Fritschi L, Aldred G.** A task exposure database for use in the alumina and primary aluminium industry. *Appl Occup Environ Hyg.* 2001; 16(2): 149-153.
- Bernstein MP, Sandford SA, Allamandola LJ, Gillette JS, Clemett SJ, Zare RN.** UV irradiation of polycyclic aromatic hydrocarbons in ices: production of alcohols, quinones, and ethers. *Science.* 1999; 283(5405): 1135-1138.
- Bertrand O, Mondamert L, Grosbois C, Dhivert E, Bourrain X, Labanowski J, et al.** Storage and source of polycyclic aromatic hydrocarbons in sediments downstream of a major coal district in France. *Environ Pollut.* 2015; 207: 329-340.
- Bieniek G, Lusiak A.** Occupational exposure to aromatic hydrocarbons and polycyclic aromatic hydrocarbons at a coke plant. *Ann Occup Hyg.* 2012; 56(7): 796-807.
- Binkova B, Sram RJ.** The genotoxic effect of carcinogenic PAHs, their artificial and environmental mixtures (EOM) on human diploid lung fibroblasts. *Mutat Res.* 2004; 547(1-2): 109-121.
- Bitsch A, Jacobi S, Melber C, Wahnschaffe U, Simetska N, Mangelsdorf I.** REPDOSE: A database on repeated dose toxicity studies of commercial chemicals—A multifunctional tool. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2006; 46(3): 202-210.
- Bjorseth A, Bjorseth O, Fjeldstad PE.** Polycyclic aromatic hydrocarbons in the work atmosphere. I. Determination in an aluminum reduction plant. *Scand J Work Environ Health.* 1978; 4(3): 212-223.
- Boffetta P, Jourenkova N, Gustavsson P.** Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Causes Control.* 1997; 8(3): 444-472.
- Boiano JM, Hull RD.** Development of a National Occupational Exposure Survey and Database associated with NIOSH hazard surveillance initiatives. *Appl Occup Environ Hyg.* 2001; 16(2): 128-134.
- Bonneterre V, Bicout DJ, Larabi L, Bernardet C, Maitre A, Tubert-Bitter P, et al.** Detection of emerging diseases in occupational health: usefulness and limitations of the application of pharmacosurveillance methods to the database of the French National Occupational Disease Surveillance and Prevention network (RNV3P). *Occup Environ Med.* 2008; 65(1): 32-37.
- Bonneterre V, Faisandier L, Bicout D, Bernardet C, Piollat J, Ameille J, et al.** Programmed health surveillance and detection of emerging diseases in occupational health: contribution of the French national occupational disease surveillance and prevention network (RNV3P). *Occup Environ Med.* 2010; 67(3): 178-186.
- Bonvallot N, Dor F.** Valeurs toxicologiques de référence : méthodes d'élaboration. Saint-Maurice: InVS; 2002.
- Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C.** Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons, and respiratory and urinary tract cancers: a quantitative review to 2005. *Ann Oncol.* 2007; 18(3): 431-446.
- Bostrom CE, Gerde P, Hanberg A, Jernstrom B, Johansson C, Kyrklund T, et al.** Cancer risk assessment, indicators, and guidelines for polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air. *Environ Health Perspect.* 2002; 110 Suppl 3: 451-488.
- Brandorff NP, Flyvholm MA, Beck ID, Skov T, Bach E.** National survey on the use of chemicals in the working environment: estimated exposure events. *Occup Environ Med.* 1995; 52(7): 454-463.
- Brandt HC, Watson WP.** Monitoring human occupational and environmental exposures to polycyclic aromatic compounds. *Ann Occup Hyg.* 2003; 47(5): 349-378.

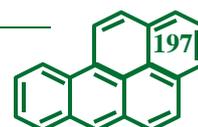


- Breuer D.** Analytical performance issues. GESTIS database: international limit values for chemical agents -- A readily accessible source of occupational exposure limits (OELs). *J Occup Environ Hyg.* 2010; 7(7): D37-42.
- Breuer D, Hahn JU, Hober D, Emmel C, Musanke U, Ruhl R, et al.** Air sampling and determination of vapours and aerosols of bitumen and polycyclic aromatic hydrocarbons in the Human Bitumen Study. *Arch Toxicol.* 2011; 85 Suppl 1: S11-20.
- Brink LA, Talbott EO, Marsh GM, Sharma R, Benson S, Wu WC, et al.** Revisiting Nonresidential Environmental Exposures and Childhood Lead Poisoning in the US: Findings from Kansas, 2000-2005. *J Environ Public Health.* 2016; 2016: 8791686.
- Brooke D, Cowley S, Else D, Leggett S.** International review of surveillance and control of workplace exposures: NOHSAC technical report 5. Wellington (New Zealand): NOSHAC; 2006.
- Brown AS, Brown RJ.** Correlations in polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) concentrations in UK ambient air and implications for source apportionment. *J Environ Monit.* 2012; 14(8): 2072-2082.
- Brown AS, Brown RJ, Coleman PJ, Conolly C, Sweetman AJ, Jones KC, et al.** Twenty years of measurement of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in UK ambient air by nationwide air quality networks. *Environ Sci Process Impacts.* 2013; 15(6): 1199-1215.
- Brown JA.** An internet database for the classification and dissemination of information about hazardous chemicals and occupational diseases. *Am J Ind Med.* 2008; 51(6): 428-435.
- Buchet JP, Gennart JP, Mercado-Calderon F, Delavignette JP, Cupers L, Lauwerys R.** Evaluation of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in a coke production and a graphite electrode manufacturing plant: assessment of urinary excretion of 1-hydroxypyrene as a biological indicator of exposure. *Br J Ind Med.* 1992; 49(11): 761-768.
- 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.
- Burns DK, Beaumont PL.** The HSE National Exposure Database--(NEDB). *Ann Occup Hyg.* 1989; 33(1): 1-14.
- Burstyn I, Teschke K, Kennedy SM.** Exposure levels and determinants of inhalable dust exposure in bakeries. *Ann Occup Hyg.* 1997; 41(6): 609-624.
- 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, Kromhout H, Cruise PJ, Brennan P.** Designing an international industrial hygiene database of exposures among workers in the asphalt industry. *Ann Occup Hyg.* 2000; 44(1): 57-66. a.
- Burstyn I, Kromhout H, Kauppinen T, Heikkila P, Boffetta P.** Statistical modelling of the determinants of historical exposure to bitumen and polycyclic aromatic hydrocarbons among paving workers. *Ann Occup Hyg.* 2000; 44(1): 43-56. b.
- Burstyn I, Randem B, Lien JE, Langard S, Kromhout H.** Bitumen, polycyclic aromatic hydrocarbons and vehicle exhaust: exposure levels and controls among Norwegian asphalt workers. *Ann Occup Hyg.* 2002; 46(1): 79-87.
- Caldwell DJ, Armstrong TW, Barone NJ, Suder JA, Evans MJ.** Hydrocarbon solvent exposure data: compilation and analysis of the literature. *AIHAJ.* 2000; 61(6): 881-894.
- Caldwell DJ, Armstrong TW, Barone NJ, Suder JA, Evans MJ.** Lessons learned while compiling a quantitative exposure database from the published literature. *Appl Occup Environ Hyg.* 2001; 16(2): 174-177.
- Callén MS, Iturmendi A, Lopez JM.** Source apportionment of atmospheric PM<sub>2.5</sub>-bound polycyclic aromatic hydrocarbons by a PMF receptor model. Assessment of potential risk for human health. *Environ Pollut.* 2014; 195: 167-177.
- Callén MS, de la Cruz MT, López JM, Mastral AM.** PAH in airborne particulate matter. Carcinogenic character of PM<sub>10</sub> samples and assessment of the energy generation impact. *Fuel Processing Technology.* 2011; 92(2): 176-182.
- Campo L, Vimercati L, Carrus A, Bisceglia L, Pesatori AC, Bertazzi PA, et al.** Environmental and biological monitoring of PAHs exposure in coke-oven workers at the Taranto plant compared to two groups from the general population of Apulia, Italy. *Med Lav.* 2012; 103(5): 347-360.
- CAREX Canada.** 2009/2010 Progress Report. Burnaby (Canada): CAREX Canada; 2010.
- Carey RN, Driscoll TR, Peters S, Glass DC, Reid A, Benke G, et al.** Estimated prevalence of exposure to occupational carcinogens in Australia (2011-2012). *Occup Environ Med.* 2014; 71(1): 55-62.
- Cattaneo A, Fermo P, Urso P, Perrone MG, Piazzalunga A, Tarlassi J, et al.** Particulate-bound polycyclic aromatic hydrocarbon sources and determinants in residential homes. *Environ Pollut.* 2016; 218: 16-25.
- Chen HL, Yang CH, Lin MH.** Removal efficiency of vapour/particulate phase PAHs by using alternative protective respirators in PAHs exposure workers. *J Hazard Mater.* 2012; 219-220: 190-195.
- Chen MR, Tsai PJ, Wang YF.** Assessing inhalatory and dermal exposures and their resultant health-risks for workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) contained in oil mists in a fastener manufacturing industry. *Environ Int.* 2008; 34(7): 971-975.



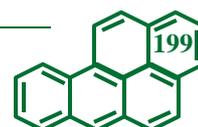
- Chen SC, Liao CM.** Health risk assessment on human exposed to environmental polycyclic aromatic hydrocarbons pollution sources. *Sci Total Environ.* 2006; 366(1): 112-123.
- Chen YC, Ramachandran G, Alexander BH, Mandel JH.** Retrospective exposure assessment in a chemical research and development facility. *Environ Int.* 2012; 39(1): 111-121.
- Cherrie JW, Sewell C, Ritchie P, McIntosh C, Tickner J, Llewellyn D.** Retrospective collection of exposure data from industry: results from a feasibility study in the United Kingdom. *Appl Occup Environ Hyg.* 2001; 16(2): 144-148.
- Cherrie JW.** The beginning of the science underpinning occupational hygiene. *Ann Occup Hyg.* 2003; 47(3): 179-185.
- Cherrie JW, Van Tongeren M, Semple S.** Exposure to occupational carcinogens in Great Britain. *Ann Occup Hyg.* 2007; 51(8): 653-664.
- Chiffre A, Degiorgi F, Morin-Crini N, Bolard A, Chanez E, Badot PM.** PAH occurrence in chalk river systems from the Jura region (France). Pertinence of suspended particulate matter and sediment as matrices for river quality monitoring. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2015; 22(22): 17486-17498.
- Chung DA, Yang RR, Verma DK, Luo J.** Retrospective Exposure Assessment for Occupational Disease of an Individual Worker Using an Exposure Database and Trend Analysis. *J Occup Environ Hyg.* 2015; 12(12): 855-865.
- Ciarrocca M, Rosati MV, Tomei F, Capozzella A, Andreozzi G, Tomei G, et al.** Is urinary 1-hydroxypyrene a valid biomarker for exposure to air pollution in outdoor workers? A meta-analysis. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2014; 24(1): 17-26.
- Cincinelli A, Bubba MD, Martellini T, Gambaro A, Lepri L.** Gas-particle concentration and distribution of n-alkanes and polycyclic aromatic hydrocarbons in the atmosphere of Prato (Italy). *Chemosphere.* 2007; 68(3): 472-478.
- CIRC/IARC.** Some Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Some Related Exposures. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 92. Geneva (Suisse): WHO Press; 2010.
- CIRC.** Communiqué de presse n° 221. 17 octobre 2013. La pollution atmosphérique une des premières causes environnementales de décès par cancer, selon le CIRC. Lyon: CIRC; 2013.
- CIRC/IARC.** Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1-109. List of classifications by alphabetical order. Lyon: CIRC; 2015. [mis à jour le 26 octobre 2015; cité le 10 novembre 2015].
- Cirillo T, Arnese A, Del Prete E, Del Prete U, Cocchieri RA.** Evaluation of airborne respirable particulate matter and polycyclic aromatic hydrocarbon exposure of asphalt workers. *It J Pub Health.* 2007; 4(4): 278-284.
- Clapp RW, Jacobs MM, Loechler EL.** Environmental and occupational causes of cancer: new evidence 2005-2007. *Rev Environ Health.* 2008; 23(1): 1-37.
- Clement N, Muresan B, Hedde M, Francois D.** PAH dynamics in roadside environments: Influence on the consistency of diagnostic ratio values and ecosystem contamination assessments. *Sci Total Environ.* 2015; 538: 997-1009.
- Clerc F, Vincent R.** Assessment of occupational exposure to chemicals by air sampling for comparison with limit values: the influence of sampling strategy. *Ann Occup Hyg.* 2014; 58(4): 437-449.
- Clerc F, Bertrand N, Vincent R.** TEXAS: a Tool for EXposure ASsessment-Statistical models for estimating occupational exposure to chemical agents. *Ann Occup Hyg.* 2015; 59(3): 277-291.
- Collins JF, Brown JP, Alexeeff GV, Salmon AG.** Potency equivalency factors for some polycyclic aromatic hydrocarbons and polycyclic aromatic hydrocarbon derivatives. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1998; 28(1): 45-54.
- Comiskey D, Api AM, Barratt C, Daly EJ, Ellis G, McNamara C, et al.** Novel database for exposure to fragrance ingredients in cosmetics and personal care products. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2015; 72(3): 660-672.
- Conwell JL, Jr., Creek KL, Pozzi AR, Whyte HM.** Development of a paperless, Y2K compliant exposure tracking database at Los Alamos National Laboratory. *Appl Occup Environ Hyg.* 2001; 16(2): 271-277.
- Cotruvo JA.** Drinking water standards and risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1988; 8(3): 288-299.
- Courter LA, Luch A, Musafia-Jeknic T, Arlt VM, Fischer K, Bildfell R, et al.** The influence of diesel exhaust on polycyclic aromatic hydrocarbon-induced DNA damage, gene expression, and tumor initiation in Sencar mice in vivo. *Cancer Lett.* 2008; 265: 135-147.
- Creely KS, Cowie H, Van Tongeren M, Kromhout H, Tickner J, Cherrie JW.** Trends in inhalation exposure--a review of the data in the published scientific literature. *Ann Occup Hyg.* 2007; 51(8): 665-678.
- Csardi G and Nepusz T.** The igraph software package for complex network research. *InterJournal.* 2006; *Complex Systems:* 1695. [cité le 10 mars 2016]. Disponible: <http://igraph.org>.
- Da Rocha GO, Lopes WA, de Paula Pereira PA, de Castro Vasconcellos P, Oliveira FS, Carvalho LS, et al.** Quantification and source identification of atmospheric particulate polycyclic aromatic hydrocarbons and their dry deposition fluxes at three sites in Salvador Basin, Brazil, impacted by mobile and stationary sources. *J Braz Chem Soc.* 2009; 9(4): 680-692.

- Dassault Systèmes Biova.** Comprehensive guide. Registry of toxic effects of chemical substances. Pleasant Hill: Dassault Systèmes Biova; 2016.
- De Vocht F, Straif K, Szeszenia-Dabrowska N, Hagmar L, Sorahan T, Burstyn I, et al.** A database of exposures in the rubber manufacturing industry: design and quality control. *Ann Occup Hyg.* 2005; 49(8): 691-701.
- DECOS [Health Council of the Netherlands, Dutch Committee on Occupational Standards].** Benzo[a]pyrene and PAH from coal-derived sources. Health-based calculated occupational cancer risk values of benzo[a]pyrene and unsubstituted non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons from coal-derived sources. No. 2006/01 OSH. The Hague (NL): DECOS; 2006.
- Décret n° 2001-97 du 1<sup>er</sup> février 2001** établissant les règles particulières de prévention des risques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction et modifiant le code du travail (deuxième partie : Décrets en Conseil d'État). *Journal officiel*: 3 février 2001.
- Décret n° 2009-1570 du 15 décembre 2009** relatif au contrôle du risque chimique sur les lieux de travail. *Journal officiel*: 17 décembre 2009.
- Delhomme O, Millet M.** Characterization of particulate polycyclic aromatic hydrocarbons in the East of France urban areas. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2012; 19(5): 1791-1799.
- Dell'Omo M, Muzi G, Marchionna G, Latini L, Carrieri P, Paolemili P, et al.** Preventive measures reduce exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons at a graphite electrode plant. *Occup Environ Med.* 1998; 55(6): 401-406.
- Dement JM, Pompeii LA, Ostbye T, Epling C, Lipscomb HJ, James T, et al.** An integrated comprehensive occupational surveillance system for health care workers. *Am J Ind Med.* 2004; 45(6): 528-538.
- Den Hond E, Govarts E, Willems H, Smolders R, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, et al.** First steps toward harmonized human biomonitoring in Europe: demonstration project to perform human biomonitoring on a European scale. *Environ Health Perspect.* 2015; 123(3): 255-263.
- Deygout F, Carre D, Auburtin G, Lombardi B.** Personal exposure to PAHs in the refinery during truck loading of bitumen. *J Occup Environ Hyg.* 2011; 8(10): D97-D100.
- Deygout F, Southern M.** Assessment of personal inhalation exposure to bitumen fume. Development of a recommendation for inhalation exposure metric and a monitoring strategy. In: 5th Eurasphalt & Eurobitume Congress, 13-15th June 2012, Istanbul. P5EE-305. 13 pages.
- Dick FD, Semple SE, van Tongeren M, Miller BG, Ritchie P, Sherriff D, et al.** Development of a Task-Exposure Matrix (TEM) for Pesticide Use (TEMPEST). *Ann Occup Hyg.* 2010; 54(4): 443-452.
- Dickhut RM, Canuel EA, Gustafson KE, Liu K, Arzayus KM, Walker SE, et al.** Automotive sources of carcinogenic PAHs associated with particulate matter in the Chesapeake bay region. *Environ Sci Technol.* 2000; 34(21): 4635-4640.
- Directive 2004/107/CE du Parlement Européen et du Conseil** du 15 décembre 2004 concernant l'arsenic, le cadmium, le mercure, le nickel et les hydrocarbures aromatiques polycycliques dans l'air ambiant. *Journal officiel*: 26 janvier 2005.
- Doornaert B, Pichard A, Gillet C.** Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAPs). Evaluation de la relation dose-réponse pour des effets cancérigènes : Approche substance par substance (facteurs d'équivalence toxique – FET) et approche par mélanges. Evaluation de la relation dose-réponse pour des effets non cancérigènes : Valeurs Toxicologiques de Référence (VTR). Rapport final. Verneuil-en-Halatte: INERIS; 2003.
- Driscoll TR, Carey RN, Peters S, Glass DC, Benke G, Reid A, et al.** The Australian Work Exposures Study: Prevalence of Occupational Exposure to Formaldehyde. *Ann Occup Hyg.* 2016; 60(1): 132-138.
- Durant JL, Busby WF, Jr., Lafleur AL, Penman BW, Crespi CL.** Human cell mutagenicity of oxygenated, nitrated and unsubstituted polycyclic aromatic hydrocarbons associated with urban aerosols. *Mutat Res.* 1996; 371(3-4): 123-157.
- Dvorská A, Komprdová K, Lammel G, Klánová J, Plachá H.** Polycyclic aromatic hydrocarbons in background air in central Europe - Seasonal levels and limitations for source apportionment. *Atmos Environ.* 2012; 46: 147-154.
- ECHA.** Chapter R.19: Uncertainty analysis. In: ECHA. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Guidance for the implementation of REACH. Helsinki: ECHA; 2012. p. 1-36.
- ECHA.** REACH 2018. Helsinki: ECHA; 2015. [mis à jour le 01 juin 2015; cité le 20 octobre 2015].
- ECHA.** Évaluation des substances - plan d'action continu communautaire. Helsinki: ECHA; 2016. [mis à jour le 22 mars 2016; cité le 25 mars 2016].
- EEA.** Datasets. Copenhagen: EEA; 2016. [mis à jour le 22 avril 2016; cité le 09 mai 2016]. Disponible: [http://www.eea.europa.eu/data-and-maps/data#c5=all&c9=all&b\\_start=0&c11=climate](http://www.eea.europa.eu/data-and-maps/data#c5=all&c9=all&b_start=0&c11=climate).
- Ehrenfreund P, Rasmussen S, Cleaves J, Chen L.** Experimentally Tracing the Key Steps in the Origin of Life: The Aromatic World. *Astrobiology.* 2006; 6(3): 490-520.

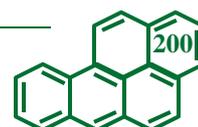


- El Yamani M, Brunet D, Binet S, Bisson M, Diers B, Falcy M, et al.** Principes de construction des valeurs limites d'exposition professionnelle françaises et comparaison avec la méthodologie adoptée au niveau européen. Dossier médico-technique TC 133. Documents pour le Médecin du Travail. 2010; 124: 399-412.
- Elliott LJ.** Validation of two qualitative occupational exposure assessment models for particulates and vapors [dissertation]. Birmingham (US): University of Alabama; 2008.
- Falcone U, Gilardi L, Santoro S, Oreggia M, Marighella M, Coffano ME.** MATline, a job-exposure matrix for the prevision of exposure to carcinogens: new functions and potential applications. *Epidemiol Prev.* 2013; 37(1): 60-66.
- Fang MD, Hsieh PC, Ko FC, Baker JE, Lee CL.** Sources and distribution of polycyclic aromatic hydrocarbons in the sediments of Kaoping River and submarine canyon system, Taiwan. *Mar Pollut Bull.* 2007; 54(8): 1179-1189.
- Farzan SF, Chen Y, Trachtman H, Trasande L.** Urinary polycyclic aromatic hydrocarbons and measures of oxidative stress, inflammation and renal function in adolescents: NHANES 2003-2008. *Environ Res.* 2015; 144(Pt A): 149-157.
- Fayerweather WE, Trumbore DC, Johnson KA, Niebo RW, Maxim LD.** Quantitative exposure matrix for asphalt fume, total particulate matter, and respirable crystalline silica among roofing and asphalt manufacturing workers. *Inhal Toxicol.* 2011; 23(11): 668-679.
- Ferreira M, Jr., Buchet JP, Burrion JB, Moro J, Cupers L, Delavignette JP, et al.** Determinants of urinary thioethers, D-glucaric acid and mutagenicity after exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons assessed by air monitoring and measurement of 1-hydroxypyrene in urine: a cross-sectional study in workers of coke and graphite-electrode-producing plants. *Int Arch Occup Environ Health.* 1994; 65(5): 329-338.
- Fevotte J, Dananche B, Delabre L, Ducamp S, Garras L, Houot M, et al.** Matgene: a program to develop job-exposure matrices in the general population in France. *Ann Occup Hyg.* 2011; 55(8): 865-878.
- Fjodorova N, Vracko M, Novic M, Roncaglioni A, Benfenati E.** New public QSAR model for carcinogenicity. *Chem Cent J.* 2010; 4 Suppl 1: S3.
- Fleiss JL, Cohen J.** The equivalence of weighted kappa and the intraclass correlation coefficient as measures of reliability. *Educational And Psychological Measurement.* 1973; 33: 613-619.
- Flesher JW, Lehner AF.** Structure, function and carcinogenicity of metabolites of methylated and non-methylated polycyclic aromatic hydrocarbons: a comprehensive review. *Toxicol Mech Methods.* 2016: 1-29.
- Formisano JA, Jr., Still K, Alexander W, Lippmann M.** Application of statistical models for secondary data usage of the US Navy's Occupational Exposure Database (NOED). *Appl Occup Environ Hyg.* 2001; 16(2): 201-209.
- Forster K, Preuss R, Rossbach B, Bruning T, Angerer J, Simon P.** 3-Hydroxybenzo[a]pyrene in the urine of workers with occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in different industries. *Occup Environ Med.* 2008; 65(4): 224-229.
- Gabb HA, Blake C.** An Informatics Approach to Evaluating Combined Chemical Exposures from Consumer Products: A Case Study of Asthma-Associated and Potential Endocrine Disruptors. *Environ Health Perspect.* 2016; 124(8): 1155-1165.
- Gabriel S.** The BG measurement system for hazardous substances (BGMG) and the exposure database of hazardous substances (MEGA). *Int J Occup Saf Ergon.* 2006; 12(1): 101-104.
- Gabriel S, Koppisch D, Range D.** The MGU – a monitoring system for the collection and documentation of valid workplace exposure data. *Gefahrst Reinhalt L.* 2010; 70: 43-49.
- Gao P, Liu S, Feng Y, Lin N, Lu B, Zhang Z, et al.** Concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons in resuspendable fraction of settled bus dust and its implications for human exposure. *Environ Pollut.* 2015; 198: 1-7.
- Garcia AM, Gonzalez-Galarzo MC, Kauppinen T, Delclos GL, Benavides FG.** A job-exposure matrix for research and surveillance of occupational health and safety in Spanish workers: *MatEmEsp.* *Am J Ind Med.* 2013; 56(10): 1226-1238.
- Garcia L.** Réflexion sur le codage des expositions professionnelles : cas de la base Exporisq-HAP. Rapport de Master 2, Ingénieries pour la Santé et le Médicament, Méthodes de Recherche en Environnement - Santé - Toxicologie - Ecotoxicologie. Grenoble: Université Grenoble-Alpes - UFR de Médecine; 2016.
- Geiss O, Giannopoulos G, Tirendi S, Barrero-Moreno J, Larsen B.** The AIRMEX study - VOC measurements in public buildings and schools/kindergartens in eleven European cities: Statistical analysis of the data. *Atmos Environ.* 2011; 45(22): 3676–3684.
- Georgopoulos PG, Lioy PJ.** From a theoretical framework of human exposure and dose assessment to computational system implementation: the Modeling ENvironment for TOtal Risk Studies (MENTOR). *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2006; 9(6): 457-483. a.
- Georgopoulos PG, Wang SW, Georgopoulos IG, Yonone-Lioy MJ, Lioy PJ.** Assessment of human exposure to copper: a case study using the NHEXAS database. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2006; 16(5): 397-409. b.

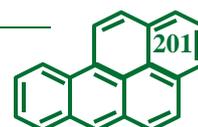
- Gerner I, Spielmann H, Hoefler T, Liebsch M, Herzler M.** Regulatory use of (Q)SARs in toxicological hazard assessment strategies. *SAR QSAR Environ Res.* 2004; 15(5-6): 359-366.
- Gilardi L, Falcone U, Santoro S, Coffano E.** MATline: a job-exposure matrix for carcinogenic chemicals. *Ann Ist Super Sanita.* 2008; 44(1): 43-47.
- Goldsmith MR, Grulke CM, Brooks RD, Transue TR, Tan YM, Frame A, et al.** Development of a consumer product ingredient database for chemical exposure screening and prioritization. *Food Chem Toxicol.* 2014; 65: 269-279.
- Gomez MR.** A proposal to develop a national occupational exposure databank. *Appl Occup Environ Hyg.* 1993; 8(9): 768-774.
- Gorman Ng M, Semple S, Cherrie JW, Christopher Y, Northage C, Tielemans E, et al.** The Relationship Between Inadvertent Ingestion and Dermal Exposure Pathways: A New Integrated Conceptual Model and a Database of Dermal and Oral Transfer Efficiencies. *Ann Occup Hyg.* 2012; 56(9): 1000-1012.
- Gorman Ng M, Milon A, Vernez D, Lavoué J.** A Web-based Tool to Aid the Identification of Chemicals Potentially Posing a Health Risk through Percutaneous Exposure. *Ann Occup Hyg.* 2016; 60(3): 276-289.
- Graf C, Katsoyiannis A, Jones KC, Sweetman AJ.** The TOMPs ambient air monitoring network - Continuous data on UK air quality for over 20 years. *Environ Pollut.* 2016; S0269-7491(16)30033-1.
- Gromiec J, Krajewski J, Baranski B.** Occupational exposure to oil mist resulting from the use of cutting fluids. *Med Pr.* 1981; 32(5): 359-363.
- Guerreiro CB, Horalek J, de Leeuw F, Couvidat F.** Benzo(a)pyrene in Europe: Ambient air concentrations, population exposure and health effects. *Environ Pollut.* 2016; 214: 657-667.
- Gundel J, Schaller KH, Angerer J.** Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in a fireproof stone producing plant: biological monitoring of 1-hydroxypyrene, 1-, 2-, 3- and 4-hydroxyphenanthrene, 3-hydroxybenzo(a)anthracene and 3-hydroxybenzo(a)pyrene. *Int Arch Occup Environ Health.* 2000; 73(4): 270-274.
- Guseva Canu I, Faust S, Canioni P, Collomb P, Samson E, Laurier D.** Attitude towards personal protective equipment in the French nuclear fuel industry. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2013; 64(2): 99-107. a.
- Guseva Canu I, Faust S, Knieczak E, Carles M, Samson E, Laurier D.** Estimating historic exposures at the European Gaseous Diffusion plants. *Int J Hyg Environ Health.* 2013; 216(4): 499-507. b.
- Gwet KL.** Computing inter-rater reliability and its variance in the presence of high agreement. *Br J Math Stat Psychol.* 2008; 61(Pt 1): 29-48.
- Hall AL, Peters CE, Demers PA, Davies HW.** Exposed! Or not? The diminishing record of workplace exposure in Canada. *Can J Public Health.* 2014; 105(3): 214-217.
- Hamidi EN, Hajeb P, Selamat J, Abdull Razis AF.** Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) and their Bioaccessibility in Meat: a Tool for Assessing Human Cancer Risk. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17(1): 15-23.
- Hanedar A, Alp K, Kaynak B, Baek J, Avsar E, Odman MT.** Concentrations and sources of PAHs at three stations in Istanbul, Turkey. *Atmos Res.* 2011; 99(3-4): 391-399.
- Hanedar A, Alp K, Kaynak B, Avsar E.** Toxicity evaluation and source apportionment of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) at three stations in Istanbul, Turkey. *Sci Total Environ.* 2014; 488-489: 437-446.
- Hanninen OO, Alm S, Katsouyanni K, Kunzli N, Maroni M, Nieuwenhuijsen MJ, et al.** The EXPOLIS study: implications for exposure research and environmental policy in Europe. *J Expo Anal Environ Epidemiol.* 2004; 14(6): 440-456.
- Hansen AM, Poulsen OM, Christensen JM.** Correlation of levels of volatile versus carcinogenic particulate polycyclic aromatic hydrocarbons in air samples from smokehouses. *Int Arch Occup Environ Health.* 1991; 63(4): 247-252.
- Hansen AM, Omland O, Poulsen OM, Sherson D, Sigsgaard T, Christensen JM, et al.** Correlation between work process-related exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and urinary levels of alpha-naphthol, beta-naphthylamine and 1-hydroxypyrene in iron foundry workers. *Int Arch Occup Environ Health.* 1994; 65(6): 385-394.
- Hansen AM, Mathiesen L, Pedersen M, Knudsen LE.** Urinary 1-hydroxypyrene (1-HP) in environmental and occupational studies--a review. *Int J Hyg Environ Health.* 2008; 211(5-6): 471-503.
- Hansen J, Schneider T, Olsen JH, Laursen B.** Availability of data on humans potentially exposed to suspected carcinogens in the Danish working environment. *Pharmacol Toxicol.* 1993; 72 Suppl 1: 77-85.
- Hatjian B, Edwards J, Williams F, Harrison J, Blain P.** Risk assessment of occupational exposure to bitumen fumes in the road paving and roofing industries. *J Occup Health Safety.* 1997; 13(1): 65-78.
- Healy J, Bradley SD, Northage C, Scobbie E.** Inhalation exposure in secondary aluminium smelting. *Ann Occup Hyg.* 2001; 45(3): 217-225.
- Heikkila P, Luotamo M, Pyy L, Riihimaki V.** Urinary 1-naphthol and 1-pyrenol as indicators of exposure to coal tar products. *Int Arch Occup Environ Health.* 1995; 67(3): 211-217.



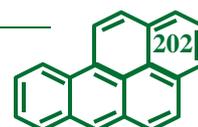
- Heikkila P, Riala R, Hameila M, Nykyri E, Pfaffli P.** Occupational exposure to bitumen during road paving. *AIHA J.* 2002; 63(2): 156-165.
- Hermann M.** Synergistic effects of individual polycyclic aromatic hydrocarbons on the mutagenicity of their mixtures. *Mutat Res.* 1981; 90(4): 399-409.
- Héry M, Lafontaine M, Kauffer E, Taiclet A, Hubert G, Attenont H, et al.** Ferro-alliages. Evaluation des expositions chimiques lors de la fabrication. *Cahiers de notes documentaires.* 1991; 142: 55-62.
- Hewett P.** Chapter 15: Industrial hygiene exposure assessment - data collection and management. In: Alaimo RJ, editor. *Handbook of Chemical Health and Safety.* San Diego (USA): American Chemical Society; 2001. p. 1-22.
- Hewett P.** Equations for calculating exposure management objectives. Technical Report 05-02. Morgantown (US): Exposure Assessment Solutions, Inc.; 2005.
- Hewett P.** Chapter 16: Industrial hygiene exposure assessment - data analysis and interpretation. In: Alaimo RJ, editor. *Handbook of Chemical Health and Safety.* San Diego (USA): American Chemical Society; 2007. p. 1-32. a.
- Hewett P, Ganser GH.** A comparison of several methods for analyzing censored data. *Ann Occup Hyg.* 2007; 51(7): 611-632. b.
- Hirabayashi S, Nowak DJ.** Comprehensive national database of tree effects on air quality and human health in the United States. *Environ Pollut.* 2016; 215: 48-57.
- Hon CY, Peters CE, Jardine KJ, Arrandale VH.** Historical occupational isocyanate exposure levels in two Canadian provinces. *J Occup Environ Hyg.* 2016; July 28: 0.
- Hopke PK.** A Review of Receptor Modeling Methods for Source Apportionment. *J Air Waste Manag Assoc.* 2016; 66(3): 237-259.
- Hornung R, Reed LD.** Estimation of average concentration in the presence of nondetectable values. *Appl Occup Environ Hyg.* 1990; 5: 46-51.
- Hoseini M, Yunesian M, Nabizadeh R, Yaghmaeian K, Ahmadkhaniha R, Rastkari N, et al.** Characterization and risk assessment of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in urban atmospheric Particulate of Tehran, Iran. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2016; 23(2): 1820-1832.
- Hsu HI, Lin MY, Chen YC, Chen WY, Yoon C, Chen MR, et al.** An integrated approach to assess exposure and health-risk from polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in a fastener manufacturing industry. *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 11(9): 9578-9594.
- Hu Y, Bai Z, Zhang L, Wang X, Zhang L, Yu Q, et al.** Health risk assessment for traffic policemen exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in Tianjin, China. *Sci Total Environ.* 2007; 382(2-3): 240-250.
- Huang HF, Xing XL, Zhang ZZ, Qi SH, Yang D, Yuen DA, et al.** Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in multimedia environment of Heshan coal district, Guangxi: distribution, source diagnosis and health risk assessment. *Environ Geochem Health.* 2016; 38(5): 1169-1181.
- Huang W, Smith TJ, Ngo L, Wang T, Chen H, Wu F, et al.** Characterizing and biological monitoring of polycyclic aromatic hydrocarbons in exposures to diesel exhaust. *Environ Sci Technol.* 2007; 41(8): 2711-2716.
- Hunter PR, Fewtrell L.** *Water Quality: Guidelines, Standards and Health.* London (UK): IWA-WHO; 2001.
- 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): 201-206.
- Ianysheva N, Balenko NV.** [On experimental lung cancer caused by the introduction of various doses of 1, 2, 5, 6-dibenzanthracene.] *Gig Sanit.* 1966; 31(7): 12-15. En russe. Résumé en anglais.
- Ifegwu C, Osunjaye K, Fashogbon F, Oke K, Adeniyi A, Anyakora C.** Urinary 1-hydroxypyrene as a biomarker to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbon exposure. *Biomark Cancer.* 2012; 4: 7-17.
- Ifegwu OC, Anyakora C.** Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: Part I. Exposure. *Adv Clin Chem.* 2015; 72: 277-304.
- Ignacio JS, Bullock WH.** *A Strategy for Assessing and Managing Occupational Exposures.* 3rd ed. Fairfax (USA): AIHA; 2006.
- INERIS.** Evaluation des risques sanitaires dans les études d'impact des ICPE – Substances Chimiques. Verneuil-en-Halatte: INERIS; 2003.
- INRS.** Stratégie d'évaluation de l'exposition et comparaison aux valeurs limites. MétroPol A1/V01. Paris: INRS; 2005.
- INRS.** Aide au diagnostic. Dépassement/non-dépassement de la VLEP dans l'évaluation de l'exposition professionnelle. MétroPol A3/V02. Paris: INRS; 2008.
- INRS.** Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. Aide-mémoire technique. ED 984. Paris: INRS; 2012.
- InVS, ARS, Direction générale de la santé.** Furetox : Faciliter l'Usage des REssources TOXicologiques. Saint-Maurice: InVS; 2016. [mis à jour le 21 mars 2013; cité le 25 juillet 2016].



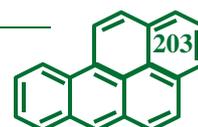
- Irvine GM, Blais JM, Doyle JR, Kimpe LE, White PA.** Cancer risk to First Nations' people from exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons near in-situ bitumen extraction in Cold Lake, Alberta. *Environ Health*. 2014; 13(1): 7.
- Jang E, Alam MS, Harrison RM.** Source apportionment of polycyclic aromatic hydrocarbons in urban air using positive matrix factorization and spatial distribution analysis. *Atmos Environ*. 2013; 79: 271-285.
- Jarvis IW, Dreij K, Mattsson A, Jernstrom B, Stenius U.** Interactions between polycyclic aromatic hydrocarbons in complex mixtures and implications for cancer risk assessment. *Toxicology*. 2014; 321: 27-39.
- Jayjock MA, Lynch JR, Nelson DI.** Risk assessment principles for the industrial hygienist. Fairfax (USA): AIHA; 2000.
- Jeliazkova N, Chomenidis C, Doganis P, Fadeel B, Grafstrom R, Hardy B, et al.** The eNanoMapper database for nanomaterial safety information. *Beilstein J Nanotechnol*. 2015; 6: 1609-1634.
- Jensen AA, Breum NO, Bacher J, Lynge E.** Occupational exposures to styrene in Denmark 1955-88. *Am J Ind Med*. 1990; 17(5): 593-606.
- Jia Y, Stone D, Wang W, Schrlau J, Tao S, Simonich SL.** Estimated reduction in cancer risk due to PAH exposures if source control measures during the 2008 Beijing Olympics were sustained. *Environ Health Perspect*. 2011; 119(6): 815-820.
- Jongeneel WP, Eysink PED, Theodori D, Hamberg-van Reenen HH, Verhoeven JK.** Work-related cancer in the European Union. RIVM Letter report 2016-0010. Bilthoven (NL): RIVM; 2016.
- Jongeneelen FJ, van Leeuwen FE, Oosterink S, Anzion RB, van der Loop F, Bos RP, et al.** Ambient and biological monitoring of cokeoven workers: determinants of the internal dose of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Br J Ind Med*. 1990; 47(7): 454-461.
- Jumpponen M, Ronkkomaki H, Pasanen P, Laitinen J.** Occupational exposure to gases, polycyclic aromatic hydrocarbons and volatile organic compounds in biomass-fired power plants. *Chemosphere*. 2013; 90(3): 1289-1293.
- Kanzari F, Syakti AD, Asia L, Malleret L, Mille G, Jamoussi B, et al.** Aliphatic hydrocarbons, polycyclic aromatic hydrocarbons, polychlorinated biphenyls, organochlorine, and organophosphorous pesticides in surface sediments from the Arc river and the Berre lagoon, France. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2012; 19(2): 559-576.
- Karimi P, Peters KO, Bidad K, Strickland PT.** Polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood asthma. *Eur J Epidemiol*. 2015; 30(2): 91-101.
- Kasala ER, Bodduluru LN, Barua CC, Sriram CS, Gogoi R.** Benzo(a)pyrene induced lung cancer: Role of dietary phytochemicals in chemoprevention. *Pharmacol Rep*. 2015; 67(5): 996-1009.
- Katsoyiannis A, Sweetman AJ, Jones KC.** PAH molecular diagnostic ratios applied to atmospheric sources: a critical evaluation using two decades of source inventory and air concentration data from the UK. *Environ Sci Technol*. 2011; 45(20): 8897-8906.
- Katsoyiannis A, Breivik K.** Model-based evaluation of the use of polycyclic aromatic hydrocarbons molecular diagnostic ratios as a source identification tool. *Environ Pollut*. 2014; 184: 488-494.
- Kauffer E, Vincent R.** Occupational exposure to mineral fibres: analysis of results stored on colchic database. *Ann Occup Hyg*. 2007; 51(2): 131-142.
- Kauppinen T, Teschke K, Savela A, Kogevinas M, Boffetta P.** International data base of exposure measurements in the pulp, paper and paper product industries. *Int Arch Occup Environ Health*. 1997; 70(2): 119-127.
- Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, Young R, Ahrens W, Boffetta P, et al.** Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med*. 2000; 57(1): 10-18.
- Kauppinen T.** Finnish occupational exposure databases. *Appl Occup Environ Hyg*. 2001; 16(2): 154-158.
- Kauppinen T, Vincent R, Liukkonen T, Grzebyk M, Kauppinen A, Welling I, et al.** Occupational exposure to inhalable wood dust in the member states of the European Union. *Ann Occup Hyg*. 2006; 50(6): 549-561.
- Kauppinen T, Saalo A, Pukkala E, Virtanen S, Karjalainen A, Vuorela R.** Evaluation of a national register on occupational exposure to carcinogens: effectiveness in the prevention of occupational cancer, and cancer risks among the exposed workers. *Ann Occup Hyg*. 2007; 51(5): 463-470.
- Kauppinen T, Heikkila P, Plato N, Woldbaek T, Lenvik K, Hansen J, et al.** Construction of job-exposure matrices for the Nordic Occupational Cancer Study (NOCCA). *Acta Oncol*. 2009; 48(5): 791-800.
- Kauppinen T, Uuksulainen S, Saalo A, Mäkinen I.** Trends of occupational exposure to chemical agents in Finland in 1950-2020. *Ann Occup Hyg*. 2013; 57(5): 593-609.
- Kavouras IG, Koutrakis P, Tsapakis M, Lagoudaki E, Stephanou EG, Von Baer D, et al.** Source apportionment of urban particulate aliphatic and polynuclear aromatic hydrocarbons (PAHs) using multivariate methods. *Environ Sci Technol*. 2001; 35(11): 2288-2294.
- Keith LH.** The source of U.S. EPA's sixteen PAH priority pollutants. *Polycycl Aromat Compd*. 2015; 35(2-4): 147-160.
- Kelly KA, Cardon NC.** The myth of  $10^{-6}$  as a definition of acceptable risk. *EPA Watch*. 1994; 3: 17.



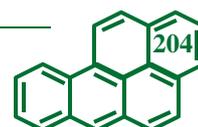
- Khairy MA, Lohmann R.** Source apportionment and risk assessment of polycyclic aromatic hydrocarbons in the atmospheric environment of Alexandria, Egypt. *Chemosphere*. 2013; 91(7): 895-903.
- Kim KE, Cho D, Park HJ.** Air pollution and skin diseases: Adverse effects of airborne particulate matter on various skin diseases. *Life Sci*. 2016; 152: 126-134.
- Kim KH, Jahan SA, Kabir E, Brown RJ.** A review of airborne polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and their human health effects. *Environ Int*. 2013; 60: 71-80.
- Kirk KM, Logan MB.** Firefighting instructors' exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons during live fire training scenarios. *J Occup Environ Hyg*. 2015; 12(4): 227-234.
- Knecht U, Bolm-Audorff U, Voitowitz HJ.** Atmospheric concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons during chimney sweeping. *Br J Ind Med*. 1989; 46(7): 479-482.
- Koh DH, Locke SJ, Chen YC, Purdue MP, Friesen MC.** Lead exposure in US worksites: A literature review and development of an occupational lead exposure database from the published literature. *Am J Ind Med*. 2015; 58(6): 605-616. a.
- Koh DH, Kim TW, Jang SH, Ryu HW, Park D.** Comparison of Grouping Schemes for Exposure to Total Dust in Cement Factories in Korea. *Ann Occup Hyg*. 2015; 59(7): 853-861. b.
- Kolchevskaia-Gilles S.** Niveaux d'exposition et contextes professionnels : cas des plombémies professionnelles. Rapport de Master 2, Ingénieries pour la Santé et le Médicament, Méthodes de Recherche en Environnement - Santé - Toxicologie - Ecotoxicologie. Grenoble: Université Grenoble-Alpes - UFR de Médecine; 2016.
- Kometani T, Yoshino I, Miura N, Okazaki H, Ohba T, Takenaka T, et al.** Benzo[a]pyrene promotes proliferation of human lung cancer cells by accelerating the epidermal growth factor receptor signaling pathway. *Cancer Lett*. 2009; 278(1): 27-33.
- Koppisch D, Schinkel J, Gabriel S, Fransman W, Tielemans E.** Use of the MEGA exposure database for the validation of the Stoffenmanager model. *Ann Occup Hyg*. 2012; 56(4): 426-439.
- Korhonen K, Liukkonen T, Ahrens W, Astrakianakis G, Boffetta P, Burdorf A, et al.** Occupational exposure to chemical agents in the paper industry. *Int Arch Occup Environ Health*. 2004; 77(7): 451-460.
- Korsh J, Shen A, Aliano K, Davenport T.** Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Breast Cancer: A Review of the Literature. *Breast Care (Basel)*. 2015; 10(5): 316-318.
- Krewsky D, Birkwood PL.** Risk assessment and risk management. *Risk Abstracts*. 1987; 4: 53-61.
- Krishnamoorthy K, Mallick A, Mathew T.** Model-based imputation approach for data analysis in the presence of non-detects. *Ann Occup Hyg*. 2009; 53(3): 249-263.
- Kristensen P, Eilertsen E, Einarsdottir E, Haugen A, Skaug V, Ovrebø S.** Fertility in mice after prenatal exposure to benzo[a]pyrene and inorganic lead. *Environ Health Perspect*. 1995; 103(6): 588-590.
- 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): 253-270.
- Kromhout H, Vermeulen R.** Temporal, personal and spatial variability in dermal exposure. *Ann Occup Hyg*. 2001; 45(4): 257-273.
- Kuo CY, Hsu YW, Lee HS.** Study of human exposure to particulate PAHs using personal air samplers. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2003; 44(4): 454-459.
- Kuusimäki L, Peltonen K, Mutanen P, Savela K.** Analysis of particle and vapour phase PAHs from the personal air samples of bus garage workers exposed to diesel exhaust. *Ann Occup Hyg*. 2003; 47(5): 389-398.
- Kwok C, Money A, Carder M, Turner S, Agius R, Orton D, et al.** Cases of occupational dermatitis and asthma in beauticians that were reported to The Health and Occupation Research (THOR) network from 1996 to 2011. *Clin Exp Dermatol*. 2014; 39(5): 590-595.
- Laamanen I, Verbeek J, Franco G, Lehtola M, Luotamo M.** Finding toxicological information: An approach for occupational health professionals. *J Occup Med Toxicol*. 2008; 3: 18.
- Labreche F, Duguay P, Ostiguy C, Boucher A, Roberge B, Peters CE, et al.** Estimating occupational exposure to carcinogens in Quebec. *Am J Ind Med*. 2013; 56(9): 1040-1050.
- Lacassagne A, Rudali G, Buu-Hoi NP.** Analyse du pouvoir cancérigène de différentes fractions d'une huile anthracénique. *C R Seances Soc Biol Fil*. 1945; 139: 941.
- Lafontaine M, Payan JP, Delsaut P, Morele Y.** Polycyclic aromatic hydrocarbon exposure in an artificial shooting target factory: assessment of 1-hydroxypyrene urinary excretion as a biological indicator of exposure. *Ann Occup Hyg*. 2000; 44(2): 89-100.
- Lai CH, Jaakkola JJ, Chuang CY, Liou SH, Lung SC, Loh CH, et al.** Exposure to cooking oil fumes and oxidative damages: a longitudinal study in Chinese military cooks. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2013; 23(1): 94-100.
- Lai IC, Lee CL, Zeng KY, Huang HC.** Seasonal variation of atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons along the Kaohsiung coast. *J Environ Manage*. 2011; 92(8): 2029-2037.
- Laitinen J, Makela M, Mikkola J, Huttu I.** Firefighters' multiple exposure assessments in practice. *Toxicol Lett*. 2012; 213(1): 129-133.



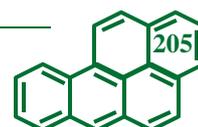
- Lakhani A.** Source apportionment of particle bound polycyclic aromatic hydrocarbons at an industrial location in Agra, India. *ScientificWorldJournal*. 2012; 2012: 781291.
- LaMontagne AD, Herrick RF, Van Dyke MV, Martyny JW, Ruttener AJ.** Exposure databases and exposure surveillance: promise and practice. *AIHA J*. 2002; 63(2): 205-212.
- Lang YH, Yang W.** Source apportionment of PAHs using Unmix model for Yantai costal surface sediments, China. *Bull Environ Contam Toxicol*. 2014; 92(1): 30-35.
- Lang YH, Li GL, Wang XM, Peng P.** Combination of Unmix and PMF receptor model to apportion the potential sources and contributions of PAHs in wetland soils from Jiaozhou Bay, China. *Mar Pollut Bull*. 2015; 90(1-2): 129-134. a.
- Lang YH, Li GL, Wang XM, Peng P, Bai J.** Combination of Unmix and positive matrix factorization model identifying contributions to carcinogenicity and mutagenicity for polycyclic aromatic hydrocarbons sources in Liaohe delta reed wetland soils, China. *Chemosphere*. 2015; 120: 431-437. b.
- Larsen RK, Baker JE.** Source apportionment of polycyclic aromatic hydrocarbons in the urban atmosphere: a comparison of three methods. *Environ Sci Technol*. 2003; 37(9): 1873-1881.
- Latif IK, Karim AJ, Zuki AB, Zamri-Saad M, Niu JP, Noordin MM.** Pulmonary modulation of benzo[a]pyrene-induced hemato- and hepatotoxicity in broilers. *Poult Sci*. 2010; 89(7): 1379-1388.
- Lavoue J, Vincent R, Gerin M.** Formaldehyde exposure in U.S. industries from OSHA air sampling data. *J Occup Environ Hyg*. 2008; 5(9): 575-587.
- Lavoue J, Gérin M, Bégin D, Osiguy C, Arcand R, Adib G.** Valorisation des données d'exposition professionnelle mesurées au Québec depuis 1980 par les équipes du Réseau public québécois en santé au travail - Étude préliminaire. *Etudes et recherches. Rapport R-723*. Montréal (Canada): IRSST; 2012.
- Lavoue J, Friesen MC, Burstyn I.** Workplace measurements by the US Occupational Safety and Health Administration since 1979: descriptive analysis and potential uses for exposure assessment. *Ann Occup Hyg*. 2013; 57(1): 77-97.
- Ledrans M.** L'épidémiologie : un outil pour la veille et la décision en santé environnementale. *Environnement, Risques & Santé*. 2008; 7(1): 21-26.
- Lee DG, Lavoue J, Spinelli JJ, Burstyn I.** Statistical modeling of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons using OSHA data. *J Occup Environ Hyg*. 2015; 12(10): 729-742.
- Lejeune D.** La traçabilité des expositions professionnelles. Paris: Inspection Générale des Affaires Sociales; 2008.
- Levin JO, Rhen M, Sikström E.** Occupational polycyclic aromatic hydrocarbons exposure: urinary 1-hydroxypyrene levels of coke oven workers, aluminium smelter pot-room workers, road pavers, and occupationally non-exposed persons in Sweden. *Sci Tot Environ*. 1995; 163: 169-177.
- Li A, Jang JK, Scheff PA.** Application of EPA CMB8.2 model for source apportionment of sediment PAHs in Lake Calumet, Chicago. *Environ Sci Technol*. 2003; 37(13): 2958-2965.
- Li H, Zeng X, Zhang D, Chen P, Yu Z, Sheng G, et al.** Occurrence and carcinogenic potential of airborne polycyclic aromatic hydrocarbons in some large-scale enclosed/semi-enclosed vehicle parking areas. *J Hazard Mater*. 2014; 274: 279-286.
- Li PH, Kong SF, Geng CM, Han B, Lu B, Sun RF, et al.** Health risk assessment for vehicle inspection workers exposed to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in their work place. *Environ Sci Process Impacts*. 2013; 15(3): 623-632.
- Lima ALC, Farrington JW, Reddy CM.** Combustion-Derived Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the Environment—A Review. *Environ Forensics*. 2005; 6(2): 109-131.
- Limpert E, Stahel WA, Abbt M.** Log-normal distributions across the sciences: key and clues. *Am Institute Bio Sci*. 2001; 51(5): 341-352.
- Lin L, Fan ZH, Zhu X, Huang LH, Bonanno LJ.** Characterization of atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons in a mixed-use urban community in Paterson, NJ: concentrations and sources. *J Air Waste Manag Assoc*. 2011; 61(6): 631-639.
- Lin YC, Lee WJ, Chen SJ, Chang-Chien GP, Tsai PJ.** Characterization of PAHs exposure in workplace atmospheres of a sinter plant and health-risk assessment for sintering workers. *J Hazard Mater*. 2008; 158(2-3): 636-643.
- Lin YS, Kupper LL, Rappaport SM.** Air samples versus biomarkers for epidemiology. *Occup Environ Med*. 2005; 62(11): 750-760.
- Lippmann M, Gomez MR, Rawls GM.** ACGIH-AIHA Task Group: Data Elements for Occupational Exposure Databases: Guidelines and Recommendations for Airborne Hazards and Noise. Special Report. *Appl Occup Environ Hyg*. 1996; 11(11): 1294-1311.
- Lissner L, Kuhl K, Kauppinen T, Uksulainen S.** Exposure to carcinogens and work-related cancer: A review of assessment methods. European Risk Observatory Report. Luxembourg: European Risk Observatory; 2014.
- Liu B, Jia C.** Effects of profession on urinary PAH metabolite levels in the US population. *Int Arch Occup Environ Health*. 2016; 89(1): 123-135.



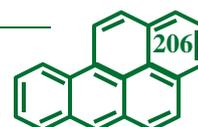
- Liu H, Xu C, Jiang ZY, Gu A.** Association of polycyclic aromatic hydrocarbons and asthma among children 6-19 years: NHANES 2001-2008 and NHANES 2011-2012. *Respir Med.* 2016; 110: 20-27.
- Liu HH, Yang HH, Chou CD, Lin MH, Chen HL.** Risk assessment of gaseous/particulate phase PAH exposure in foundry industry. *J Hazard Mater.* 2010; 181(1-3): 105-111.
- Liu X, Ghorpade A, Tu YL, Zhang WJ.** A novel approach to probability distribution aggregation. *Information Sciences.* 2012; 188: 269-275.
- Liu X, Jia H, Wang L, Qi H, Ma W, Hong W, et al.** Characterization of polycyclic aromatic hydrocarbons in concurrently monitored surface seawater and sediment along Dalian coast after oil spill. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2013; 90: 151-156.
- Loomis D, Kromhout H.** Exposure variability: concepts and applications in occupational epidemiology. *Am J Ind Med.* 2004; 45(1): 113-122.
- Lor M, Vause K, Dinne K, Goelen E, Maes F, Nicolas J, et al.** Horizontal Evaluation Method for the Implementation of the Construction Products Directive (HEMICPD), Final report, Belgium Science Policy (Programme to stimulate knowledge transfer in areas of strategic importance - TAP2). Brussels: Belgian Science Policy; 2010.
- Lounkine E, Kutchukian P, Petrone P, Davies JW, Glick M.** Chemotography for multi-target SAR analysis in the context of biological pathways. *Bioorg Med Chem.* 2012; 20(18): 5416-5427.
- Luce D, Stucker I, Group IS.** Investigation of occupational and environmental causes of respiratory cancers (ICARE): a multicenter, population-based case-control study in France. *BMC Public Health.* 2011; 11: 928.
- Luechtefeld T, Maertens A, Russo DP, Rovida C, Zhu H, Hartung T.** Global analysis of publicly available safety data for 9,801 substances registered under REACH from 2008-2014. *ALTEX.* 2016; 33(2): 95-109.
- Lutier S, Maître A, Bonnetterre V, Bicout DJ, Marques M, Persoons R, et al.** Urinary elimination kinetics of 3-hydroxybenzo(a)pyrene and 1-hydroxypyrene of workers in a prebake aluminum electrode production plant: Evaluation of diuresis correction methods for routine biological monitoring. *Environ Res.* 2016; 147: 469-479.
- Maître A, Soulat JM, Maslet P, Stoklov M, Marques M, de Gaudemaris R.** Exposure to carcinogenic air pollutants among policemen working close to traffic in an urban area. *Scand J Work Environ Health.* 2002; 28(6): 402-410.
- Maître A.** Méthodes d'évaluation de l'exposition aux hydrocarbures polycycliques (HAP) et études des mélanges. Congrès International Francophone sur les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques : de la recherche à la prévention, Montréal, 3-4 septembre 2008. *Bulletin d'Information en Santé Environnementale.* 2008; 19(5): 6-8.
- Maître A, Marques M, Legall L, Stoklov M.** Exporisq-HAP : cartographie de l'exposition professionnelle aux Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques. 23<sup>ème</sup> Journées franco-suissees de médecine et santé au travail, Chambéry, 18-19 juin 2009. *Arch Mal Prof Environ.* 2009; 70: 587.
- Maître A, Persoons R, Barbeau D, Marquès M, Le Gall L, Stoklov M.** Suivi de l'exposition atmosphérique et biologique aux HAP dans différents secteurs industriels. 31<sup>ème</sup> Congrès National de Médecine du Travail, Toulouse, 1-4 juin 2010. *Arch Mal Prof Environ.* 2010; 71: 516-519.
- Mak L, Marcus D, Howlett A, Yarova G, Duchateau G, Klaffke W, et al.** Metrabase: a cheminformatics and bioinformatics database for small molecule transporter data analysis and (Q)SAR modeling. *J Cheminform.* 2015; 7: 31.
- Makinen M, Kangas J, Kalliokoski P.** Applicability of homogeneous exposure groups for exposure assessment in the chemical industry. *Int Arch Occup Environ Health.* 2000; 73(7): 471-478.
- \*t Mannelte A, Kromhout H.** The use of occupation and industry classifications in general population studies. *Int J Epidemiol.* 2003; 32: 419-428.
- Manoli E, Kouras A, Samara C.** Profile analysis of ambient and source emitted particle-bound polycyclic aromatic hydrocarbons from three sites in northern Greece. *Chemosphere.* 2004; 56(9): 867-878.
- Mantis J, Chaloulakou A, Samara C.** PM10-bound polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in the Greater Area of Athens, Greece. *Chemosphere.* 2005; 59(5): 593-604.
- Marchand M.** Curriculum laboris from the age of 14 years. *Med Usine Rev Hyg Ind Mal Prof.* 1956; 18(2): 82-83. French.
- Marchant G, Bullock C, Carter C, Connelly R, Crane A, Fayerweather W, et al.** Applications and findings of an occupational exposure database for synthetic vitreous fibers. *J Occup Environ Hyg.* 2009; 6(3): 143-150.
- Marchant GE, Amen MA, Bullock CH, Carter CM, Johnson KA, Reynolds JW, et al.** A synthetic vitreous fiber (SVF) occupational exposure database: implementing the SVF Health and Safety Partnership Program. *Appl Occup Environ Hyg.* 2002; 17(4): 276-285.
- Marchant GE, Crane A.** The benefits and challenges of a voluntary occupational exposure database. *J Occup Environ Med.* 2011; 53(6 Suppl): S52-56.
- Marczynski B, Pesch B, Wilhelm M, Rossbach B, Preuss R, Hahn JU, et al.** Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage by industry: a nationwide study in Germany. *Arch Toxicol.* 2009; 83(10): 947-957.



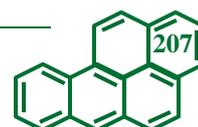
- Marquart H, Schneider T, Goede H, Tischer M, Schinkel J, Warren N, et al.** Classification of occupational activities for assessment of inhalation exposure. *Ann Occup Hyg.* 2011; 55(9): 989-1005.
- Marques LFCS, Arbilla G, Quiterio SL, Machado MCS.** Particle-associated PAHs in a suburban region of Rio de Janeiro, Brazil, with industrial and traffic emissions. *J Braz Chem Soc.* 2009; 20(3): 518-529.
- Marston CP, Pereira C, Ferguson J, Fischer K, Hedstrom O, Dashwood WM, et al.** Effect of a complex environmental mixture from coal tar containing polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH) on the tumor initiation, PAH-DNA binding and metabolic activation of carcinogenic PAH in mouse epidermis. *Carcinogenesis.* 2001; 22(7): 1077-1086.
- Martin JM, Robaux P.** Occupational risks: a follow-up method based on individual work history records including the environmental aspects of the workplace. *Methods Inf Med.* 1989; 28(3): 148-154.
- Martin JM, Mouaddib A, Robaux P.** Computer-assisted elaboration of job histories. *Methods Inf Med.* 1990; 29(2): 146-152.
- Marvuglia A, Kanevski M, Benetto E.** Machine learning for toxicity characterization of organic chemical emissions using USEtox database: Learning the structure of the input space. *Environ Int.* 2015; 83: 72-85.
- Mater G, Clerc F.** Guide méthodologique MétroPol. Stratégie de prélèvement. Version 1.0. Paris: INRS; 2015.
- Mater G, Paris C, Lavoue J.** Descriptive analysis and comparison of two French occupational exposure databases: COLCHIC and SCOLA. *Am J Ind Med.* 2016; 59(5): 379-391.
- McClean MD, Rinehart RD, Ngo L, Eisen EA, Kelsey KT, Herrick RF.** Inhalation and dermal exposure among asphalt paving workers. *Ann Occup Hyg.* 2004; 48(8): 663-671.
- McNally K, Warren N, Fransman W, Entink RK, Schinkel J, van Tongeren M, et al.** Advanced REACH Tool: a Bayesian model for occupational exposure assessment. *Ann Occup Hyg.* 2014; 58(5): 551-565.
- Merino P, Švec M, Martinez JI, Jelinek P, Lacovig P, Dalmiglio M, et al.** Graphene etching on SiC grains as a path to interstellar polycyclic aromatic hydrocarbons formation. *Nat Commun.* 2014; 5: 3054.
- Milne GWA, Heller SR, Fein AE, Frees EF, Marquart RG, McGill JA, et al.** The NIH-EPA Structure and Nomenclature Search System. *J Chem Inf Comput Sci.* 1978; 18(4): 181-186.
- Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes.** Plan national santé environnement (PNSE) 2004-2008. Paris: Ministère des Affaires Sociales; 2004.
- Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes.** Deuxième Plan National Santé-Environnement (PNSE 2) 2009-2013. Paris: Ministère des Affaires Sociales; 2009.
- Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et des Droits des Femmes.** Plan National Santé Environnement (PNSE 3) 2015-2019. Paris: Ministère des Affaires Sociales; 2014.
- Ministère du Travail, de l'Emploi, de la Formation Professionnelle et du Dialogue Social.** Le Plan de Santé au Travail 2005-2009 (PST). Paris: Ministère du Travail; 2005. a.
- Ministère du Travail, de l'Emploi, de la Formation Professionnelle et du Dialogue Social.** Huit produits cancérigènes parmi les plus fréquents. Premières Informations Premières Synthèses. 2005; Annexe au n° 28.1: 1-4. b.
- Ministère du Travail, de l'Emploi, de la Formation Professionnelle et du Dialogue Social.** Le plan de santé au travail 2010-2014 : texte intégral. Paris: Ministère du Travail; 2010. b.
- Ministère du Travail, de l'Emploi, de la Formation Professionnelle et du Dialogue Social.** Les expositions aux produits chimiques cancérigènes en 2010. Enquête SUMER 2010. Dares Analyses. 2013; n° 054: 1-9.
- Ministère du Travail, de l'Emploi, de la Formation Professionnelle et du Dialogue Social.** Plan santé au travail 2016-2020. Paris: Ministère du Travail; 2015.
- Ministère du Travail, de la solidarité et de la fonction publique.** Circulaire DGT 2010/03 du 13 avril 2010 relative au contrôle du risque chimique sur les lieux de travail. (2010). a.
- Mirabelli D, Kauppinen T.** Occupational exposures to carcinogens in Italy: an update of CAREX database. *Int J Occup Environ Health.* 2005; 11(1): 53-63.
- Misaki K, Takamura-Enya T, Ogawa H, Takamori K, Yanagida M.** Tumour-promoting activity of polycyclic aromatic hydrocarbons and their oxygenated or nitrated derivatives. *Mutagenesis.* 2016; 31(2): 205-2013.
- Missia D, Demetriou E, Michael N, Tolis E, Bartzis J.** Indoor exposure from building materials: A field study. *Atmos Environ.* 2010; 44(35): 4388-4395.
- Mol W, van Hooydonk P.** The European exchange of information in 2012. ETC/ACM Technical Paper 2013/1. Bilthoven (NL): European Topic Centre on Air Pollution and Climate Change Mitigation; 2013.
- Monosson E.** Chemical mixtures: considering the evolution of toxicology and chemical assessment. *Environ Health Perspect.* 2005; 113(4): 383-390.
- Mulhausen J, Damiano J.** Comprehensive exposure assessment in the occupational environment - Its evaluation and control. Fairfax (USA): American Industrial Hygiene Association; 1997.
- Mulhausen J, Damiano J.** A strategy for assessing and managing occupational exposures. Second edition. Fairfax (USA): American Industrial Hygiene Association; 1998.



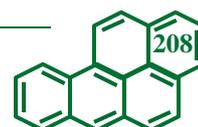
- N'Guyen T, Barbeau D, Marques M, Maître A.** Exposition aux Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) pendant l'application de bitumes. 32<sup>ème</sup> Congrès national de médecine et santé au travail - Clermont-Ferrand, 5-8 juin 2012. Arch Mal Prof. 2012; 73: 438-469.
- Nadon L, Siemiatycki J, Dewar R, Krewski D, Gerin M.** Cancer risk due to occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. Am J Ind Med. 1995; 28(3): 303-324.
- Naray M.** Future need for development of occupational exposure databases in Hungary. Appl Occup Environ Hyg. 2001; 16(2): 278-283.
- Nelson DI, Nelson RY, Hart KJ, Asal NR.** Hydrocarbon Exposure Assessment Methodology for an Epidemiologic Study of Renal Disease. Appl Occup Environ Hyg. 1995; 10(4): 299-310.
- NHMRC.** NHMRC health investigation levels review. Cancer risk assessment methodology: a review and recommendations. Canberra (Australie): NHMRC; 2010.
- Nisbet IC, LaGoy PK.** Toxic equivalency factors (TEFs) for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). Regul Toxicol Pharmacol. 1992; 16(3): 290-300.
- Niziolek-Kierecka M, Dreij K, Lundstedt S, Stenius U.** GammaH2AX, pChk1, and Wip1 as potential markers of persistent DNA damage derived from dibenzo[a,l]pyrene and PAH-containing extracts from contaminated soils. Chem Res Toxicol. 2012; 25(4): 862-872.
- NMCPHC.** Chapter 4: Exposure assessment strategies. In: NMCPHC, editor. Industrial Hygiene Field Operations Manual. Portsmouth (USA): NMCPHC; 2015. p. 1-26.
- NRC.** Committee on the institutional means for assessment of risks to public health. Risk assessment in the federal government: managing the process. Washington (DC): National Academies Press; 1983.
- OEHHA.** OEHHA - Search. Sacramento: OEHHA; 2016. [mis à jour le 20 juillet 2016; cité le 25 juillet 2016]. Available from: <http://oehha.ca.gov/>.
- Offermans NS, Vermeulen R, Burdorf A, Peters S, Goldbohm RA, Koeman T, et al.** Comparison of expert and job-exposure matrix-based retrospective exposure assessment of occupational carcinogens in The Netherlands Cohort Study. Occup Environ Med. 2012; 69(10): 745-751.
- OIT.** La prévention des maladies professionnelles. Journée mondiale de la sécurité et de la santé au travail 28 avril 2013. Genève (Suisse): OIT; 2013.
- Oliveira M, Slezakova K, Alves MJ, Fernandes A, Teixeira JP, Delerue-Matos C, et al.** Polycyclic aromatic hydrocarbons at fire stations: firefighters' exposure monitoring and biomonitoring, and assessment of the contribution to total internal dose. J Hazard Mater. 2016; S0304-3894(16)30227-8.
- Omland O, Sherson D, Hansen AM, Sigsgaard T, Autrup H, Overgaard E.** Exposure of iron foundry workers to polycyclic aromatic hydrocarbons: benzo(a)pyrene-albumin adducts and 1-hydroxypyrene as biomarkers for exposure. Occup Environ Med. 1994; 51(8): 513-518.
- Oprisiu I, Novotarskyi S, Tetko IV.** Modeling of non-additive mixture properties using the Online CHEmical database and Modeling environment (OCHEM). J Cheminform. 2013; 5(1): 4.
- Orlowski E, Audignon-Durand S, Goldberg M, Imbernon E, Brochard P.** EV@LUTIL: An open access database on occupational exposures to asbestos and man-made mineral fibres. Am J Ind Med. 2015; 58(10): 1059-1074.
- Osvoll PO, Woldbaek T.** Distribution and skewness of occupational exposure sets of measurements in the Norwegian industry. Ann Occup Hyg. 1999; 43(6): 421-428.
- Ovrebø S, Haugen A, Hemminki K, Szyfter K, Drablos PA, Skogland M.** Studies of biomarkers in aluminum workers occupationally exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons. Cancer Detect Prev. 1995; 19(3): 258-267.
- Oz F, Yuzer MO.** The effects of cooking on wire and stone barbecue at different cooking levels on the formation of heterocyclic aromatic amines and polycyclic aromatic hydrocarbons in beef steak. Food Chem. 2016; 203: 59-66.
- Pan SY, Ugnat AM, Mao Y, Canadian Cancer Registries Epidemiology Research G.** Occupational risk factors for brain cancer in Canada. J Occup Environ Med. 2005; 47(7): 704-717.
- Papanek PJ, Jr., Ward CE, Gilbert KM, Frangos SA.** Occupational lead exposure in Los Angeles County: an occupational risk surveillance strategy. Am J Ind Med. 1992; 21(2): 199-208.
- Pavlopoulos GA, Soldatos TG, Barbosa-Silva A, Schneider R.** A reference guide for tree analysis and visualization. BioData Mining. 2010; 3(1): 1-16.
- Park SS, Kim YJ, Kang CH.** Atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons in Seoul, Korea. Atmos Environ. 2002; 36(17): 2917-2924.
- Pereira PA, de Andrade JB, Miguel AH.** Measurements of semivolatile and particulate polycyclic aromatic hydrocarbons in a bus station and an urban tunnel in Salvador, Brazil. J Environ Monit. 2002; 4(4): 558-561.
- Perera F, Tang D, Whyatt R, Lederman SA, Jedrychowski W.** DNA damage from polycyclic aromatic hydrocarbons measured by benzo[a]pyrene-DNA adducts in mothers and newborns from Northern Manhattan, the World Trade Center Area, Poland, and China. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005; 14(3): 709-714.



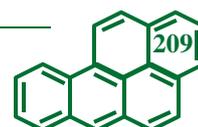
- Perico A, Gottardi M, Boddi V, Bavazzano P, Lanciotti E.** Assessment of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in police in Florence, Italy, through personal air sampling and biological monitoring of the urinary metabolite 1-hydroxypyrene. *Arch Environ Health.* 2001; 56(6): 506-512.
- Perkins JL.** American Conference of Governmental Industrial Hygienists. *Modern Industrial Hygiene: Recognition and evaluation of chemical agents.* Cincinnati (USA): ACGIH; 2008.
- Pesch B, Kendzia B, Hauptmann K, Van Gelder R, Stamm R, Hahn JU, et al.** Airborne exposure to inhalable hexavalent chromium in welders and other occupations: Estimates from the German MEGA database. *Int J Hyg Environ Health.* 2015; 218(5): 500-506.
- Peters CE, Ge CB, Hall AL, Davies HW, Demers PA.** CAREX Canada: an enhanced model for assessing occupational carcinogen exposure. *Occup Environ Med.* 2015; 72(1): 64-71.
- Peters S, Vermeulen R, Olsson A, Van Gelder R, Kendzia B, Vincent R, et al.** Development of an exposure measurement database on five lung carcinogens (ExpoSYN) for quantitative retrospective occupational exposure assessment. *Ann Occup Hyg.* 2012; 56(1): 70-79.
- Peters S, Vermeulen R, Portengen L, Olsson A, Kendzia B, Vincent R, et al.** SYN-JEM: A Quantitative Job-Exposure Matrix for Five Lung Carcinogens. *Ann Occup Hyg.* 2016; 60(7): 795-811.
- Petry T, Schmid P, Schlatter C.** Airborne exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and urinary excretion of 1-hydroxypyrene of carbon anode plant workers. *Ann Occup Hyg.* 1996; 40(3): 345-357.
- Petry TH, Schmid P, Schlatter CH.** Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in two different silicon carbide plants. *Ann Occup Hyg.* 1994; 38(5): 741-752.
- Phillips AM, Garrod AN.** Assessment of dermal exposure--empirical models and indicative distributions. *Appl Occup Environ Hyg.* 2001; 16(2): 323-328.
- Phillips LJ, Moya J.** Exposure factors resources: contrasting EPA's Exposure Factors Handbook with international sources. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2014; 24(3): 233-243.
- Phillips T.** Cosmic Cockroaches [Internet]. Moffett Field: Science@NASA; 2007. [Podcast]. Ecoutée le 10 avril 2016.
- Pizzo F, Gadaleta D, Lombardo A, Nicolotti O, Benfenati E.** Identification of structural alerts for liver and kidney toxicity using repeated dose toxicity data. *Chem Cent J.* 2015; 9: 62.
- Pople JE, Ball RL, Padgett MJ, Aston JP.** Construction of a database of benzene biological monitoring. *Toxicol Lett.* 2002; 134(1-3): 301-304.
- Pott F.** Pyrolyseabgase, PAH und Lungenkrebsrisiko--Daten und Bewertung. *Staub - Reinhalt Luft.* 1985; 45.
- Pozzoli L, Gilardoni S, Perrone MG, De Gennaro G, De Rienzo M, Vione D.** Polycyclic aromatic hydrocarbons in the atmosphere: monitoring, sources, sinks and fate. I: Monitoring and sources. *Ann Chim.* 2004; 94(1-2): 17-32.
- Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, Gunnarsdottir HK, Sørensen P, Tryggvadottir L, et al.** Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol.* 2009; 48(5): 646-790.
- Pyy L, Mäkelä M, Hakala E, Kakko K, Lapinlampi T, Lisko A, et al.** Ambient and biological monitoring of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons at a coking plant. *Sci Total Environ.* 1997; 199(1-2): 151-158.
- Qu C, Li B, Wu H, Wang S, Giesy JP.** Multi-pathway assessment of human health risk posed by polycyclic aromatic hydrocarbons. *Environ Geochem Health.* 2015; 37(3): 587-601.
- Rajan B, Alesbury R, Carton B, Gérin M, Litske H.** 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.
- Rajput N, Lakhani A.** Measurements of polycyclic aromatic hydrocarbons in an urban atmosphere of Agra, India. *Atmósfera.* 2010; 23(2): 165-183.
- Ramirez N, Cuadras A, Rovira E, Marce RM, Borrell F.** Risk assessment related to atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons in gas and particle phases near industrial sites. *Environ Health Perspect.* 2011; 119(8): 1110-1116.
- Rappaport SM.** Assessment of long-term exposures to toxic substances in air. *Ann Occup Hyg.* 1991; 35(1): 61-121.
- Rappaport SM, Kromhout H, Symanski E.** Variation of exposure between workers in homogeneous exposure groups. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1993; 54(11): 654-662.
- Rappaport SM, Waidyanatha S, Serdar B.** Naphthalene and its biomarkers as measures of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Environ Monit.* 2004; 6(5): 413-416.
- Ravindra K, Sokhi R, Grieken RV.** Atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons: Source attribution, emission factors and regulation. *Atmos Environ.* 2008; 42(13): 2895-2921.
- Règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement Européen et du Conseil** du 16 décembre 2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, modifiant et abrogeant les directives 67/548/CEE et 1999/45/CE et modifiant le règlement (CE) n° 1907/2006. *Journal officiel:* 31 décembre 2008.
- Rengarajan T, Rajendran P, Nandakumar N, Lokeshkumar B, Rajendran P, Nishigakib I.** Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons with special focus on cancer. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2015; 5(3): 182-189.



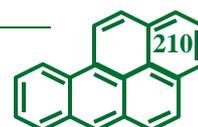
- Richard AM, Woo YT.** A CASE-SAR analysis of polycyclic aromatic hydrocarbon carcinogenicity. *Mutat Res.* 1990; 242(4): 285-303.
- Richard AM, Williams CR.** Distributed structure-searchable toxicity (DSSTox) public database network: a proposal. *Mutat Res.* 2002; 499(1): 27-52.
- Richard AM, Yang C, Judson RS.** Toxicity data informatics: supporting a new paradigm for toxicity prediction. *Toxicol Mech Methods.* 2008; 18(2-3): 103-118.
- Ritchie P, Huizer D, Kromhout H, Cherrie J.** CEFIC Long-Range Research Initiative HETRA Project A1.3, "Establish the framework and operating system for a CEFIC exposure database". Phase 2: Extension project to further develop the CEMAS prototype and undertake user trials in the UK and Netherlands. Research Report TM/07/01. Edinburgh (Ecosse): Institute of Occupational Medicine; 2007.
- Ritchie PJ, Cherrie JW.** The development of a prototype database for the voluntary reporting of occupational exposure data on chemicals. *Appl Occup Environ Hyg.* 2001; 16(2): 295-299.
- Rolland R, Orłowski E, Ducamp S, Audignon-Durand S, Brochard P, Goldberg M.** Base de données Ev@lutil. Évaluation des expositions professionnelles aux fibres. Saint-Maurice: INVS; 2005.
- Rose M, Holland J, Dowding A, Petch SR, White S, Fernandes A, et al.** Investigation into the formation of PAHs in foods prepared in the home to determine the effects of frying, grilling, barbecuing, toasting and roasting. *Food Chem Toxicol.* 2015; 78: 1-9.
- Rota M, Bosetti C, Boccia S, Boffetta P, La Vecchia C.** Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons and respiratory and urinary tract cancers: an updated systematic review and a meta-analysis to 2014. *Arch Toxicol.* 2014; 88(8): 1479-1490.
- Russ DE, Ho KY, Johnson CA, Friesen MC.** Computer-Based Coding of Occupation Codes for Epidemiological Analyses. *Proc IEEE Int Symp Comput Based Med Syst.* 2014; 347-350.
- Ryan PH, Brokamp C, Fan ZH, Rao MB.** Analysis of Personal and Home Characteristics Associated with the Elemental Composition of PM<sub>2.5</sub> in Indoor, Outdoor, and Personal Air in the RIOPA Study. *Res Rep Health Eff Inst.* 2015; 185: 3-40.
- Rybicki BA, Neslund-Dudas C, Nock NL, Schultz LR, Eklund L, Rosbolt J, et al.** Prostate cancer risk from occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons interacting with the GSTP1 Ile105Val polymorphism. *Cancer Detect Prev.* 2006; 30(5): 412-422.
- Samanta SK, Singh OV, Jain RK.** Polycyclic aromatic hydrocarbons: environmental pollution and bioremediation. *Trends Biotechnol.* 2002; 20(6): 243-248.
- Santos G, Fernandez-Olmo I.** A proposed methodology for the assessment of arsenic, nickel, cadmium and lead levels in ambient air. *Sci Total Environ.* 2016; 554-555: 155-166.
- Sarazin P, Burstyn I, Kincl L, Lavoue J.** Trends in OSHA Compliance Monitoring Data 1979-2011: Statistical Modeling of Ancillary Information across 77 Chemicals. *Ann Occup Hyg.* 2016; 60(4): 432-452.
- Sarkar S, Khillare PS.** Profile of PAHs in the inhalable particulate fraction: source apportionment and associated health risks in a tropical megacity. *Environ Monit Assess.* 2013; 185(2): 1199-1213.
- Sawatari K, Nakanishi Y, Matsushima T.** Relationships between chemical structures and mutagenicity: a preliminary survey for a database of mutagenicity test results of new work place chemicals. *Ind Health.* 2001; 39(4): 341-345.
- Scarselli A, Montaruli C, Marinaccio A.** The Italian information system on occupational exposure to carcinogens (SIREP): structure, contents and future perspectives. *Ann Occup Hyg.* 2007; 51(5): 471-478.
- Scarselli A, Binazzi A, Di Marzio D.** Occupational exposure levels to benzene in Italy: findings from a national database. *Int Arch Occup Environ Health.* 2011; 84(6): 617-625.
- Scarselli A, Binazzi A, Marzio DD, Marinaccio A, Iavicoli S.** Hexavalent chromium compounds in the workplace: assessing the extent and magnitude of occupational exposure in Italy. *J Occup Environ Hyg.* 2012; 9(6): 398-407.
- Scarselli A, Di Marzio D, Marinaccio A, Iavicoli S.** Assessment of work-related exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in Italy. *Am J Ind Med.* 2013; 56(8): 897-906.
- 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): 1374-1382.
- Schinkel J, Ritchie P, Goede H, Fransman W, van Tongeren M, Cherrie JW, et al.** The Advanced REACH Tool (ART): incorporation of an exposure measurement database. *Ann Occup Hyg.* 2013; 57(6): 717-727.
- Schneider K, Roller M, Kalberlah F, Schuhmacher-Wolz U.** Cancer risk assessment for oral exposure to PAH mixtures. *J Appl Toxicol.* 2002; 22(1): 73-83.
- Schröder K, Escher SE, Hoffmann-Dörr S, Kühne R, Simetska N, Mangelsdorf I.** Evaluation of Route-to-Route Extrapolation Factors based on Assessment of Repeated Dose Toxicity Studies compiled in the Database RepDose®. *Toxicol Lett.* 2016; S0378-4274(16)33115-0.
- Schulz C, Conrad A, Becker K, Kolossa-Gehring M, Seiwert M, Seifert B.** Twenty years of the German Environmental Survey (GerES): human biomonitoring--temporal and spatial (West Germany/East Germany) differences in population exposure. *Int J Hyg Environ Health.* 2007; 210(3-4): 271-297.



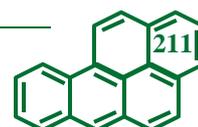
- Sevastyanova O, Binkova B, Topinka J, Sram RJ, Kalina I, Popov T et al.** In vitro genotoxicity of PAH mixtures and organic extract from urban air particles part II: human cell lines. *Mutat Res.* 2007; 620(1-2): 123-134.
- Shabad LM.** On the so-called MAC (Maximal Allowable Concentrations) for carcinogenic hydrocarbons. *Neoplasma.* 1975; 22(5): 459-468.
- Siddens LK, Larkin A, Krueger SK, Bradfield CA, Waters KM, Tilton SC, et al.** Polycyclic aromatic hydrocarbons as skin carcinogens: comparison of benzo[a]pyrene, dibenzo[def,p]chrysene and three environmental mixtures in the FVB/N mouse. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012; 264(3): 377-386.
- Sihtmae M, Blinova I, Aruoja V, Dubourguier HC, Legrand N, Kahru A.** E-SovTox: An online database of the main publicly-available sources of toxicity data concerning REACH-relevant chemicals published in the Russian language. *Altern Lab Anim.* 2010; 38(4): 297-301.
- Simonsen L, Lund SP.** A strategy for delineating risks due to exposure to neurotoxic chemicals. *Am J Ind Med.* 1992; 21(6): 773-792.
- Singh A, Kesavachandran CN, Kamal R, Bihari V, Gupta MK, Mudiam MK, et al.** Assessing hazardous risks of indoor airborne polycyclic aromatic hydrocarbons in the kitchen and its association with lung functions and urinary PAH metabolites in kitchen workers. *Clin Chim Acta.* 2016; 452: 204-213.
- Skupinska K, Misiewicz I, Kasprzycka-Guttman T.** Polycyclic aromatic hydrocarbons: physicochemical properties, environmental appearance and impact on living organisms. *Acta Pol Pharm.* 2004; 61(3): 233-240.
- Sobus JR, DeWoskin RS, Tan YM, Pleil JD, Phillips MB, George BJ, et al.** Uses of NHANES Biomarker Data for Chemical Risk Assessment: Trends, Challenges, and Opportunities. *Environ Health Perspect.* 2015; 123(10): 919-927.
- Société Française de Médecine du Travail.** Recommandations de bonne pratique. Surveillance biologique des expositions professionnelles aux agents chimiques. Argumentaire. Rouen: Société Française de Médecine du Travail; 2016.
- Soltani N, Keshavarzi B, Moore F, Tavakol T, Lahijanzadeh AR, Jaafazadeh N, et al.** Ecological and human health hazards of heavy metals and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in road dust of Isfahan metropolis, Iran. *Sci Total Environ.* 2015; 505: 712-723.
- Sottas PE, Lavoue J, Bruzzi R, Vernez D, Charrière N, Droz PO.** An empirical hierarchical Bayesian unification of occupational exposure assessment methods. *Statist Med.* 2009; 28: 75-93.
- Soyseth V, Henneberger P, Virji MA, Bakke B, Kongerud J.** Construction of a Job Exposure Matrix to Dust, Fluoride, and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the Norwegian Aluminum Industry using Prediction Models. *Ann Occup Hyg.* 2015; 59(9): 1106-1121.
- Spickenheuer A, Ruhl R, Hober D, Raulf-Heimsoth M, Marczynski B, Welge P, et al.** Levels and determinants of exposure to vapours and aerosols of bitumen. *Arch Toxicol.* 2011; 85 Suppl 1: S21-28.
- Stamm R.** MEGA-database: one million data since 1972. *Appl Occup Environ Hyg.* 2001; 16(2): 159-163.
- Stogiannidis E, Laane R.** Source characterization of polycyclic aromatic hydrocarbons by using their molecular indices: an overview of possibilities. *Rev Environ Contam Toxicol.* 2015; 234: 49-133.
- Strunk P, Ortlepp K, Heinz H, Rossbach B, Angerer J.** Ambient and biological monitoring of coke plant workers -- determination of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Int Arch Occup Environ Health.* 2002; 75(5): 354-358.
- Sushko I, Novotarskyi S, Korner R, Pandey AK, Rupp M, Teetz W, et al.** Online chemical modeling environment (OCHEM): web platform for data storage, model development and publishing of chemical information. *J Comput Aided Mol Des.* 2011; 25(6): 533-554.
- Sussman NB, Arena VC, Yu S, Mazumdar S, Thampatty BP.** Decision tree SAR models for developmental toxicity based on an FDA/TERIS database. *SAR QSAR Environ Res.* 2003; 14(2): 83-96.
- Swainston N, Hastings J, Dekker A, Muthukrishnan V, May J, Steinbeck C, et al.** libChEBI: an API for accessing the ChEBI database. *J Cheminform.* 2016; 8: 11.
- Symanski E, Greeson NM.** Assessment of variability in biomonitoring data using a large database of biological measures of exposure. *AIHA J.* 2002; 63(4): 390-401.
- 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): 343-357.
- Symanski E, Greeson NM, Chan W.** Evaluating measurement error in estimates of worker exposure assessed in parallel by personal and biological monitoring. *Am J Ind Med.* 2007; 50(2): 112-121.
- Syracuse Research Corporation.** Scientific Databases. Syracuse: Syracuse Research Corporation; 2016. [mis à jour le 01 février 2016; cité le 14 juin 2016]. Available from: <http://www.srcinc.com/what-we-do/environmental/scientific-databases.html>.
- Szczeklik A, Szczeklik J, Galuszka Z, Musial J, Kolarzyk E, Targosz D.** Humoral immunosuppression in men exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons and related carcinogens in polluted environments. *Environ Health Perspect.* 1994; 102(3): 302-304.

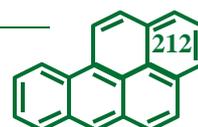


- Taiwo AM, Harrison RM, Shi Z.** A review of receptor modelling of industrially emitted particulate matter. *Atmos Environ.* 2014;97: 109-120.
- Taiyun W.** Corrplot: Visualization of a correlation matrix. R package version 0.73. [mis à jour en 2013; cité le 10 mars 2016]. Available from: <http://CRAN.R-project.org/package=corrplot>.
- Tang TK, Siang LH, Koh D.** The development and regulation of occupational exposure limits in Singapore. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2006; 46(2): 136-141.
- Tarantini A, Maitre A, Lefebvre E, Marques M, Marie C, Ravanat JL, et al.** Relative contribution of DNA strand breaks and DNA adducts to the genotoxicity of benzo[a]pyrene as a pure compound and in complex mixtures. *Mutat Res.* 2009; 671(1-2): 67-75.
- Tarantini A, Douki T, Personnaz MB, Besombes J, Jafrezo J, Maître A.** Effect of the chemical composition of organic extracts from environmental and industrial atmospheric samples on the genotoxicity of Polycyclic aromatic hydrocarbons mixtures. *Toxicol Env Chem.* 2011; 93(5): 941-954.
- Tardy G, Kairo C, Dereumeaux C.** Variables humaines d'exposition (VHE) disponibles en France pour les évaluations quantitatives des risques sanitaires (EQRS). Saint-Maurice: InVS; 2013.
- 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; 59(9): 575-594.
- Tice RR, Stack HF, Waters MD.** Human exposures to mutagens--an analysis using the genetic activity profile database. *Environ Health Perspect.* 1996; 104 Suppl 3: 585-589.
- Tilton SC, Siddens LK, Krueger SK, Larkin AJ, Löhr CV, Williams DE, et al.** Mechanism-Based Classification of PAH Mixtures to Predict Carcinogenic Potential. *Toxicol Sci.* 2015; 146(1): 135-145.
- Tjoe Ny E, Heederik D, Kromhout H, Jongeneelen F.** The relationship between polycyclic aromatic hydrocarbons in air and in urine of workers in a Soderberg potroom. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1993; 54(6): 277-284.
- Tobiszewski M, Namiesnik J.** PAH diagnostic ratios for the identification of pollution emission sources. *Environ Pollut.* 2012; 162: 110-119.
- Tsai PJ, Shieh HY, Lee WJ, Lai SO.** Health-risk assessment for workers exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in a carbon black manufacturing industry. *Sci Total Environ.* 2001; 278(1-3): 137-150.
- Unwin J, Cocker J, Scobbie E, Chambers H.** An assessment of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in the UK. *Ann Occup Hyg.* 2006; 50(4): 395-403.
- US EPA.** Development of a Relative Potency Factor (RPF). Approach for Polycyclic Aromatic Hydrocarbon (PAH) Mixtures. External review draft. In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-08/012A. Washington (DC): US EPA; 2010.
- Utell M, Balmes JR, Haines SC, Halperin WE, Harber PI, Laden F, et al.** Review of the Department of Labor's Site Exposure Matrix Database. Washington (DC): Department of Labor; 2013.
- Vaananen V, Elovaara E, Nykyri E, Santonen T, Heikkila P.** Road pavers' occupational exposure to asphalt containing waste plastic and tall oil pitch. *J Environ Monit.* 2006; 8(1): 89-99.
- Van Delft JH, Steenwinkel MJ, van Asten JG, van Es J, Kraak A, Baan RA.** Monitoring of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in a carbon-electrode manufacturing plant. *Ann Occup Hyg.* 1998; 42(2): 105-114.
- Van Dyke MV, LaMontagne AD, Martyny JW, Rutenber AJ.** Development of an exposure database and surveillance system for use by practicing OSH professionals. *Appl Occup Environ Hyg.* 2001; 16(2): 135-143.
- Van Hemmen JJ.** EUROPOEM, a predictive occupational exposure database for registration purposes of pesticides. *Appl Occup Environ Hyg.* 2001; 16(2): 246-250.
- Van Schooten FJ, Jongeneelen FJ, Hillebrand MJ, van Leeuwen FE, de Loeff AJ, Dijkmans AP, et al.** Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in white blood cell DNA and 1-hydroxypyrene in the urine from aluminum workers: relation with job category and synergistic effect of smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995; 4(1): 69-77.
- Van Tongeren M, Jimenez AS, Hutchings SJ, MacCalman L, Rushton L, Cherrie JW.** Occupational cancer in Britain. Exposure assessment methodology. *Br J Cancer.* 2012; 107 Suppl 1: S18-26.
- VanRooij JG, Bodelier-Bade MM, Jongeneelen FJ.** Estimation of individual dermal and respiratory uptake of polycyclic aromatic hydrocarbons in 12 coke oven workers. *Br J Ind Med.* 1993; 50(7): 623-632.
- Vermeulen R, Stewart P, Kromhout H.** Dermal exposure assessment in occupational epidemiologic research. *Scand J Work Environ Health.* 2002; 28(6): 371-385.
- Veyrand B, Sirot V, Durand S, Pollono C, Marchand P, Dervilly-Pinel G, et al.** Human dietary exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: results of the second French Total Diet Study. *Environ Int.* 2013; 54: 11-17.
- Vincent R, Jeandel B.** COLCHIC-occupational exposure to chemical agents database: current content and development perspectives. *Appl Occup Environ Hyg.* 2001; 16(2): 115-121.
- Vione D, Barra S, De Gennaro G, De Rienzo M, Gilardoni S, Perrone MG, et al.** Polycyclic aromatic hydrocarbons in the atmosphere: monitoring, sources, sinks and fate. II: Sinks and fate. *Ann Chim.* 2004; 94(4): 257-268.

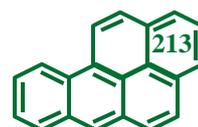


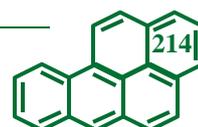
- Vyskocil A, Drolet D, Viau C, Brodeur J, Tardif R, Gerin M, et al.** Database for the toxicological evaluation of mixtures in occupational atmospheres. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2004; 18(3): 235-242.
- Walters GI, Kirkham A, McGrath EE, Moore VC, Robertson AS, Burge PS.** Twenty years of SHIELD: decreasing incidence of occupational asthma in the West Midlands, UK? *Occup Environ Med.* 2015; 72(4): 304-310.
- Wang J, Chen S, Tian M, Zheng X, Gonzales L, Ohura T, et al.** Inhalation cancer risk associated with exposure to complex polycyclic aromatic hydrocarbon mixtures in an electronic waste and urban area in South China. *Environ Sci Technol.* 2012; 46(17): 9745-9752.
- Wang Y, Hu L, Lu G.** Health risk analysis of atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons in big cities of China. *Ecotoxicology.* 2014; 23(4): 584-588.
- Wang Y, Zhai W, Wang H, Xia X, Zhang C.** Benzo(a)pyrene promotes A549 cell migration and invasion through up-regulating Twist. *Arch Toxicol.* 2015; 89(3): 451-458.
- Wang Z, Chen J, Yang P, Qiao X, Tian F.** Polycyclic aromatic hydrocarbons in Dalian soils: distribution and toxicity assessment. *J Environ Monit.* 2007; 9(2): 199-204.
- Wassenberg DM and Di Giulio RT.** Synergistic embryotoxicity of polycyclic aromatic hydrocarbon aryl hydrocarbon receptor agonists with cytochrome P4501A inhibitors in *Fundulus heteroclitus*. *Environ Health Perspect.* 2004; 112(17): 1658-1664.
- Waters M, McKernan L, Maier A, Jayjock M, Schaeffer V, Brosseau L.** Exposure Estimation and Interpretation of Occupational Risk: Enhanced Information for the Occupational Risk Manager. *J Occup Environ Hyg.* 2015; 12 Suppl 1: S99-S111.
- Wells PG, McCallum GP, Lam KC, Henderson JT, Ondovcik SL.** Oxidative DNA damage and repair in teratogenesis and neurodevelopmental deficits. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2010; 90(2): 103-109.
- Werner MA, Attfield MD.** Effect of Different Grouping Strategies in Developing Estimates of Personal Exposures: Specificity Versus Precision. *Appl Occup Environ Hyg.* 2000; 15(1): 21-25.
- Wexler P, Judson R, de Marcellus S, De Knecht J, Leinala E.** Health effects of toxicants: Online knowledge support. *Life Sci.* 2016; 145: 284-293.
- Wheeler RW, Hearl FJ, McCawley M.** An industrial hygiene characterization of exposure to diesel emissions in an underground coal mine. *Environ Int.* 1981; 5: 485-488.
- White AJ, Bradshaw PT, Herring AH, Teitelbaum SL, Beyea J, Stellman SD, et al.** Exposure to multiple sources of polycyclic aromatic hydrocarbons and breast cancer incidence. *Environ Int.* 2016; 89-90: 185-192.
- Williams FM.** EDETOX. Evaluations and predictions of dermal absorption of toxic chemicals. *Int Arch Occup Environ Health.* 2004; 77: 150-151.
- Winkler RL.** The consensus of subjective probability distributions. *Management Science.* 1968; 15(2): B-61-B-75.
- Winkler RL, Cummings LL.** On the choice of a consensus distribution in Bayesian analysis. *Organizational Behavior and Human Performance.* 1972; 7: 63-76.
- Wu JD, Milton DK, Hammond SK, Spear RC.** Hierarchical cluster analysis applied to workers' exposures in fiberglass insulation manufacturing. *Ann Occup Hyg.* 1999; 43(1): 43-55.
- Wullenweber A, Kroner O, Kohrman M, Maier A, Dourson M, Rak A, et al.** Resources for global risk assessment: the International Toxicity Estimates for Risk (ITER) and Risk Information Exchange (RiskIE) databases. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008; 233(1): 45-53.
- Yu Y, Li Q, Wang H, Wang B, Wang X, Ren A, et al.** Risk of human exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: A case study in Beijing, China. *Environ Pollut.* 2015; 205: 70-77.
- Zaccaria KJ, McClure PR.** Using immunotoxicity information to improve cancer risk assessment for polycyclic aromatic hydrocarbon mixtures. *Int J Toxicol.* 2013; 32(4): 236-250.
- Zalel A, Yuval, Svecova V, Sram RJ, Bartonova A.** Modeling airborne benzo(a)pyrene concentrations in the Czech Republic. *Atmos Environ.* 2015; 101: 166-176.
- Zelinkova Z, Wenzl T.** EU marker polycyclic aromatic hydrocarbons in food supplements: analytical approach and occurrence. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2015; 32(11): 1914-1926. a.
- Zelinkova Z, Wenzl T.** The Occurrence of 16 EPA PAHs in Food - A Review. *Polycycl Aromat Compd.* 2015; 35(2-4): 248-284. b.
- Zhang Y, Guo CS, Xu J, Tian YZ, Shi GL, Feng YC.** Potential source contributions and risk assessment of PAHs in sediments from Taihu Lake, China: comparison of three receptor models. *Water Res.* 2012; 46(9): 3065-3073.
- Zhang Y, Dong S, Wang H, Tao S, Kiyama R.** Biological impact of environmental polycyclic aromatic hydrocarbons (ePAHs) as endocrine disruptors. *Environ Pollut.* 2016; 213: 809-824.
- Zou Y, Wang L, Christensen ER.** Problems in the fingerprints based polycyclic aromatic hydrocarbons source apportionment analysis and a practical solution. *Environ Pollut.* 2015; 205: 394-402.





## VALORISATION DES TRAVAUX





### COMMUNICATIONS ORALES

*Petit P, Bicout DJ, Maître A.* De l'Exposition Professionnelle aux mélanges d'Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques à l'Estimation du Risque de Cancers Professionnels. Journée des doctorants TIMC, 03 Février 2015, Grenoble

*Petit P, Barbeau D, Bicout DJ, Maître A.* Approche translationnelle pour estimer les risques professionnels et environnementaux des populations. Journée thématique Santé-Environnement/Santé des écosystèmes, 14 septembre 2015, Grenoble

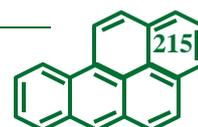
### COMMUNICATIONS AFFICHEES

*Petit P, Bicout DJ, Persoons R, Maître A.* Modélisation des expositions aux mélanges d'hydrocarbures aromatiques polycycliques pour une meilleure estimation des risques sanitaires. Journée de la Recherche Médicale de Grenoble 2014, Grenoble, 13 Juin 2014. Abstract book: 115pages, p87

*Petit P, Bicout DJ, Persoons R, Maître A.* Modeling source functions of atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons in occupational environment. AIRMON 2014, 8th International Symposium on Modern Principles for Air Monitoring and Biomonitoring, Marseille, 15-19 June 2014. Book of Abstracts: 240 pages, p221

*Petit P, Bicout DJ, Maître A.* De l'Exposition Professionnelle aux mélanges d'Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques à l'Estimation du Risque de Cancers Professionnels. Journée de l'EDISCE, 01 Juin 2015, Grenoble

*Petit P, Bicout DJ, Persoons R, Maître A.* Modeling cancer risk associated to inhalation exposure to Polycyclic aromatic hydrocarbons in industries. Poster 351, Poster session Cancer epidemiology 5: mixed. European Congress of Epidemiology, Healthy Living, 25-27 June 2015, Maastricht, the Netherlands. Abstracts, 1032 p, p. 653-654



## MODÉLISATION DES EXPOSITIONS AUX MÉLANGES D'HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES POUR UNE MEILLEURE ESTIMATION DES RISQUES SANITAIRES

P. Petit<sup>1</sup>, D.J. Bicot<sup>1,2</sup>, R. Persoons<sup>1,3</sup> and A. Maître<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Equipe Environnement et Prédiction de la Santé des Populations (EPSP), Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 CNRS – UJF), Grenoble

<sup>2</sup>Biomathématiques et Épidémiologie, Equipe EPSP, VetagroSup, Lyon

<sup>3</sup>Unité Fonctionnelle de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, DBTP, IBP, CHU de Grenoble

### INTRODUCTION

- Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP)** → Des millions de **travailleurs exposés** (ex.: Bitumes, production d'Aluminium, Silicium) [1]
  - HAP = **mélanges complexes** de gaz et particules
    - source : combustion incomplète ou distillation produits dérivés de houille ou de charbon
    - composition variable** → dépend des sources d'émission [2,3]
    - HAP particulaires → Certains composés classés **cancérogènes pour l'homme** → Benzo[a]Pyrène (BaP) = HAP le plus dangereux
  - Estimation des risques** causés par les HAP : se heurte à 2 problèmes :
    - manque de connaissance des niveaux d'exposition
    - manque de connaissance de la composition chimique des mélanges
- HAP = Risque sanitaire majeur**
- Objectif de l'étude: Création de Matrices activité industrielle – source d'exposition**
- Développement approche → Groupes d'activités ayant des fonctions d'exposition aux HAP comparables**

### MATÉRIELS ET MÉTHODES

#### Présentation de la base de données Exporisq-HAP

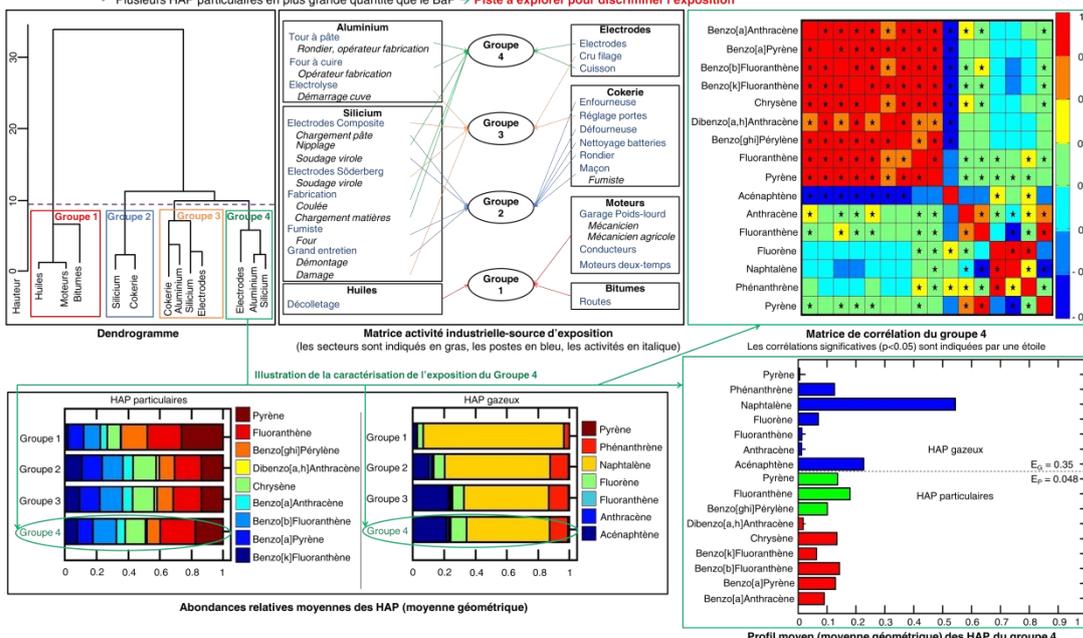
- Créée par l'Equipe EPSP – CHU, soutien ANSES
- Depuis 1995
- Données quantitatives de l'exposition atmosphérique aux HAP
- 32 964 mesures
- 1 656 prélèvements atmosphériques (individuel et ambiance)
- 129 entreprises
- 981 travailleurs
- 12 secteurs industriels
  - Divisés en 50 postes de travail
  - Subdivisés en 131 activités professionnelles
- Concentrations (en ng/m<sup>3</sup>) de :
  - Phase gazeuse : 7 HAP
  - Phase particulaire : 12 HAP
- Information associée à chaque prélèvement et pouvant expliquer les niveaux de concentration:
  - Année, saison
  - Durée de prélèvement
  - Equipements de protection collective (ex.: ventilation)
  - Equipements de protection individuelle (ex.: masque P3, gants nitriles)
  - Sexe, habitudes tabagiques
  - ...

Entreprise	Secteur industriel	Poste de travail	Activité	Durée de prélèvement	Débit de prélèvement	Volume de prélèvement	Naphtalène	Pyrène gazeux	Pyrène particulaire	BaP
22	2	21	211	110	1005	111	2290	16	4023	3968
22	2	21	214	293	970	284	4205	358	952	1015
63	6	62	620	117	1036	121	1599	12	0,66	1,6
63	6	64	640	226	1031	232	5255	2,9	8,0	4,3
63	6	62	621	452	1008	483	10601	33	5,0	13
63	6	63	632	307	1043	300	17858	0,66	15	10
63	6	62	621	64	1030	70	18345	14	68	62
26	2	21	212	19	1041	21	913	4,4	234	182

#### Description de l'approche

### RÉSULTATS

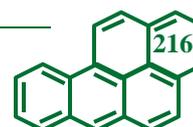
- 12 groupes d'activités** identifiés → 3 pour les courtes durées, 4 pour les intermédiaires et 5 pour les longues
- Au sein d'un secteur : différents postes peuvent se retrouver dans plusieurs groupes → ex.: le poste de fabrication de électrodes composites d'alimentation
- Au sein d'un poste : différentes activités peuvent se retrouver dans plusieurs groupes → ex.: activités Niplage et Chargement de pâte du poste d'entretien des électrodes composites d'alimentation → **Indispensable de connaître le détail des activités professionnelles du salarié → Caractérisation précise de l'exposition**
- Phase gazeuse : Naphtalène = composé majoritaire → problème: très peu corrélé avec les autres HAP (gazeux et particulaires)
- Phase particulaire : Pas de composé dominant → **HAP particulaires** très bien **corrélés** entre eux
  - %BaP : 10-15%
  - Plusieurs HAP particulaires en plus grande quantité que le BaP → **Piste à explorer pour discriminer l'exposition**



### CONCLUSION

Les **matrices activité industrielle-source d'exposition** ainsi créées permettent de fournir les **profils des niveaux d'exposition** attendus pour les travailleurs à partir de leur activité professionnelle. Ces résultats seront utilisés pour **évaluer les risques sanitaires** des différents groupes identifiés dans cette étude.

[1] Ministère du Travail, de l'Emploi, de la Formation Professionnelle et du Dialogue Social. Les expositions aux produits chimiques cancérigènes en 2010. Enquête SUMER 2010. Dares Analyses, Septembre 2013. N°054  
 [2] Manoli E, Kouras A, Samara C. profile analysis of ambient and source emitted particle-bound polycyclic aromatic hydrocarbons from three sites in northern Greece. Chemosphere. 2004;56(9):867-78.  
 [3] Scarselli A, Di Marco D, Marinaccio A, Iavicoli S. Assessment of Work-Related Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Italy. Am J Ind Med. 2013 Feb 28; 9p. Epub.



## MODELING SOURCE FUNCTIONS OF ATMOSPHERIC POLYCYCLIC AROMATIC HYDROCARBONS IN OCCUPATIONAL ENVIRONMENT

P. Petit<sup>1</sup>, D.J. Bicot<sup>1,2</sup>, R. Persoons<sup>1,3</sup> and A. Maître<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Environment and Health Prediction in Populations Unit, TIMC Laboratory – UMR CNRS 5525, Joseph Fourier University, Grenoble, France

<sup>2</sup>Biomathematics and Epidemiology, VetAgro Sup, Veterinary Campus of Lyon, Marcy l'Etoile, France

<sup>3</sup>Occupational and Environmental Toxicology Unit, Biochemistry Toxicology and Pharmacology Department, Biology and Pathology Institute, Grenoble teaching Hospital, Grenoble, France

### INTRODUCTION

- Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) → Millions of workers exposed (Silicon production, Asphalt ...) [1]
- PAHs = complex mixtures in the atmosphere
  - Emitted during the combustion process or the distillation of coal and oil
  - Mixtures = a particulate phase (heavier compounds, potentially carcinogenic) + a gaseous phase (lighter compounds, less toxic)
  - Airborne concentrations (levels) and relative proportions (profiles) are highly variable → function of the emission sources [2,3]
- PAHs risk assessment faces 2 main problems
  - Lack of knowledge of occupational exposure
  - Lack of accurate characterization of PAHs mixtures chemical composition

PAHs = major health issue

- Study purpose: Accurately characterize PAHs mixtures**
- Development of an approach
    - Identify industrial sectors sharing similar exposure functions
    - Model PAHs' plant exposure functions
    - Assess the sanitary health risk at a latter stage

### MATERIALS AND METHODS

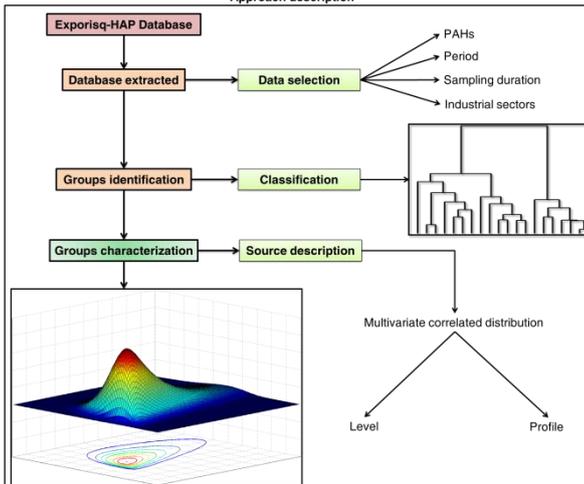
#### Exporisq-HAP database

- Exposure database
- Created by the EPSP Unit – Grenoble teaching Hospital, supported by the ANSES
- Since 1995
- Quantitative data of atmospheric PAHs exposure
- 32 964 measurements
- 1 656 air samplings (personal and area monitoring)
- 129 companies
- 961 workers
- 12 industrial sectors
  - Divided into 50 work posts
  - Subdivided into 131 activities
- Concentrations (in ng/m<sup>3</sup>) of :
  - Gaseous phase: 7 PAHs
  - Particulate phase: 12 PAHs
- Information associated with each measurements that could explain level concentration
  - Year, season
  - Sampling duration
  - Collective protective equipment (e.g.: ventilation)
  - Individual protective equipment (e.g.: nitrile gloves, respirators)
  - Gender, smoking habits
  - ...

Example: Exporisq-HAP database extract

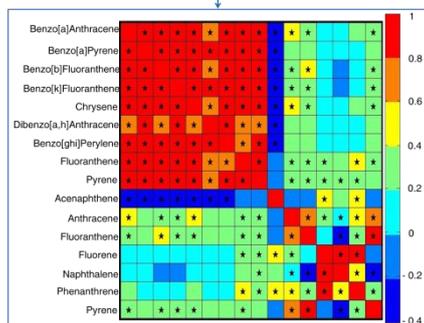
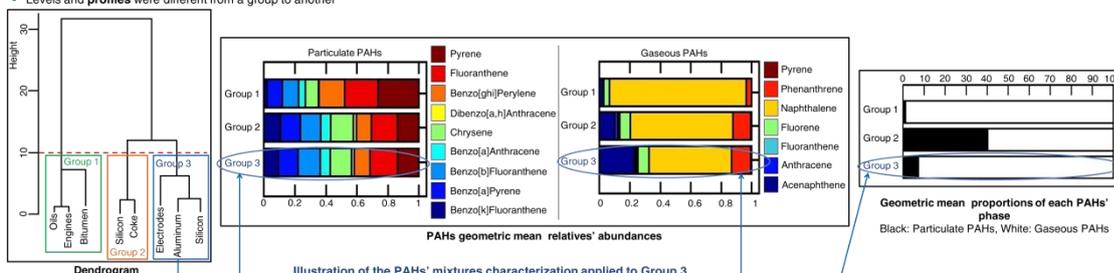
Company	Industrial sector	Work post	Activity	Sampling duration	Sampling flow rate	Sampling volume	Naphthalene	Gaseous Pyrene	Particulate Pyrene	BaP
22	2	21	211	110	1005	111	2280	16	4023	3368
22	2	21	214	293	970	284	4205	358	952	1015
63	6	62	620	117	1036	121	1569	12	0.66	1.6
63	6	64	640	225	1031	232	9255	2.9	8.0	4.3
63	6	621	482	1008	483	10501	33	5.0	13	
63	6	63	632	307	1043	300	17856	0.66	15	10
26	2	21	212	19	1041	21	913	4.4	234	182

#### Approach description

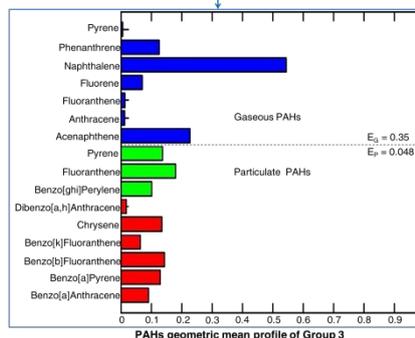


### RESULTS

- 12 groups were identified → their exposure function was modeled and described as a multivariate correlated distribution
- Highest levels → Coke, Silicon, Aluminum and Electrode production
- Lowest levels → Oils, Engines and Bitumen industrial sector
- Correlations → Within and between each phase (gas and particle)
  - Particulate PAHs well correlated with each other as shown in the example underneath
- PAHs chemical composition
  - Differ from a group to another
  - Naphthalene = always the most abundant gaseous PAHs
  - Pyrene and Fluoranthene = most abundant particulate PAHs
  - %Benzo[a]Pyrene within the particulate phase: 10-15%
- Levels and profiles were different from a group to another



Significant correlation (p<0.05) are indicated with a star



$E_g = 0.35$   
 $E_p = 0.048$

### CONCLUSION

- This approach enables us to:
  - Identify industrial sectors sharing similar PAHs' exposure function for several sampling duration
  - Model PAHs' plant exposure function
  - Characterize PAHs' exposure function of many industrial sectors → accurate description of PAHs chemical mixtures composition
  - Create Occupational activity – Exposure function Matrices → allow us to provide the expected exposure profile and level of workers by only knowing their occupational activity
- This results could be further used to assess occupational exposure and health risk in each identified group

[1] Ministère du Travail, de l'Emploi, de la Formation Professionnelle et du Dialogue Social. Les expositions aux produits chimiques cancérigènes en 2010. Enquête SUMER 2010. Données Analyses. Septembre 2013. N°054

[2] Manoli E, Kouras A, Samara C. Profile analysis of ambient and source emitted particle-bound polycyclic aromatic hydrocarbons from three sites in northern Greece. Chemosphere. 2004;56(9):967-76.

[3] Scarselli A, Di Marzio D, Marinaccio A, Iavicoli S. Assessment of Work-Related Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Italy. Am J Ind Med. 2013 Feb 28; 9p. Epub.

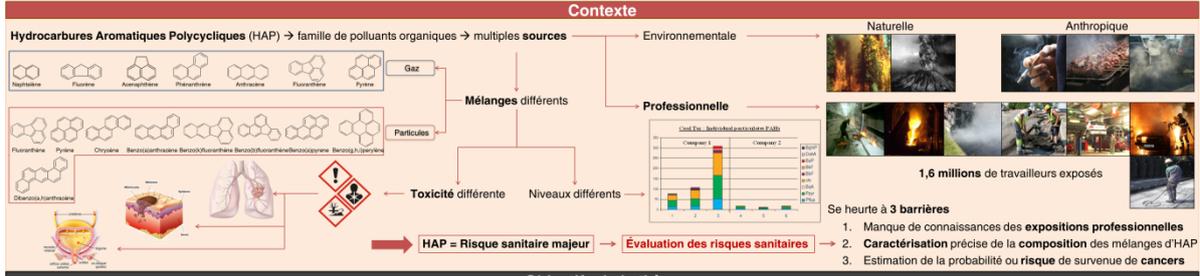
**DE L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE AUX MÉLANGES D'HYDROCARBURES AROMATIQUES POLYCYCLIQUES  
À L'ESTIMATION DU RISQUE DE CANCERS PROFESSIONNELS**

P. Petit<sup>1</sup>, D.J. Bicut<sup>1,2</sup> and A. Maître<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Equipe Environnement et Prédiction de la Santé des Populations (EPSP), Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 CNRS - UJF), Grenoble

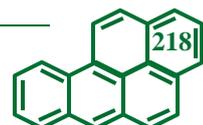
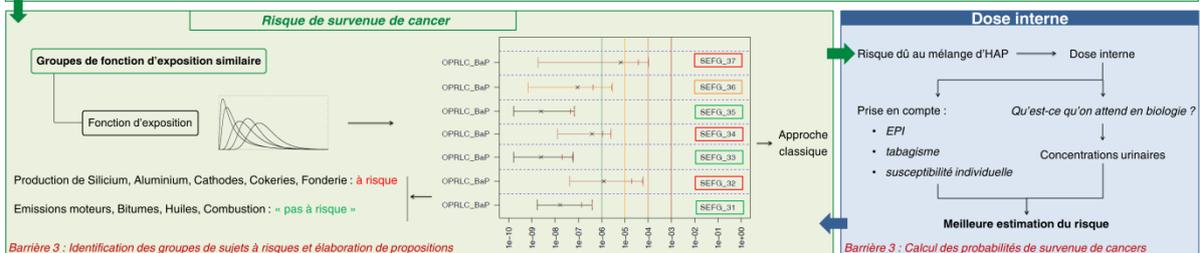
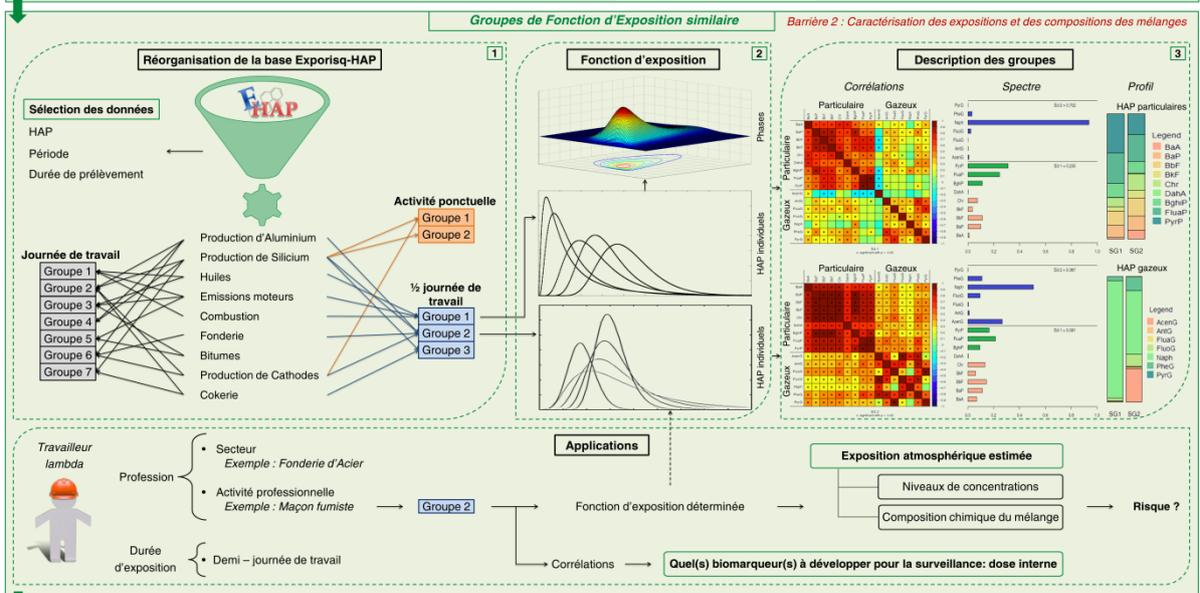
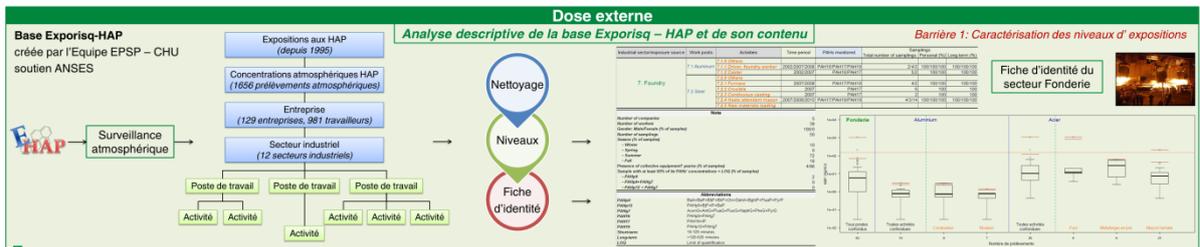
<sup>2</sup>Biomathématiques et Epidémiologie, Equipe EPSP, VetagroSup, Lyon

<sup>3</sup>Unité Fonctionnelle de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, DBTP, IBP, CHU de Grenoble

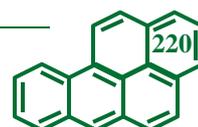


**Objectifs de la thèse**

- Caractériser les **expositions** (niveaux de concentrations et composition chimique des mélanges)
- Définir/Identifier les groupes de  **sujets à risques de survenue de cancers**
- Calculer les **probabilités** de survenue de cancer
- Elaborer des **propositions** pour diminuer les expositions et l'incidence des pathologies

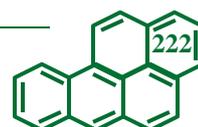






## ANNEXE





## Annexe 1 : Comment créer une base de données ?

### 1. Définitions

Les bases de données sont de plus en plus utilisées, dans des domaines très variés par un nombre grandissant de personnes, surtout depuis l'avènement récent des « big data » et de la fouille de données (« data mining »). Cependant, la conception et la construction d'une base de données peuvent s'avérer être des tâches compliquées.

Pour démarrer, il faut tout d'abord définir les notions et termes qui sont couramment utilisés :

Une **donnée** peut être un chiffre, une date ou des chaînes de caractères.

Une **base de données** (BDD) est un ensemble, une collection de données. Il existe des BDD non-informatiques (ex. : un annuaire téléphonique) et des BDD informatiques, qui sont généralement organisées sous forme d'un ou plusieurs tableaux. Seules les bases de données informatiques seront abordées ici.

Une **entité** correspond à l'objet, au sujet pour lequel la base est créée et utilisée (ex. : véhicules automobiles, concentration). L'entité peut être vue comme la variable à expliquer. Une entité peut être multiple. Par exemple, si le sujet d'étude (entité) est le climat, alors la température, la pluviométrie, l'hygrométrie ou encore l'ensoleillement peuvent être étudiés simultanément.

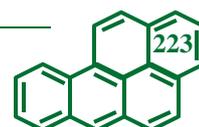
Un **attribut** constitue une caractéristique (propriété, relation) d'une entité (ex. : la couleur d'un véhicule automobile). Les attributs peuvent être perçus comme les variables explicatives. Un attribut peut être multiple. Par exemple, dans le cas où le salarié constitue un attribut, il peut être intéressant de connaître à la fois son nom, son prénom, sa date de naissance, son poids, sa taille, son numéro de sécurité sociale, sa profession...

La **résolution** est la finesse à laquelle une entité, un attribut est étudié(e). Par exemple si l'entité est définie comme la concentration d'une famille de polluants, la résolution peut correspondre aux concentrations de plusieurs congénères de cette famille. Si l'un des attributs de cette entité est le contexte professionnel, alors le groupe homogène d'exposition peut correspondre à la résolution de cet attribut. Parmi les résolutions communément utilisées on peut également citer les échelles spatiales et temporelles.

Un « **tuple** » ou un **enregistrement** correspond à une ligne du tableau et contient les données de chacune des variables étudiées. Un enregistrement est toujours unique.

Les variables (explicatives et à expliquer) constituent quant à elles les colonnes de la base.

Les BDD ont la caractéristique de disposer d'un accès facile, rapide et sécurisé à des informations très structurées, de pouvoir être mises à jour, de pouvoir évoluer ainsi que de permettre l'utilisation multiple de données. Les BDD constituent le cœur des systèmes de gestion des bases de données. Ces systèmes sont des logiciels qui permettent d'accéder, de structurer, de manipuler, de mettre à jour et de sécuriser la base.



Plusieurs utilisateurs peuvent par le biais de ces systèmes utiliser la BDD simultanément. Parmi les logiciels existants, peuvent être cités Microsoft Access®, Microsoft SQL Server®, Oracle®, FoxPro® ou encore Paradox®.

## 2. Principes généraux de la construction d'une BDD

Les principales étapes à suivre pour concevoir et implémenter une base de données sont présentées sur la Figure 36. L'approche est organisée selon cinq grandes phases. Les trois premières ont pour objectif de concevoir la BDD et sont réalisées a priori. Les stades 4 et 5 sont quant à eux effectués a posteriori, et ont pour but de collecter des informations et de les implémenter dans la base.

Dans l'étape 1, il est nécessaire de déterminer les objectifs de création et d'utilisation de la BDD à créer. « *A quoi va-t-elle servir ?* », « *comment faudra-t-il l'utiliser ?* », « *quels sont les objectifs à atteindre ?* », « *qui pourra l'utiliser ?* », « *quels seront les rôles des différentes personnes ?* », « *quelles seront les sorties obtenues avec la BDD ?* » sont les principales interrogations auxquelles il faut répondre. A la fin de cette étape, le sujet d'étude/entité et sa résolution devront être établis.

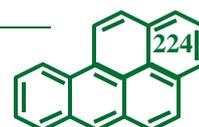
La phase 2 consiste à effectuer des recherches concernant les renseignements requis. Il faut tout d'abord commencer par savoir s'il existe déjà une BDD qui répond aux objectifs établis à l'étape 1. Si tel est le cas la création d'une base de données peut ne pas être nécessaire. Ensuite il faut faire l'inventaire des informations existantes en réalisant une revue de la littérature et une synthèse des données déjà à disposition. Cette phase permet d'identifier tous les attributs (et leurs résolutions) existants concernant l'entité choisie et de savoir où et comment il est possible d'obtenir des informations les concernant.

Le dessin de la troisième étape est de concevoir la structure/squelette de la future BDD. Pour ce faire il faut sélectionner parmi les attributs répertoriés ceux qui sont jugés les plus pertinents dans l'optique de réaliser les objectifs. Il est important de déterminer quels sont les attributs qu'il faudra diviser en plusieurs parties pertinentes. Par exemple, l'identité d'un individu peut être scindée en plusieurs parties : premier prénom, deuxième prénom, nom de famille. A l'issue de l'étape 3, un ou plusieurs tableaux seront créés et constitueront la base de données qu'il faudra par la suite remplir. A cette étape le(s) tableau(x) ne comporte(nt) qu'une seule ligne correspondant aux noms/entêtes des variables choisies (explicatives et à expliquer).

Dans la phase 4, il est nécessaire de recueillir les données des variables d'intérêts. Pour ce faire, il est possible, mais ce n'est pas obligatoire, d'établir un formulaire qui récapitule toutes les informations nécessaires à se procurer.

L'étape 5 consiste quant à elle à implémenter les informations, obtenues dans l'étape précédente, dans la base de données.

L'approche présentée dans l'article 1 correspond en fait à une application de celle présentée sur la Figure 36.



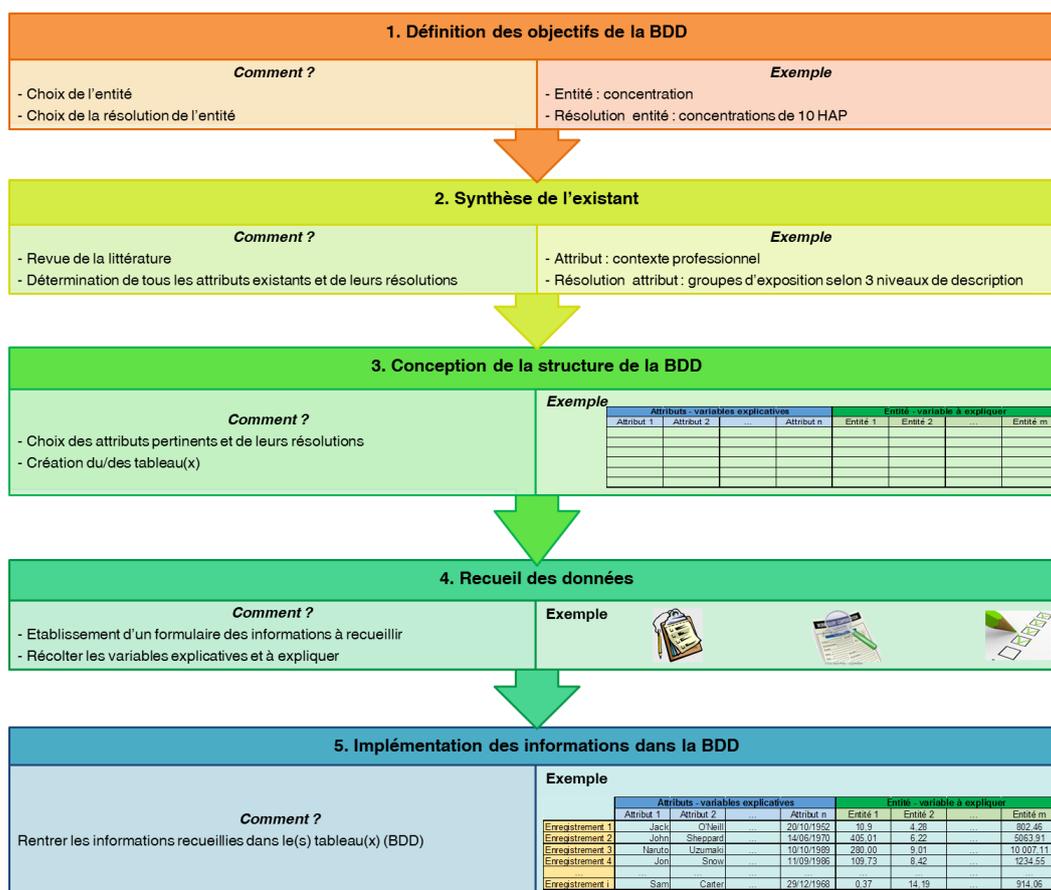
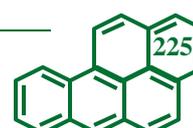


Figure 36 : Etapes à suivre pour concevoir et implémenter une base de données  
 BDD : base de données, HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques

### 3. Structure d'une BDD

A l'issue de l'approche, la BDD est conçue. Celle-ci est structurée sous forme de tableau. A titre d'illustration, la Figure 8 présente la structure type d'une base de données en prenant comme exemple la base E-HAP. La base est composée de  $j$  colonnes correspondant aux attributs (variables explicatives) et entité (variables à expliquer). Les lignes  $i$  se réfèrent aux enregistrements (ici prélèvements). Enfin chaque case  $i, j$  indique quant à elle la valeur de la variable  $j$  (explicative ou à expliquer) pour l'enregistrement  $i$ .

Une étape supplémentaire à l'approche présentée sur la Figure 36 pourrait être ajoutée et consisterait à effectuer l'analyse du contenu de la base.



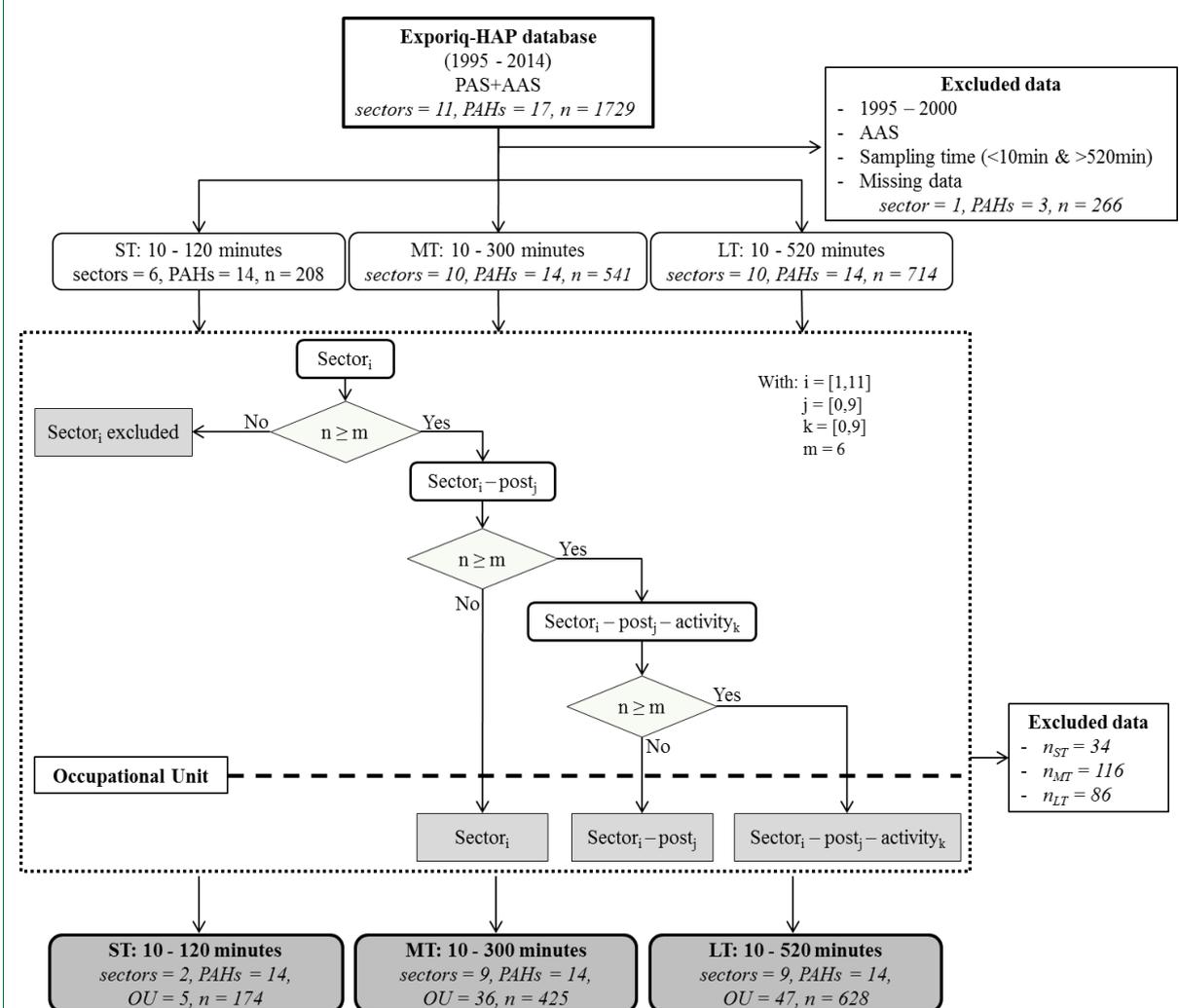
## Annexe 2 : Supplément de l'article 3

## Supplemental Material

**Modeling the exposure functions of atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons mixtures in occupational environments**Pascal Petit <sup>a,\*</sup>, Anne Maître <sup>a,c</sup>, Renaud Persoons <sup>a,c</sup> and Dominique J. Bicout <sup>a,b,\*</sup><sup>a</sup> Grenoble Alpes University, TIMC-IMAG (UMR 5525 CNRS - UJF), EPSP team (Environment and Health Prediction of Populations), F-38000 Grenoble, France<sup>b</sup> Biomathematics and Epidemiology EPSP-TIMC, VetAgro Sup, Veterinary Campus of Lyon, Marcy l'Etoile, France<sup>c</sup> Grenoble Alpes teaching Hospital, Occupational and Environmental Toxicology Laboratory, Biochemistry Toxicology and Pharmacology Department, Biology and Pathology Institute, F-38000 Grenoble, France

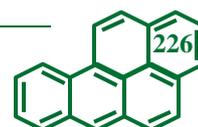
\* Corresponding author at: Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 CNRS - UJF), équipe EPSP, UFR de Médecine de Grenoble, Domaine de La Merci, 38706 La Tronche Cedex, France. Tel.: + 33 (0)4 76 63 75 06.

pascal.petit@imag.fr (P. Petit), bicout@ill.fr (DJ. Bicout).

**Fig.S1:** Data extraction and preparation

PAS: personal air sampling, AAS: area air sampling, n: number of samples, ST: short-term activity sampling duration, MT: half-shift sampling duration, LT: day-shift sampling duration, i: number of sectors, j: number of work posts within a sector, k: number of activities within a work post, OU: number of occupational units,  $m = 6$ .

Area air samplings were excluded. Personal air samplings with durations smaller than 10 minutes or greater than 520 minutes or with at least one missing data were excluded. A missing data was defined as a missing measurement (or concentration) and a sampling which duration was missing. Data below the limit of quantification (LOQ) were replaced with half of the LOQ. The purpose of the itemization was to organize data in terms of occupational units; where an occupational unit is the smallest description level of a sector of which there is a sufficient number (6 at minimum) of monitoring records



in the Exporisq-HAP database.

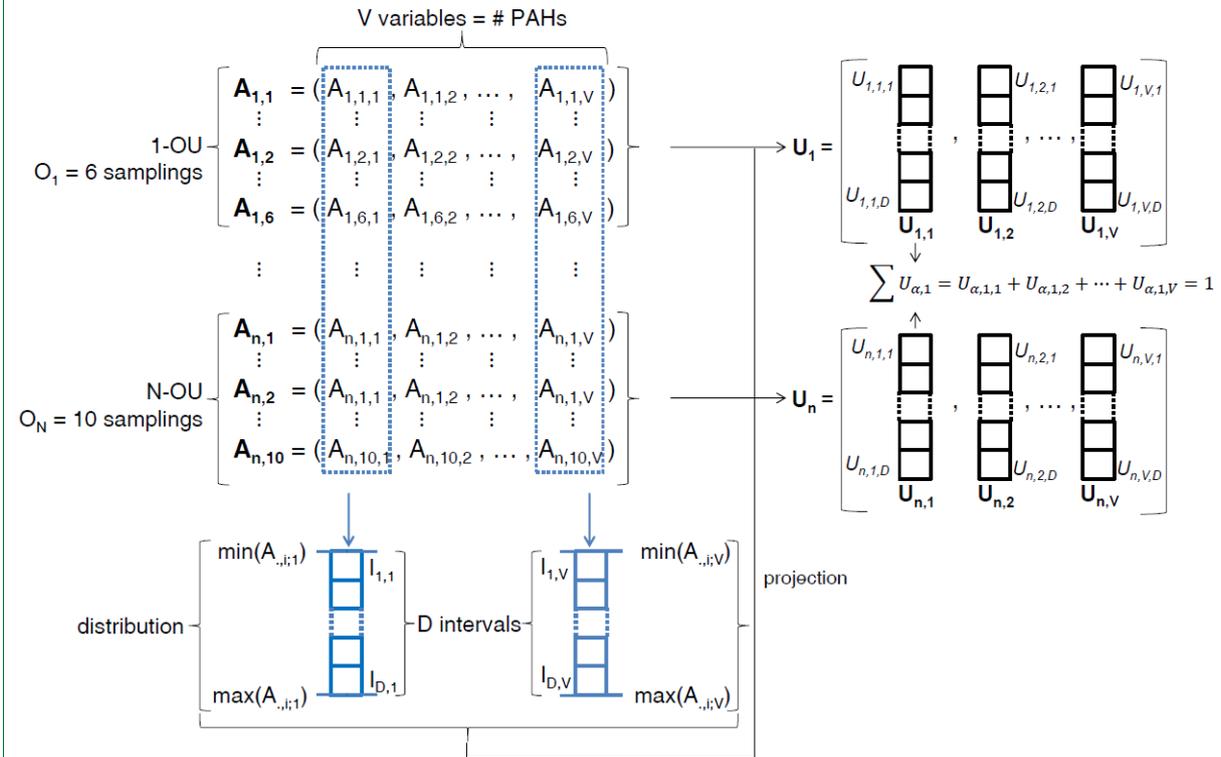


Fig.S2: OU mapping

V: number of variables, OU: occupational unit, N: number of OU,  $O_{\alpha}$ : number of samplings, i: monitored sample,  $A_{\alpha,i}$ : air sampling vector of concentrations of all monitored PAHs, D: number of interval I, I: interval of the  $A_{\alpha,i,v}$  distribution,  $U_{\alpha}$ : OU mapping vector,  $U_{\alpha,v}$ : distribution vector describing the  $v^{\text{th}}$  element of all  $A_{\alpha}$ 's in the space of all  $A_{\alpha}$ 's,  $U_{\alpha,v,k}$ : proportion of  $A_{\alpha,i,v}$  (over all sample in the  $\alpha - OU$ ) belonging to the interval  $I_{v,k}$ .

Table S.1: List of the sampled 16 PAHs and their abbreviations

PAH	Abbreviation	Phase	CAS number
Naphthalene	Naph	Gaseous	91-20-3
Acenaphthene	Acen	Gaseous	83-32-9
Fluorene	Fluo	Gaseous	86-73-7
Anthracene	Ant	Gaseous	120-12-7
Phenanthrene	Phe	Gaseous	85-01-8
Fluoranthene	FluaG	Gaseous	206-44-0
Pyrene	PyrG	Gaseous	129-00-0
Fluoranthene	FluaP	Particulate	206-44-0
Pyrene	PyrP	Particulate	129-00-0
Benzo[ghi]perylene	BghiP	Particulate	191-24-2
Chrysene	Chr	Particulate	218-01-9
Benzo[a]anthracene	BaA	Particulate	56-55-3
Benzo[b]fluoranthene	BbF	Particulate	205-99-2
Benzo[k]fluoranthene	BkF	Particulate	207-08-9
Benzo[a]pyrene	BaP	Particulate	50-32-8
Dibenzo[a,h]anthracene	DahA	Particulate	53-70-3

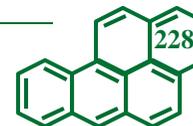
**Table S.2:** CG exposure functions: Parameters of the multivariate lognormal distributions for the exposure functions of PAHs at the congener scale (CG). Denoting the concentrations of particulate and gaseous PAHs by,  $(C_{p,1}, C_{p,2}, \dots, C_{p,9}; C_{g,1}, C_{g,2}, \dots, C_{g,7})$   $\stackrel{\text{concentration of}}{=} (BaA, BaP, BbF, BkF, Chr, DahA, BghiP, FluaP, PyrP; Acen, Ant, FluaG, Fluo, Naph, Phe, PyrG)$ , the exposure function for each group is given by the multivariate lognormal distribution,

$$P(C_{p,1}, \dots, C_{p,9}; C_{g,1}, \dots, C_{g,7}) = \left[ \frac{(2\pi)^{-16/2} |\Sigma|^{-1/2}}{C_{p,1} \times \dots \times C_{p,9} \times C_{g,1} \times \dots \times C_{g,7}} \right] \times \exp \left\{ -\frac{1}{2} \begin{bmatrix} \ln(C_{p,1}) - \mu_{p,1} \\ \vdots \\ \ln(C_{p,9}) - \mu_{p,9} \\ \ln(C_{g,1}) - \mu_{g,1} \\ \vdots \\ \ln(C_{g,7}) - \mu_{g,7} \end{bmatrix}^T \Sigma^{-1} \begin{bmatrix} \ln(C_{p,1}) - \mu_{p,1} \\ \vdots \\ \ln(C_{p,9}) - \mu_{p,9} \\ \ln(C_{g,1}) - \mu_{g,1} \\ \vdots \\ \ln(C_{g,7}) - \mu_{g,7} \end{bmatrix} \right\}$$

with the covariance matrix given by,

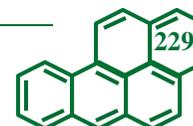
$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_{p,1}^2 & \cdots & \sigma_{p,1} \rho_{p,1;p,9} \sigma_{p,9} & \sigma_{p,1} \rho_{p,1;g,1} \sigma_{g,1} & \cdots & \sigma_{p,1} \rho_{p,1;g,7} \sigma_{g,7} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_{p,9} \rho_{p,9;p,1} \sigma_{p,1} & \cdots & \sigma_{p,9}^2 & \sigma_{p,9} \rho_{p,9;g,1} \sigma_{g,1} & \cdots & \sigma_{p,9} \rho_{p,9;g,7} \sigma_{g,7} \\ \sigma_{g,1} \rho_{g,1;p,1} \sigma_{p,1} & \cdots & \sigma_{g,1} \rho_{g,1;p,9} \sigma_{p,9} & \sigma_{g,1}^2 & \cdots & \sigma_{g,1} \rho_{g,1;g,7} \sigma_{g,7} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_{g,7} \rho_{g,7;p,1} \sigma_{p,1} & \cdots & \sigma_{g,7} \rho_{g,7;p,9} \sigma_{p,9} & \sigma_{g,7} \rho_{g,7;g,1} \sigma_{g,1} & \cdots & \sigma_{g,7}^2 \end{pmatrix}$$

where  $\mu_{p,k} = \ln(GM_{p,k})$ ,  $\mu_{g,l} = \ln(GM_{g,l})$ ,  $\sigma_{p,k} = \ln(SD_{p,k})$  and  $\sigma_{g,l} = \ln(SD_{g,l})$  are the geometrical mean and geometrical standard deviation of particulate and gaseous PAHs, respectively, over all samples of the group, and  $\rho_{d,k;d',l}$  the elements of the correlation coefficient between (logarithm of the concentrations of) PAHs such that the elements of the covariance matrix are given by,  $\Sigma_{d,k;d',l} = \sigma_{d,k} \times \rho_{d,k;d',l} \times \sigma_{d',l}$ .



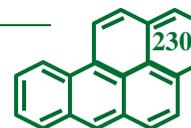
Annexe 2 : Supplément de l'article 3

CG	PAH	$\mu$	$\sigma$	Correlation coefficient ( $\rho$ )															
				BaA	BaP	BbF	BkF	Chr	DahA	BghiP	FluaP	PyrP	Acen	Ant	FluaG	Fluo	Naph	Phe	PyrG
1.1	BaA	5.26	1.89	1	0.96	0.96	0.99	0.97	0.45	0.93	0.89	0.95	0.39	0.51	0.35	0.41	0.62	0.52	0.36
	BaP	5.61	1.67	0.96	1	0.99	0.96	0.97	0.42	0.98	0.89	0.9	0.44	0.52	0.32	0.45	0.64	0.52	0.37
	BbF	5.76	1.67	0.96	0.99	1	0.96	0.98	0.44	0.97	0.89	0.9	0.41	0.55	0.37	0.43	0.64	0.55	0.4
	BkF	4.85	1.87	0.99	0.96	0.96	1	0.96	0.45	0.94	0.86	0.93	0.37	0.49	0.34	0.38	0.6	0.5	0.36
	Chr	5.69	1.64	0.97	0.97	0.98	0.96	1	0.47	0.95	0.92	0.93	0.45	0.56	0.39	0.46	0.67	0.57	0.41
	DahA	2.16	3.01	0.45	0.42	0.44	0.45	0.47	1	0.4	0.31	0.35	0.14	0.2	0.26	0.11	0.24	0.18	0.22
	BghiP	5.3	1.63	0.93	0.98	0.97	0.94	0.95	0.4	1	0.88	0.89	0.41	0.5	0.29	0.42	0.6	0.48	0.35
	FluaP	5.92	1.6	0.89	0.89	0.89	0.86	0.92	0.31	0.88	1	0.96	0.5	0.54	0.34	0.51	0.61	0.55	0.31
	PyrP	5.64	1.82	0.95	0.9	0.9	0.93	0.93	0.35	0.89	0.96	1	0.43	0.5	0.34	0.44	0.58	0.51	0.32
	Acen	6.59	1.48	0.39	0.44	0.41	0.37	0.45	0.14	0.41	0.5	0.43	1	0.68	0.33	0.85	0.78	0.7	0.36
	Ant	3.46	2.22	0.51	0.52	0.55	0.49	0.56	0.2	0.5	0.54	0.5	0.68	1	0.65	0.64	0.66	0.93	0.58
	FluaG	2.12	2.94	0.35	0.32	0.37	0.34	0.39	0.26	0.29	0.34	0.34	0.33	0.65	1	0.33	0.41	0.65	0.69
	Fluo	5.81	1.36	0.41	0.45	0.43	0.38	0.46	0.11	0.42	0.51	0.44	0.85	0.64	0.33	1	0.73	0.71	0.44
	Naph	7.76	1.18	0.62	0.64	0.64	0.6	0.67	0.24	0.6	0.61	0.58	0.78	0.66	0.41	0.73	1	0.69	0.49
	Phe	5.91	1.83	0.52	0.52	0.55	0.5	0.57	0.18	0.48	0.55	0.51	0.7	0.93	0.65	0.71	0.69	1	0.52
PyrG	1.3	2.68	0.36	0.37	0.4	0.36	0.41	0.22	0.35	0.31	0.32	0.36	0.58	0.69	0.44	0.49	0.52	1	
1.2	BaA	7.39	1.49	1	0.99	0.96	1	0.99	0.19	0.99	0.99	0.99	0.39	0.52	0.45	0.41	0.48	0.46	0.4
	BaP	7.83	1.53	0.99	1	0.95	0.99	0.98	0.18	0.99	0.98	0.98	0.39	0.48	0.38	0.39	0.44	0.41	0.34
	BbF	7.69	1.45	0.96	0.95	1	0.97	0.96	0.14	0.96	0.95	0.95	0.42	0.5	0.41	0.43	0.48	0.45	0.4
	BkF	6.97	1.53	1	0.99	0.97	1	0.98	0.17	1	0.98	0.99	0.41	0.53	0.44	0.41	0.48	0.46	0.41
	Chr	7.71	1.44	0.99	0.98	0.96	0.98	1	0.25	0.98	0.98	0.98	0.45	0.52	0.42	0.41	0.49	0.45	0.4
	DahA	4.36	2.91	0.19	0.18	0.14	0.17	0.25	1	0.15	0.24	0.22	0.07	0.16	0.15	0.07	-0.03	0.16	0.14
	BghiP	7.45	1.57	0.99	0.99	0.96	1	0.98	0.15	1	0.98	0.98	0.4	0.52	0.41	0.4	0.48	0.44	0.4
	FluaP	7.97	1.57	0.99	0.98	0.95	0.98	0.98	0.24	0.98	1	1	0.43	0.51	0.42	0.44	0.48	0.43	0.4
	PyrP	7.8	1.6	0.99	0.98	0.95	0.99	0.98	0.22	0.98	1	1	0.43	0.5	0.41	0.41	0.47	0.42	0.39
	Acen	6.55	1.74	0.39	0.39	0.42	0.41	0.45	0.07	0.4	0.43	0.43	1	0.25	0.02	0.37	0.47	0.26	0.08
	Ant	3.4	2.14	0.52	0.48	0.5	0.53	0.52	0.16	0.52	0.51	0.5	0.25	1	0.62	0.4	0.45	0.91	0.52
	FluaG	1.56	3.83	0.45	0.38	0.41	0.44	0.42	0.15	0.41	0.42	0.41	0.02	0.62	1	0.35	0.18	0.63	0.74
	Fluo	5.69	1.35	0.41	0.39	0.43	0.41	0.41	0.07	0.4	0.44	0.41	0.37	0.4	0.35	1	0.56	0.4	0.28
	Naph	7.85	0.92	0.48	0.44	0.48	0.48	0.49	-0.03	0.48	0.48	0.47	0.47	0.45	0.18	0.56	1	0.39	0.24
	Phe	5.75	1.79	0.46	0.41	0.45	0.46	0.45	0.16	0.44	0.43	0.42	0.26	0.91	0.63	0.4	0.39	1	0.4
PyrG	1.68	2.7	0.4	0.34	0.4	0.41	0.4	0.14	0.4	0.4	0.39	0.08	0.52	0.74	0.28	0.24	0.4	1	



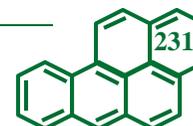
Annexe 2 : Supplément de l'article 3

CG	PAH	$\mu$	$\sigma$	Correlation coefficient ( $\rho$ )															
				BaA	BaP	BbF	BkF	Chr	DahA	BghiP	FluaP	PyrP	Acen	Ant	FluaG	Fluo	Naph	Phe	PyrG
2.1	BaA	-1.91	2.85	1	0.65	0.63	0.63	0.7	0.7	0.54	0.48	0.49	0.22	0.14	0.28	0.27	-0.02	0.26	0.33
	BaP	0.39	1.98	0.65	1	0.85	0.82	0.69	0.62	0.83	0.59	0.59	-0.13	0.34	0.31	0.22	0.25	0.42	0.28
	BbF	0.5	2.37	0.63	0.85	1	0.87	0.68	0.57	0.78	0.78	0.76	-0.21	0.26	0.3	0.27	0.15	0.3	0.24
	BkF	-0.67	2.54	0.63	0.82	0.87	1	0.74	0.55	0.7	0.71	0.71	-0.22	0.29	0.38	0.17	0.08	0.38	0.25
	Chr	0.09	2.43	0.7	0.69	0.68	0.74	1	0.59	0.48	0.55	0.55	0.11	0.33	0.29	0.18	-0.08	0.34	0.36
	DahA	-3.85	2.02	0.7	0.62	0.57	0.55	0.59	1	0.53	0.4	0.43	0.09	0.38	0.42	0.22	0.06	0.43	0.47
	BghiP	0.49	2.28	0.54	0.83	0.78	0.7	0.48	0.53	1	0.55	0.6	-0.24	0.23	0.33	0.23	0.42	0.39	0.31
	FluaP	1.29	2.21	0.48	0.59	0.78	0.71	0.55	0.4	0.55	1	0.91	-0.23	0.13	0.11	0.1	-0.02	0.11	0.06
	PyrP	1.52	2.05	0.49	0.59	0.76	0.71	0.55	0.43	0.6	0.91	1	-0.25	0.2	0.1	0.18	0.07	0.21	0.1
	Acen	2.05	2.45	0.22	-0.13	-0.21	-0.22	0.11	0.09	-0.24	-0.23	-0.25	1	-0.09	0.01	0.03	-0.14	-0.06	0.15
	Ant	0.6	1.63	0.14	0.34	0.26	0.29	0.33	0.38	0.23	0.13	0.2	-0.09	1	0.38	0.31	0.38	0.75	0.5
	FluaG	-0.29	2.65	0.28	0.31	0.3	0.38	0.29	0.42	0.33	0.11	0.1	0.01	0.38	1	0.37	0.22	0.57	0.71
	Fluo	3.26	2.08	0.27	0.22	0.27	0.17	0.18	0.22	0.23	0.1	0.18	0.03	0.31	0.37	1	0.39	0.45	0.34
	Naph	6.98	1.35	-0.02	0.25	0.15	0.08	-0.08	0.06	0.42	-0.02	0.07	-0.14	0.38	0.22	0.39	1	0.42	0.24
Phe	3.6	1.29	0.26	0.42	0.3	0.38	0.34	0.43	0.39	0.11	0.21	-0.06	0.75	0.57	0.45	0.42	1	0.55	
PyrG	-0.59	2.34	0.33	0.28	0.24	0.25	0.36	0.47	0.31	0.06	0.1	0.15	0.5	0.71	0.34	0.24	0.55	1	
2.2	BaA	3.55	2.07	1	0.85	0.89	0.89	0.89	0.67	0.79	0.74	0.73	0.3	0.34	0.45	0.23	0.21	0.41	0.47
	BaP	4.04	1.54	0.85	1	0.96	0.97	0.94	0.72	0.97	0.84	0.86	0.33	0.33	0.42	0.26	0.25	0.38	0.37
	BbF	4.28	1.53	0.89	0.96	1	0.98	0.97	0.74	0.92	0.84	0.85	0.3	0.36	0.48	0.25	0.25	0.42	0.43
	BkF	3.42	1.62	0.89	0.97	0.98	1	0.96	0.71	0.92	0.84	0.85	0.32	0.36	0.47	0.26	0.25	0.42	0.41
	Chr	4.2	1.52	0.89	0.94	0.97	0.96	1	0.73	0.9	0.9	0.9	0.37	0.44	0.52	0.33	0.29	0.51	0.47
	DahA	0.69	2.94	0.67	0.72	0.74	0.71	0.73	1	0.7	0.65	0.61	0.43	0.38	0.37	0.34	0.24	0.47	0.33
	BghiP	3.86	1.44	0.79	0.97	0.92	0.92	0.9	0.7	1	0.8	0.82	0.28	0.3	0.42	0.24	0.21	0.34	0.36
	FluaP	4.68	1.54	0.74	0.84	0.84	0.84	0.9	0.65	0.8	1	0.97	0.49	0.55	0.46	0.5	0.35	0.62	0.36
	PyrP	4.43	1.57	0.73	0.86	0.85	0.85	0.9	0.61	0.82	0.97	1	0.44	0.49	0.42	0.45	0.34	0.55	0.32
	Acen	6.91	1.86	0.3	0.33	0.3	0.32	0.37	0.43	0.28	0.49	0.44	1	0.65	0.27	0.94	0.76	0.82	0.18
	Ant	3.75	1.47	0.34	0.33	0.36	0.36	0.44	0.38	0.3	0.55	0.49	0.65	1	0.71	0.76	0.36	0.88	0.59
	FluaG	3.03	1.51	0.45	0.42	0.48	0.47	0.52	0.37	0.42	0.46	0.42	0.27	0.71	1	0.35	0.04	0.65	0.92
	Fluo	5.88	1.62	0.23	0.26	0.25	0.26	0.33	0.34	0.24	0.5	0.45	0.94	0.76	0.35	1	0.73	0.88	0.26
	Naph	7.55	1.99	0.21	0.25	0.25	0.25	0.29	0.24	0.21	0.35	0.34	0.76	0.36	0.04	0.73	1	0.56	0.03
Phe	6.02	1.4	0.41	0.38	0.42	0.42	0.51	0.47	0.34	0.62	0.55	0.82	0.88	0.65	0.88	0.56	1	0.55	
PyrG	2.07	1.83	0.47	0.37	0.43	0.41	0.47	0.33	0.36	0.36	0.32	0.18	0.59	0.92	0.26	0.03	0.55	1	
2.3	BaA	6.82	1.89	1	0.97	0.98	0.99	0.95	0.59	0.95	0.97	0.97	0.37	0.78	0.68	0.73	0.63	0.8	0.68
	BaP	6.98	1.82	0.97	1	0.99	0.99	0.93	0.56	0.99	0.95	0.95	0.36	0.73	0.66	0.71	0.57	0.75	0.64
	BbF	7.04	1.85	0.98	0.99	1	0.99	0.95	0.56	0.97	0.97	0.97	0.43	0.75	0.67	0.72	0.58	0.78	0.67
	BkF	6.29	1.77	0.99	0.99	0.99	1	0.95	0.57	0.97	0.96	0.96	0.38	0.74	0.68	0.71	0.58	0.77	0.67
	Chr	7.12	2	0.95	0.93	0.95	0.95	1	0.6	0.92	0.94	0.94	0.36	0.77	0.65	0.73	0.63	0.8	0.65
	DahA	4.5	2.45	0.59	0.56	0.56	0.57	0.6	1	0.56	0.55	0.54	-0.02	0.51	0.39	0.47	0.48	0.49	0.37
	BghiP	6.63	1.76	0.95	0.99	0.97	0.97	0.92	0.56	1	0.91	0.92	0.32	0.71	0.66	0.7	0.55	0.73	0.64
	FluaP	7.25	2.09	0.97	0.95	0.97	0.96	0.94	0.55	0.91	1	1	0.47	0.75	0.63	0.72	0.6	0.79	0.63
	PyrP	7.06	2.14	0.97	0.95	0.97	0.96	0.94	0.54	0.92	1	1	0.48	0.74	0.63	0.71	0.59	0.78	0.63
	Acen	3.05	4.88	0.37	0.36	0.43	0.38	0.36	-0.02	0.32	0.47	0.48	1	0.04	0.11	0.04	-0.16	0.15	0.14
	Ant	5.16	2.02	0.78	0.73	0.75	0.74	0.77	0.51	0.71	0.75	0.74	0.04	1	0.82	0.94	0.91	0.99	0.83
	FluaG	4.5	2.27	0.68	0.66	0.67	0.68	0.65	0.39	0.66	0.63	0.63	0.11	0.82	1	0.72	0.64	0.82	0.95
	Fluo	6.48	1.86	0.73	0.71	0.72	0.71	0.73	0.47	0.7	0.72	0.71	0.04	0.94	0.72	1	0.89	0.94	0.72
	Naph	8.93	1.73	0.63	0.57	0.58	0.58	0.63	0.48	0.55	0.6	0.59	-0.16	0.91	0.64	0.89	1	0.89	0.65
Phe	7.02	1.79	0.8	0.75	0.78	0.77	0.8	0.49	0.73	0.79	0.78	0.15	0.99	0.82	0.94	0.89	1	0.82	
PyrG	3.79	2.13	0.68	0.64	0.67	0.67	0.65	0.37	0.64	0.63	0.63	0.14	0.83	0.95	0.72	0.65	0.82	1	



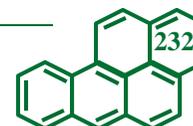
Annexe 2 : Supplément de l'article 3

CG	PAH	$\mu$	$\sigma$	Correlation coefficient ( $\rho$ )															
				BaA	BaP	BbF	BkF	Chr	DahA	BghiP	FluaP	PyrP	Acen	Ant	FluaG	Fluo	Naph	Phe	PyrG
3.1	BaA	-0.55	2.39	1.00	0.68	0.77	0.77	0.73	0.51	0.61	0.8	0.73	0.2	-0.01	0.23	0.12	0.07	-0.13	0.07
	BaP	1.27	1.19	0.68	1.00	0.87	0.91	0.77	0.66	0.82	0.69	0.69	-0.22	0.21	0.26	0.14	0.14	0.18	0.2
	BbF	1.44	1.25	0.77	0.87	1.00	0.97	0.92	0.69	0.75	0.83	0.75	-0.004	0.09	0.23	0.12	0.16	0.11	0.1
	BkF	0.50	1.26	0.77	0.91	0.97	1.00	0.90	0.7	0.73	0.8	0.73	-0.06	0.03	0.21	0.1	0.07	0.06	0.09
	Chr	1.32	1.52	0.73	0.77	0.92	0.90	1.00	0.64	0.6	0.83	0.76	0.04	-0.02	0.14	-0.0004	0.2	0.06	0.002
	DahA	-3.27	2.05	0.51	0.66	0.69	0.70	0.64	1	0.55	0.59	0.54	-0.3	0.06	0.29	0.18	0.2	0.21	0.23
	BghiP	1.75	1.42	0.61	0.82	0.75	0.73	0.6	0.55	1	0.59	0.64	-0.31	0.43	0.43	0.25	0.36	0.32	0.43
	FluaP	1.90	1.34	0.80	0.69	0.83	0.80	0.83	0.59	0.59	1	0.92	0.15	-0.07	0.08	0.03	0.08	-0.04	-0.06
	PyrP	2.23	1.35	0.73	0.69	0.75	0.73	0.76	0.54	0.64	0.92	1	-0.02	0.04	0.07	0.1	0.12	0.07	-0.02
	Acen	0.38	2.8	0.20	-0.22	-0.004	-0.06	0.04	-0.3	-0.31	0.15	-0.02	1	-0.27	-0.27	-0.37	-0.23	-0.46	-0.43
	Ant	0.63	1.18	-0.01	0.21	0.09	0.03	-0.02	0.06	0.43	-0.07	0.04	-0.27	1	0.47	0.45	0.59	0.81	0.6
	FluaG	-0.66	2.62	0.23	0.26	0.23	0.21	0.14	0.29	0.43	0.08	0.07	-0.27	0.47	1	0.14	0.51	0.34	0.92
	Fluo	3.48	1.27	0.12	0.14	0.12	0.10	-0.0004	0.18	0.25	0.03	0.1	-0.37	0.45	0.14	1	0.1	0.54	0.23
	Naph	6.95	1.02	0.07	0.14	0.16	0.07	0.2	0.2	0.36	0.08	0.12	-0.23	0.59	0.51	0.1	1	0.58	0.54
	Phe	3.48	0.76	-0.13	0.18	0.11	0.06	0.06	0.21	0.32	-0.04	0.07	-0.46	0.81	0.34	0.54	0.58	1	0.5
PyrG	-0.3	2.09	0.07	0.20	0.10	0.09	0.002	0.23	0.43	-0.06	-0.02	-0.43	0.6	0.92	0.23	0.54	0.5	1	
3.2	BaA	6.71	1.78	1.00	0.97	0.98	0.99	0.99	0.78	0.93	0.96	0.96	0.2	0.8	0.65	0.7	0.62	0.8	0.63
	BaP	6.78	1.63	0.97	1.00	0.98	0.99	0.97	0.77	0.99	0.94	0.94	0.16	0.77	0.64	0.69	0.61	0.77	0.63
	BbF	6.91	1.67	0.98	0.98	1.00	0.99	0.99	0.74	0.96	0.95	0.96	0.28	0.77	0.67	0.68	0.58	0.8	0.63
	BkF	6.15	1.58	0.99	0.99	0.99	1.00	0.99	0.77	0.96	0.95	0.95	0.2	0.78	0.66	0.68	0.59	0.78	0.64
	Chr	7.09	1.76	0.99	0.97	0.99	0.99	1	0.77	0.95	0.96	0.97	0.25	0.8	0.66	0.72	0.62	0.82	0.63
	DahA	4.68	1.82	0.78	0.77	0.74	0.77	0.77	1	0.77	0.7	0.7	-0.1	0.7	0.5	0.64	0.63	0.66	0.49
	BghiP	6.46	1.57	0.93	0.99	0.96	0.96	0.95	0.77	1	0.9	0.91	0.12	0.75	0.64	0.68	0.6	0.74	0.63
	FluaP	7.09	1.97	0.96	0.94	0.95	0.95	0.96	0.7	0.9	1	0.99	0.34	0.79	0.58	0.75	0.64	0.82	0.6
	PyrP	6.86	1.99	0.96	0.94	0.96	0.95	0.97	0.7	0.91	0.99	1	0.33	0.79	0.6	0.74	0.64	0.82	0.6
	Acen	2.47	5.15	0.20	0.16	0.28	0.20	0.25	-0.1	0.12	0.34	0.33	1	0.07	0.1	0.08	-0.16	0.19	0.1
	Ant	5.57	1.81	0.80	0.77	0.77	0.78	0.8	0.7	0.75	0.79	0.79	0.07	1	0.76	0.94	0.86	0.98	0.77
	FluaG	4.86	1.87	0.65	0.64	0.67	0.66	0.66	0.5	0.64	0.58	0.6	0.1	0.76	1	0.64	0.5	0.76	0.87
	Fluo	6.81	1.68	0.70	0.69	0.68	0.68	0.72	0.64	0.68	0.75	0.74	0.08	0.94	0.64	1	0.91	0.94	0.69
	Naph	9.23	1.59	0.62	0.61	0.58	0.59	0.62	0.63	0.6	0.64	0.64	-0.16	0.86	0.5	0.91	1	0.84	0.53
	Phe	7.35	1.60	0.80	0.77	0.80	0.78	0.82	0.66	0.74	0.82	0.82	0.19	0.98	0.76	0.94	0.84	1	0.76
PyrG	3.99	1.96	0.63	0.63	0.63	0.64	0.63	0.49	0.63	0.6	0.6	0.1	0.77	0.87	0.69	0.53	0.76	1	
3.3	BaA	-2.78	1.76	1.00	0.42	0.43	0.4	0.25	0.33	0.42	0.26	0.22	-0.27	0.27	0.09	0.2	0.14	0.09	0.28
	BaP	-1.00	1.45	0.42	1.00	0.88	0.85	0.72	0.34	0.9	-0.06	0.03	0.04	0.09	0.07	-0.05	0.26	-0.1	0.005
	BbF	-1.11	1.60	0.43	0.88	1.00	0.87	0.68	0.32	0.82	-0.04	0.06	-0.05	0.15	-0.01	0.03	0.12	-0.15	-0.02
	BkF	-2.37	1.88	0.40	0.85	0.87	1.00	0.72	0.32	0.83	-0.03	0.07	0.03	0.09	0.02	-0.1	0.22	-0.12	-0.08
	Chr	-1.19	1.48	0.25	0.72	0.68	0.72	1	0.27	0.64	0.13	0.12	0.14	0.06	0.18	-0.12	0.33	-0.08	-0.15
	DahA	-4.39	0.87	0.33	0.34	0.32	0.32	0.27	1	0.35	0.2	0.21	0.01	0.26	-0.03	0.12	0.08	0.14	0.01
	BghiP	-0.69	1.45	0.42	0.90	0.82	0.83	0.64	0.35	1	-0.09	0.04	0.05	0.03	0.12	-0.02	0.35	-0.06	0.08
	FluaP	-0.63	2.08	0.26	-0.06	-0.04	-0.03	0.13	0.2	-0.09	1	0.8	-0.12	0.39	-0.1	0.07	0.05	0.34	-0.05
	PyrP	0.27	1.62	0.22	0.03	0.06	0.07	0.12	0.21	0.04	0.8	1	-0.16	0.47	-0.18	0.22	0.13	0.35	0.04
	Acen	2.82	1.34	-0.27	0.04	-0.05	0.03	0.14	0.01	0.05	-0.12	-0.16	1	-0.22	0.28	-0.02	0.33	0.09	0.04
	Ant	-0.22	0.93	0.27	0.09	0.15	0.09	0.06	0.26	0.03	0.39	0.47	-0.22	1	-0.06	0.29	-0.14	0.35	0.2
	FluaG	-1.65	2.03	0.09	0.07	-0.01	0.02	0.18	-0.03	0.12	-0.1	-0.18	0.28	-0.06	1	0.003	0.22	0.1	0.64
	Fluo	3.08	1.06	0.20	-0.05	0.03	-0.10	-0.12	0.12	-0.02	0.07	0.22	-0.02	0.29	0.003	1	0.27	0.56	0.26
	Naph	6.02	1.01	0.14	0.26	0.12	0.22	0.33	0.08	0.35	0.05	0.13	0.33	-0.14	0.22	0.27	1	0.44	0.09
	Phe	3.09	0.81	0.09	-0.10	-0.15	-0.12	-0.08	0.14	-0.06	0.34	0.35	0.09	0.35	0.1	0.56	0.44	1	0.21
PyrG	-0.93	1.28	0.28	0.005	-0.02	-0.08	-0.15	0.01	0.08	-0.05	0.04	0.04	0.2	0.64	0.26	0.09	0.21	1	



Annexe 2 : Supplément de l'article 3

CG	PAH	$\mu$	$\sigma$	Correlation coefficient ( $\rho$ )															
				BaA	BaP	BbF	BkF	Chr	DahA	BghiP	FluaP	PyrP	Acen	Ant	FluaG	Fluo	Naph	Phe	PyrG
3.4	BaA	3.85	1.17	1	0.91	0.86	0.94	0.69	0.75	0.75	0.83	0.85	0.12	0.38	0.69	0.09	-0.22	0.44	0.67
	BaP	4.22	1.12	0.91	1	0.93	0.98	0.72	0.76	0.9	0.87	0.89	0.16	0.31	0.65	0.13	-0.16	0.42	0.63
	BbF	4.14	1.29	0.86	0.93	1	0.96	0.72	0.71	0.94	0.84	0.86	0.14	0.27	0.53	0.12	-0.12	0.35	0.51
	BkF	3.47	1.10	0.94	0.98	0.96	1	0.73	0.74	0.91	0.88	0.9	0.16	0.34	0.64	0.13	-0.15	0.43	0.62
	Chr	4.06	1.62	0.69	0.72	0.72	0.73	1	0.51	0.65	0.63	0.67	0.13	0.33	0.49	0.11	-0.09	0.33	0.48
	DahA	0.72	2.60	0.75	0.76	0.71	0.74	0.51	1	0.73	0.71	0.71	0.05	0.16	0.8	0.02	-0.38	0.3	0.75
	BghiP	4.00	1.22	0.75	0.9	0.94	0.91	0.65	0.73	1	0.82	0.84	0.2	0.24	0.55	0.18	-0.07	0.36	0.52
	FluaP	4.87	1.43	0.83	0.87	0.84	0.88	0.63	0.71	0.82	1	0.99	0.46	0.53	0.69	0.46	0.1	0.67	0.67
	PyrP	4.56	1.38	0.85	0.89	0.86	0.9	0.67	0.71	0.84	0.99	1	0.43	0.53	0.68	0.41	0.07	0.63	0.67
	Acen	9.05	2.09	0.12	0.16	0.14	0.16	0.13	0.05	0.2	0.46	0.43	1	0.69	0.23	0.93	0.79	0.77	0.26
	Ant	4.93	1.33	0.38	0.31	0.27	0.34	0.33	0.16	0.24	0.53	0.53	0.69	1	0.49	0.74	0.44	0.9	0.55
	FluaG	2.96	3.41	0.69	0.65	0.53	0.64	0.49	0.8	0.55	0.69	0.68	0.23	0.49	1	0.22	-0.27	0.62	0.99
	Fluo	7.58	1.82	0.09	0.13	0.12	0.13	0.11	0.02	0.18	0.46	0.41	0.93	0.74	0.22	1	0.81	0.82	0.25
	Naph	9.42	2.50	-0.22	-0.16	-0.12	-0.15	-0.09	-0.38	-0.07	0.1	0.07	0.79	0.44	-0.27	0.81	1	0.43	-0.23
Phe	7.26	1.40	0.44	0.42	0.35	0.43	0.33	0.3	0.36	0.67	0.63	0.77	0.9	0.62	0.82	0.43	1	0.64	
PyrG	2.47	2.71	0.67	0.63	0.51	0.62	0.48	0.75	0.52	0.67	0.67	0.26	0.55	0.99	0.25	-0.23	0.64	1	
3.5	BaA	-2.73	2.15	1	0.37	0.17	0.24	0.58	0.24	0.09	0.11	0.03	-0.12	0.41	0.14	-0.52	-0.26	-0.3	0.04
	BaP	-0.55	1.73	0.37	1	0.74	0.8	0.39	0.28	0.75	0.47	0.52	-0.23	0.1	0.24	0.03	0.22	0.003	0.14
	BbF	-0.56	2.00	0.17	0.74	1	0.78	0.32	0.23	0.8	0.57	0.58	-0.19	-0.08	0.42	0.11	0.18	-0.05	0.1
	BkF	-1.39	2.11	0.24	0.8	0.78	1	0.27	0.22	0.86	0.72	0.76	-0.17	0.09	0.16	0.21	0.49	0.24	0.22
	Chr	-0.60	2.30	0.58	0.39	0.32	0.27	1	0.17	0.21	0.13	0.08	-0.01	0.38	0.36	-0.07	-0.21	-0.1	0.45
	DahA	-4.38	0.89	0.24	0.28	0.23	0.22	0.17	1	0.34	-0.12	-0.1	-0.65	-0.04	-0.06	-0.07	0.02	-0.14	-0.18
	BghiP	-0.53	1.86	0.09	0.75	0.8	0.86	0.21	0.34	1	0.56	0.67	-0.28	-0.03	0.08	0.11	0.4	0.07	0.09
	FluaP	0.81	3.05	0.11	0.47	0.57	0.72	0.13	-0.12	0.56	1	0.93	0.19	0.21	0.33	0.45	0.58	0.52	0.35
	PyrP	1.31	2.69	0.03	0.52	0.58	0.76	0.08	-0.1	0.67	0.93	1	0.04	0.07	0.16	0.41	0.66	0.48	0.25
	Acen	3.64	2.34	-0.12	-0.23	-0.19	-0.17	-0.01	-0.65	-0.28	0.19	0.04	1	0.33	0.19	0.27	-0.01	0.32	0.39
	Ant	1.34	0.98	0.41	0.1	-0.08	0.09	0.38	-0.04	-0.03	0.21	0.07	0.33	1	0.27	0.12	-0.12	0.4	0.67
	FluaG	0.86	1.91	0.14	0.24	0.42	0.16	0.36	-0.06	0.08	0.33	0.16	0.19	0.27	1	0.14	-0.37	0.01	0.53
	Fluo	4.57	0.62	-0.52	0.03	0.11	0.21	-0.07	-0.07	0.11	0.45	0.41	0.27	0.12	0.14	1	0.59	0.81	0.41
	Naph	7.73	1.02	-0.26	0.22	0.18	0.49	-0.21	0.02	0.4	0.58	0.66	-0.01	-0.12	-0.37	0.59	1	0.68	0.01
Phe	5.19	0.76	-0.3	0.003	-0.05	0.24	-0.1	-0.14	0.07	0.52	0.48	0.32	0.4	0.01	0.81	0.68	1	0.54	
PyrG	1.17	0.95	0.04	0.14	0.1	0.22	0.45	-0.18	0.09	0.35	0.25	0.39	0.67	0.53	0.41	0.01	0.54	1	
3.6	BaA	1.91	1.99	1	0.69	0.76	0.75	0.76	0.33	0.56	0.24	0.39	0.35	0.17	0.47	0.07	0.53	-0.01	0.47
	BaP	2.70	1.23	0.69	1	0.91	0.92	0.89	0.4	0.87	0.57	0.69	0.39	0.48	0.58	0.31	0.55	0.37	0.49
	BbF	3.09	1.33	0.76	0.91	1	0.95	0.93	0.45	0.82	0.53	0.64	0.19	0.26	0.5	0.06	0.41	0.19	0.46
	BkF	2.17	1.26	0.75	0.92	0.95	1	0.94	0.47	0.76	0.46	0.61	0.32	0.34	0.58	0.15	0.53	0.22	0.53
	Chr	3.01	1.33	0.76	0.89	0.93	0.94	1	0.49	0.74	0.48	0.6	0.33	0.38	0.62	0.22	0.55	0.28	0.59
	DahA	-0.12	1.86	0.33	0.4	0.45	0.47	0.49	1	0.4	0.36	0.32	0.09	0.21	0.21	0.17	0.24	0.21	0.27
	BghiP	2.86	1.22	0.56	0.87	0.82	0.76	0.74	0.4	1	0.76	0.76	0.21	0.47	0.46	0.33	0.36	0.46	0.37
	FluaP	4.05	1.52	0.24	0.57	0.53	0.46	0.48	0.36	0.76	0.1	0.92	-0.002	0.51	0.33	0.41	0.19	0.64	0.21
	PyrP	3.74	1.28	0.39	0.69	0.64	0.61	0.6	0.32	0.76	0.92	1	0.08	0.51	0.4	0.39	0.29	0.57	0.29
	Acen	4.83	3.45	0.35	0.39	0.19	0.32	0.33	0.09	0.21	-0.002	0.08	1	0.49	0.51	0.57	0.68	0.24	0.46
	Ant	2.92	1.66	0.17	0.48	0.26	0.34	0.38	0.21	0.47	0.51	0.51	0.49	1	0.72	0.91	0.55	0.9	0.58
	FluaG	2.44	1.55	0.47	0.58	0.5	0.58	0.62	0.21	0.46	0.33	0.4	0.51	0.72	1	0.58	0.75	0.61	0.87
	Fluo	5.52	1.61	0.07	0.31	0.06	0.15	0.22	0.17	0.33	0.41	0.39	0.57	0.91	0.58	1	0.51	0.88	0.49
	Naph	6.76	1.40	0.53	0.55	0.41	0.53	0.55	0.24	0.36	0.19	0.29	0.68	0.55	0.75	0.51	1	0.37	0.66
Phe	5.52	1.40	-0.01	0.37	0.19	0.22	0.28	0.21	0.46	0.64	0.57	0.24	0.9	0.61	0.88	0.37	1	0.48	
PyrG	1.63	1.49	0.47	0.49	0.46	0.53	0.59	0.27	0.37	0.21	0.29	0.46	0.58	0.87	0.49	0.66	0.48	1	



## Annexe 3 : Approche généralisée pour identifier et caractériser des groupes de signaux similaires

### 1. Objectifs de l'approche

Pour accomplir les objectifs du chapitre VII, à savoir pallier aux manques de connaissances des expositions professionnelles à des mélanges d'HAP et à la mauvaise caractérisation de la composition chimique de ces mélanges, une approche a été créée. Cette annexe a pour but de présenter la généralisation et l'automatisation de cette approche.

Les **objectifs** de l'**approche généralisée** sont :

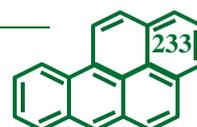
- (1) l'identification de groupes de signaux similaires
- (2) la description du contenu des groupes préalablement identifiés
- (3) la caractérisation de ces groupes

Cette approche a l'avantage de ne pas être restreinte aux HAP, à la base E-HAP, à des données issues du monde professionnel ou encore au domaine de la santé. En effet, c'est une approche générique qui peut potentiellement s'appliquer à n'importe quel signal provenant de n'importe quel domaine d'étude.

### 2. Description de l'approche

La Figure 37 présente un organigramme de la méthodologie utilisée pour répondre aux différents objectifs. L'approche consiste en cinq étapes principales :

- (i) la préparation et la sélection des données qui vont être utilisées pour l'analyse,
- (ii) la réorganisation des données en items,
- (iii) l'identification des groupes de signaux similaires,
- (iv) la description du contenu des groupes par le calcul de l'evenness,
- (v) la caractérisation des groupes par l'analyse des réseaux de corrélations et par la modélisation des fonctions caractéristiques des groupes en termes de distribution multivariée corrélée.



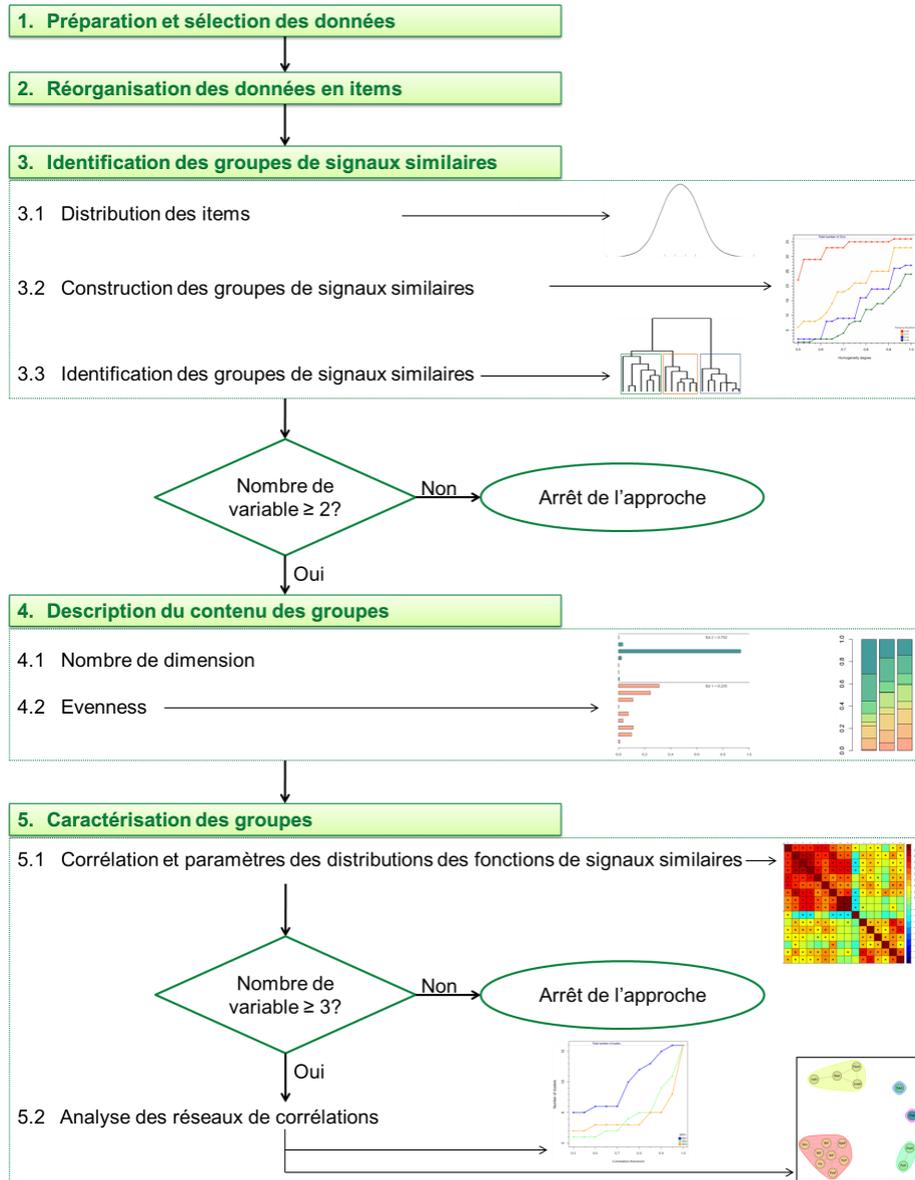


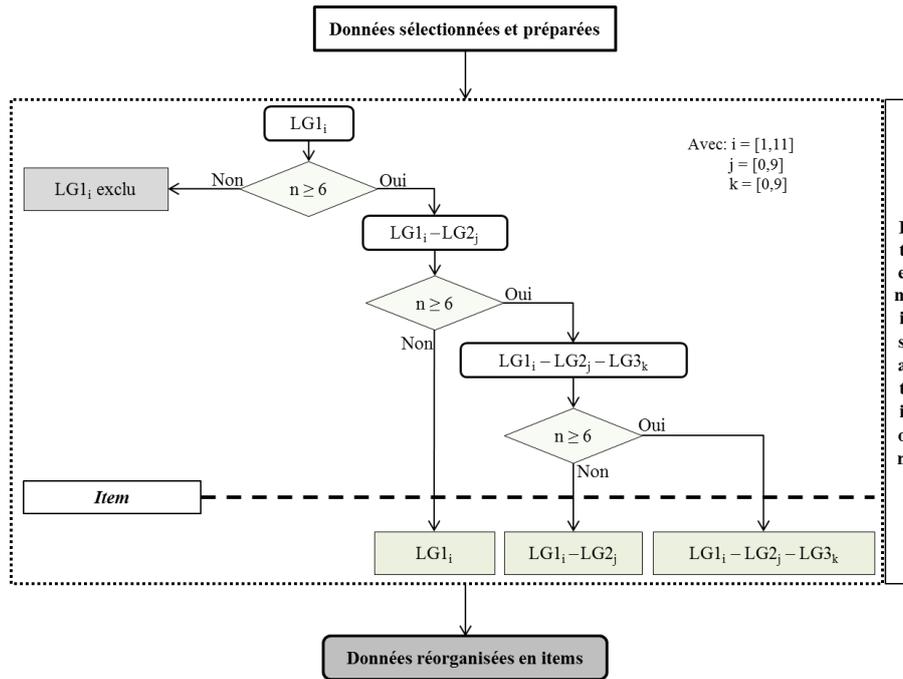
Figure 37 : Etapes principales de l'approche généralisée

### 2.1 Préparation et sélection des données

La première étape consiste à sélectionner, parmi un fichier de données ou une base de données, les éléments d'intérêts qui vont servir pour l'analyse.

### 2.2 Organisation des données en items

Une fois les données extraites et préparées, les données sont organisées en items en utilisant une procédure d'itemisation. Cette procédure consiste en la sélection de données basée sur une ou plusieurs conditions. A titre d'illustration, dans le chapitre VII, un item (unité de travail dans cet exemple) était défini comme le niveau de description minimale du contexte professionnel dans un groupe de niveau 1 et qui était constitué au minimum de six prélèvements. Suivant le nombre de prélèvement un item pouvait représenter soit un secteur/source (groupe de niveau 1), soit un poste de travail au sein d'un secteur (groupe de niveau 2) ou encore une activité professionnelle d'un poste de travail au sein d'un secteur (groupe de niveau 3). La procédure d'itemisation du chapitre VII est présentée sur la Figure 38.



**Figure 38 : Itemisation : exemple de la réorganisation d'E-HAP en items**

$i$  : nombre de groupe de niveau 1,  $j$  : nombre de groupe de niveau 2 au sein du groupe de niveau 1,  $k$  : nombre de groupe de niveau 3 au sein du groupe de niveau 2,  $LG1$  : groupe de niveau 1 (secteur/source),  $LG2$  : groupe de niveau 2 (procédé, localisation, poste de travail),  $LG3$  : groupe de niveau 3 (activité/tâche),  $n$  : nombre de prélèvements.

Après la procédure d'itemisation,  $N$  items distincts sont créés et chaque item est composé de  $O_\alpha$  observations (ex. : prélèvements) (avec  $\alpha = 1, 2, \dots, N$ ) tel que le nombre total d'observations est égal à  $O_1 + O_2 + \dots + O_N$ . Chaque  $\alpha$  - item est constitué de  $O_\alpha$  vecteurs  $A_{\alpha,i}$  (avec  $i = 1, 2, \dots, O_\alpha$ ) où  $A_{\alpha,i}$  est une observation constituée des valeurs de chacune des variables étudiées (ex. : HAP), comme illustré sur la Figure 39. Chaque  $A_{\alpha,i}$  provient d'un signal de variables dans un contexte donné. Ainsi un sous-ensemble d'items partageant des caractéristiques similaires de leur  $A_{\alpha,i}$  forme un groupe de signaux similaires (GSS).

### 2.3 Identification des groupes de signaux similaires

L'agrégation des items et l'identification des GSS se déroulent en trois phases.

#### 2.3.1 Distributions des items

L'objectif de cette phase est de représenter chaque  $\alpha$  - item par un unique vecteur  $U_\alpha$  caractérisant la distribution des  $A_{\alpha,i}$  au sein de l'espace entier contenant tous les  $A$ , comme illustré sur la Figure 39. Pour ce faire, il faut partir du principe que tous les vecteurs  $A_{\alpha,i}$  impliquent  $V$  variables (éléments) tel que  $A_{\alpha,i} = (A_{\alpha,i,1}, A_{\alpha,i,2}, \dots, A_{\alpha,i,V})$  où  $A_{\alpha,i,v}$  est le  $v^{\text{ième}}$  élément ( $v = 1, 2, \dots, V$ ) de l'observation «  $i$  » de  $\alpha$  - item. Pour chaque  $v^{\text{ième}}$  élément, la distribution de  $A_{\alpha,i,v}$  (de tous les items et de leurs observations) est segmentée en  $D$  intervalles  $I_{v,k}$  (avec  $k = 1, 2, \dots, D$ ) par ordre croissant entre le minimum -  $\min(A_{\alpha,i,v})$  - et le maximum de la distribution -  $\max(A_{\alpha,i,v})$ . Ensuite chaque item est projeté sur les intervalles  $I$  ce qui résulte en la création de vecteurs de cartographie des items,  $U_\alpha = (U_{\alpha,1}, U_{\alpha,2}, \dots, U_{\alpha,V})$  où  $U_{\alpha,v}$  est le vecteur de distribution décrivant le  $v^{\text{ième}}$  élément de tous les  $A_\alpha$  dans l'espace contenant tous les  $A$ , tel que défini dans l'Équation 13.

**Équation 13 : Vecteur de distribution**

$$U_\alpha = \left( \underbrace{U_{\alpha;1,1}, U_{\alpha;1,2}, \dots, U_{\alpha;1,D}}_{U_{\alpha;1}}; \dots; \underbrace{U_{\alpha;V,1}, U_{\alpha;V,2}, \dots, U_{\alpha;V,D}}_{U_{\alpha;V}} \right) \quad (13)$$

Où  $U_{\alpha;v,k}$  est la proportion de  $A_{\alpha;i,v}$  (toutes observations de  $\alpha$  – item confondues) appartenant à l'intervalle  $I_{v,k}$  et tel que  $\sum_{k=1}^D U_{\alpha;v,k} = 1$ . Chaque  $U_{\alpha}$  contient au total  $D \times V$  éléments (variables), comme illustré sur les Figures 39 et 40.

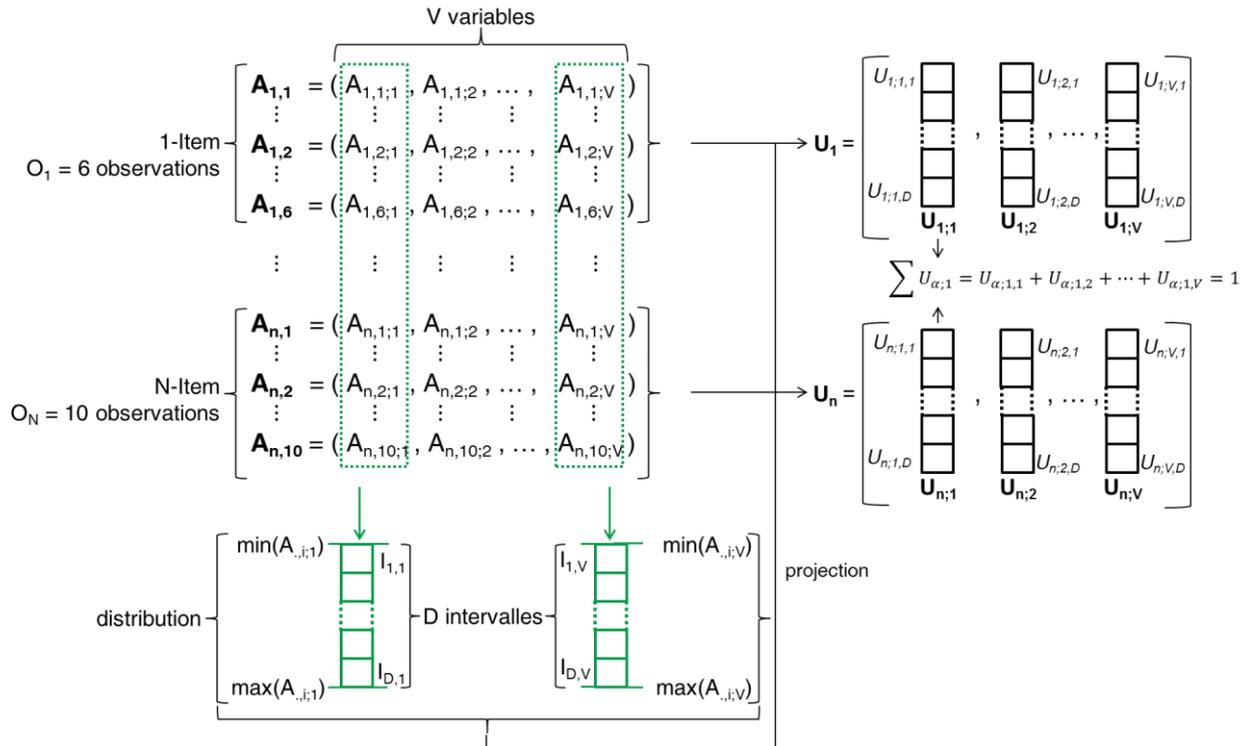


Figure 39 : Illustration de la constitution d'un item et de leur projection

$A_{\alpha,i}$  : vecteur de l'observation  $i$  constituée des valeurs de chacune des variables étudiées,  $D$  : nombre d'intervalles  $I$ ,  $I$  : intervalles de la distribution  $A_{\alpha,i,v}$ ,  $i$  : observation,  $N$  : nombre d'items,  $O_{\alpha}$  : nombre d'observations,  $U_{\alpha}$  : vecteur de cartographie d'un item,  $U_{\alpha,V}$  : vecteur de distribution décrivant la  $v^{\text{ième}}$  élément de tous les  $A_{\alpha}$  dans l'espace contenant tous les  $A$ ,  $U_{\alpha;v,k}$  : proportion de  $A_{\alpha;i,v}$  (toutes observations de  $\alpha$  – item confondues) appartenant à l'intervalle  $I_{v,k}$ ,  $V$  : nombre de variables.

### 2.3.2 Construction des groupes d'items similaires

Afin de construire les groupes d'items similaires, une classification hiérarchique ascendante est appliquée sur l'ensemble des  $N$  items distincts, chacun représenté par un vecteur  $U$  construit dans la phase précédente.

La **CHA** cherche à identifier les éléments qui se ressemblent au sein d'une population et à les regrouper dans des classes sous la forme d'un arbre appelé dendrogramme. La CHA se base sur la similarité et nécessite la mesure de distance entre deux éléments. Au départ, tous les éléments/individus sont seuls dans une classe. Ensuite, à chaque itération, des éléments sont regroupés de telle sorte qu'ils soient le plus distant possible (plus dissemblant) des éléments des autres classes. La CHA se termine lorsqu'un seul groupe contient tous les éléments. A la suite de la CHA, un dendrogramme est produit, et contient à son sommet un seul groupe d'items similaires de taille  $N$ , à sa base  $N$  groupe d'item similaire de taille 1 et entre les deux plusieurs groupes de tailles diverses, comme illustré sur la Figure 40.

2.3.3 Identification des groupes de signaux similaires

A partir du dendrogramme produit dans la phase précédente, les GSS sont définis comme des groupes d'items similaires, obtenus après coupure du dendrogramme, devant tous posséder un degré d'homogénéité minimal  $\delta$ . Cela signifie qu'à l'intérieur d'un GSS les items doivent se ressembler avec un certain degré. L'identification des GSS est réalisée en suivant les instructions suivantes :

A partir du sommet et en descendant à la base du dendrogramme (à répéter tant que nécessaire) :

- i. Actualiser (abaisser) le niveau de coupure  $L$  du dendrogramme :  $L \leftarrow L - 1$
- ii. Identifier tous les groupes  $M_L$  formés avec le niveau de coupure  $L$ . Si :
  - a.  $M_L = N$ , alors les calculs doivent être stoppés, il n'y a pas de GSS formé
  - b.  $M_L < N$ , alors continuer les calculs
- iii. Calculer le degré d'homogénéité  $\Delta_m$  de chaque group  $m = 1, 2, \dots, M_L$ . Si :
  - a.  $M_L = 1$  et  $\Delta_1 \geq \delta$  alors stopper les calculs et couper le dendrogramme pour obtenir au minimum deux groupes. Les groupes résultant sont les GSS
  - b.  $M_L > 1$  et  $\Delta_m \geq \delta$  pour tous les  $m$ , alors stopper les calculs, les  $M_L$  groupes identifiés simultanément sont les GSS
  - c.  $M_L > 1$  et au moins un  $\Delta_m$  ne satisfait pas la condition  $\Delta_m \geq \delta$ , alors il faut recommencer les calculs depuis l'étape i

Pour chacun des groupes  $m$  de taille  $G_m$  (correspondant au nombre total d'items), le degré d'homogénéité  $\Delta_m$  est calculé. Ce dernier est donné dans l'Équation 14.

**Équation 14 : Degré d'homogénéité d'un groupe**

$$\Delta_m = \sum_{\alpha=1}^{G_m} \Delta_{m,\alpha} / G_m \tag{14}$$

Où  $\Delta_{m,\alpha}$  mesure l'écart global entre la distribution  $\alpha$  – item et le barycentre du groupe, tel que décrit dans l'Équation 15.

**Équation 15 : Ecart global entre la distribution  $\alpha$  – item et le barycentre du groupe**

$$\Delta_{m,\alpha} = \sum_{v=1}^V \sum_{k=1}^D H[\Delta_0 - |U_{\alpha,v,k} - B_{v,k}|] / (D \times V) \tag{15}$$

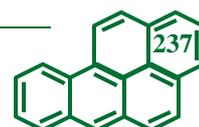
Où  $\Delta_0$  est la tolérance,  $H[...]$  la fonction Heaviside définie comme :  $H[z] = 1$  pour  $z > 0$  et  $H[z] = 0$  pour  $z \leq 0$  et  $B_{v,k}$  est le barycentre de la distribution des items (Équation 16).

**Équation 16 : Barycentre de la distribution des items**

$$B_{v,k} = \sum_{\alpha=1}^{G_m} U_{\alpha,v,k} / G_m \tag{16}$$

Ainsi, chaque GSS identifié est caractérisé par trois paramètres :  $D$  le nombre d'intervalles des distributions des items,  $\Delta_0$  la différence maximale au-dessous de laquelle des éléments analogues de deux distributions d'items sont considérés comme différents –  $\Delta_0$  doit toujours être inférieure au plus petit intervalle  $D$  – et  $\delta$  le degré d'homogénéité mesurant la similarité entre les items.

La Figure 40 résume et illustre les différentes phases permettant l'identification des groupes de signaux similaires.



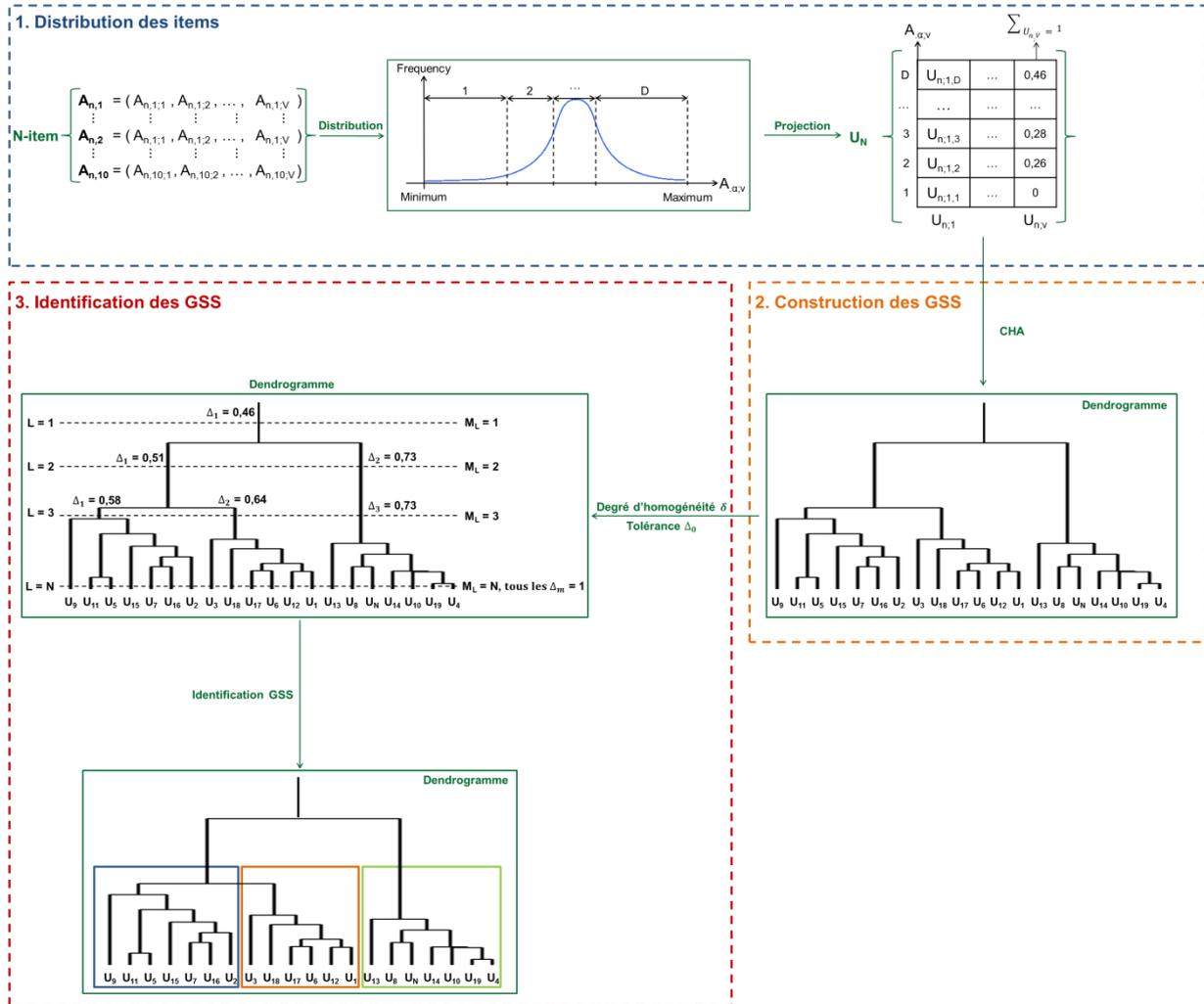


Figure 40 : Illustration des phases permettant l'identification des GSS

$\Delta_0$  : tolérance,  $\Delta_m$  : degré d'homogénéité du groupe  $m$ ,  $A_{\alpha,i}$  : vecteur de l'observation  $i$  constituée des valeurs de chacune des variables étudiées, CHA : classification hiérarchique ascendante,  $D$  : nombre d'intervalles  $I$ , GSS : groupe de signaux similaires,  $i$  : observation,  $L$  : niveau de coupure du dendrogramme,  $M_L$  : nombre de groupe formé après coupure au niveau  $L$ ,  $N$  : nombre d'items,  $U_{\alpha}$  : vecteur de cartographie d'un item,  $U_{\alpha,v}$  : vecteur de distribution décrivant la  $v^{\text{ième}}$  élément de tous les  $A_a$  dans l'espace contenant tous les  $A$ ,  $U_{\alpha,v,k}$  : proportion de  $A_{\alpha,i,v}$  (toutes observations de  $a$  – item confondues) appartenant à l'intervalle  $I_{v,k}$ ,  $V$  : nombre de variables.

#### 2.4 Description du contenu des groupes

Les GSS tels que construits précédemment, sont composés de  $N$  observations, chacune représentée par un vecteur  $A_i$  (avec  $i = 1, 2, \dots, N$ ). Plus précisément, chaque  $A_i$  est décrit par «  $d$  » dimensions et contient au total  $V = v_1 + v_2 + \dots + v_d$  variables (éléments) tel que donné dans l'Équation 17.

Équation 17 : Vecteur  $A_i$

$$A_i = (A_{i;1,1}, A_{i;1,2}, \dots, A_{i;1,v_1}; A_{i;2,1}, A_{i;2,2}, \dots, A_{i;2,v_2}; \dots; A_{i;d,1}, A_{i;d,2}, \dots, A_{i;d,v_d}) \quad (17)$$

Où,  $A_{i;d,k}$  est la  $k^{\text{ième}}$  variable ou élément ( $k = 1, 2, \dots, v_d$ ) de la dimension «  $d$  », impliquant un nombre total de variables  $v_d$ , pour l'observation «  $i$  ». Par exemple, dans le Chapitre VII, deux dimensions ont été étudiées, à savoir les HAP particuliers d'un côté et les HAP gazeux de l'autre.

L'information contenue dans chacune des  $d$  – dimensions du vecteur  $A$  d'un GSS est décrite par le vecteur evenness  $E = (E_1, E_2, \dots, E_d)$ , où chaque dimension de l'evenness est donnée par l'Équation 10. Les GSS étant composés de plusieurs  $A_i$ , l'information contenue dans chaque groupe est donnée par la distribution des evenness (vecteur  $E_i$ ).

## 2.5 Caractérisation des groupes

### 2.5.1 Distribution multivariée corrélée

Chaque GSS peut être caractérisé par une fonction donnée par la densité de probabilité du vecteur à  $d$  dimensions  $A = (A_{1,1}, A_{1,2}, \dots, A_{1,v_1}; \dots; A_{d,1}, A_{d,2}, \dots, A_{d,v_d})$ , où les  $A_{d,k}$  sont des variables aléatoires. La fonction peut ainsi être modélisée par une distribution multivariée corrélée. Cette fonction peut être entièrement spécifiée avec les moments d'ordre 1 et 2. A titre d'exemple, dans le Chapitre VII, les GSS ont été caractérisés par des fonctions d'exposition. Ces fonctions d'exposition ont été modélisées par une distribution lognormale multivariée corrélée définie par l'Équation 18. Ces fonctions ont été entièrement précisées en déterminant les vecteurs des moyennes géométriques et écart-types géométriques ainsi que la matrice des coefficients de corrélation.

**Équation 18 : Distribution lognormale multivariée corrélée**

$$P(A) = \left[ \frac{(2\pi)^{-(v_1+\dots+v_d)/2} |\Sigma|^{-1/2}}{A_{1,1} \times \dots \times A_{1,v_1} \times \dots \times A_{d,1} \times \dots \times A_{d,v_d}} \right] \times \exp \left\{ -\frac{1}{2} [\ln(A) - \mu]^T \Sigma^{-1} [\ln(A) - \mu] \right\} \quad (18)$$

Où,  $\mu = \ln[GM(A)]$  avec  $GM(A_{d,k}) = GM_{d,k}$  correspondant à la moyenne géométrique de  $A_{i;d,k}$  sur toutes les observations du groupe,  $\Sigma$  la matrice de covariance des éléments,  $\Sigma_{d,k;d',l} = \sigma_{d,k} \times \rho_{d,k;d',l} \times \sigma_{d',l}$ , où  $\sigma_{d,k} = \ln[GSD(A_{d,k})]$  avec  $GSD(A_{d,k}) = GSD_{d,k}$  correspondant à l'écart-type géométrique de  $A_{i;d,k}$  sur toutes les observations du groupe, et  $\rho_{d,k;d',l}$  les éléments de la matrice des coefficients de corrélation.

### 2.5.2 Analyse des réseaux de corrélations

Une analyse des réseaux de corrélations permet de caractériser les GSS par la représentation des relations existantes entre chaque variable et la détermination de la dynamique et de l'influence des différentes variables au sein du réseau. Pour réaliser cette analyse, quatre étapes sont effectuées (Figure 41). La première consiste à déterminer la matrice des coefficients de corrélations (étape accomplie préalablement). Dans la seconde, il faut d'abord déterminer les coefficients de corrélations significatifs (pour un niveau de significativité donné) puis choisir parmi ces derniers les corrélations considérées comme fortes (supérieures à un certain seuil). La troisième étape consiste à créer le réseau de corrélations et à identifier les clusters. Dans ce réseau, les nœuds correspondent aux variables étudiées et les liens aux coefficients de corrélations (c-à-d les relations). Enfin la dernière étape consiste à déterminer au sein de chaque cluster le ou les éléments irréductibles (minimum) qui suffisent à décrire le cluster, c'est-à-dire qui relient tous les éléments du cluster. Cela revient donc à trouver un noyau d'individus représentant bien le cluster. Cette détermination s'effectue en suivant la méthode présentée sur la Figure 41. Par exemple, dans la partie 3 de ce manuscrit, si un HAP était relié à tous les autres membres de son cluster alors il était considéré comme chimio-marqueur (élément irréductible). Un même cluster pouvait avoir plusieurs chimio-marqueurs car tous les nœuds n'étaient pas forcément directement reliés entre eux. Dans ce cas, le nœud ayant le plus de liens était choisi comme chimio-marqueur. Ensuite, le nœud connecté au plus de membres non reliés au chimio-marqueur précédent était choisi comme individu typique s'il était lié au chimio-marqueur ou qu'il partageait un lien commun avec lui. Cette étape était répétée jusqu'à ce que tous les chimio-marqueurs soient identifiés. En cas d'égalité (même nombre de liens avec d'autres nœuds), le nœud possédant le degré d'agglomération le plus élevé, c'est-à-dire le nœud ayant un voisinage le plus connecté était choisi comme chimio-marqueur. Si l'égalité persistait malgré ce critère, un deuxième critère basé sur

le hub score permettait de départager les nœuds. Ce score indique si le nœud pointe vers des nœuds très connectés à d'autres membres. Les singletons étaient d'office des chimio-marqueurs.

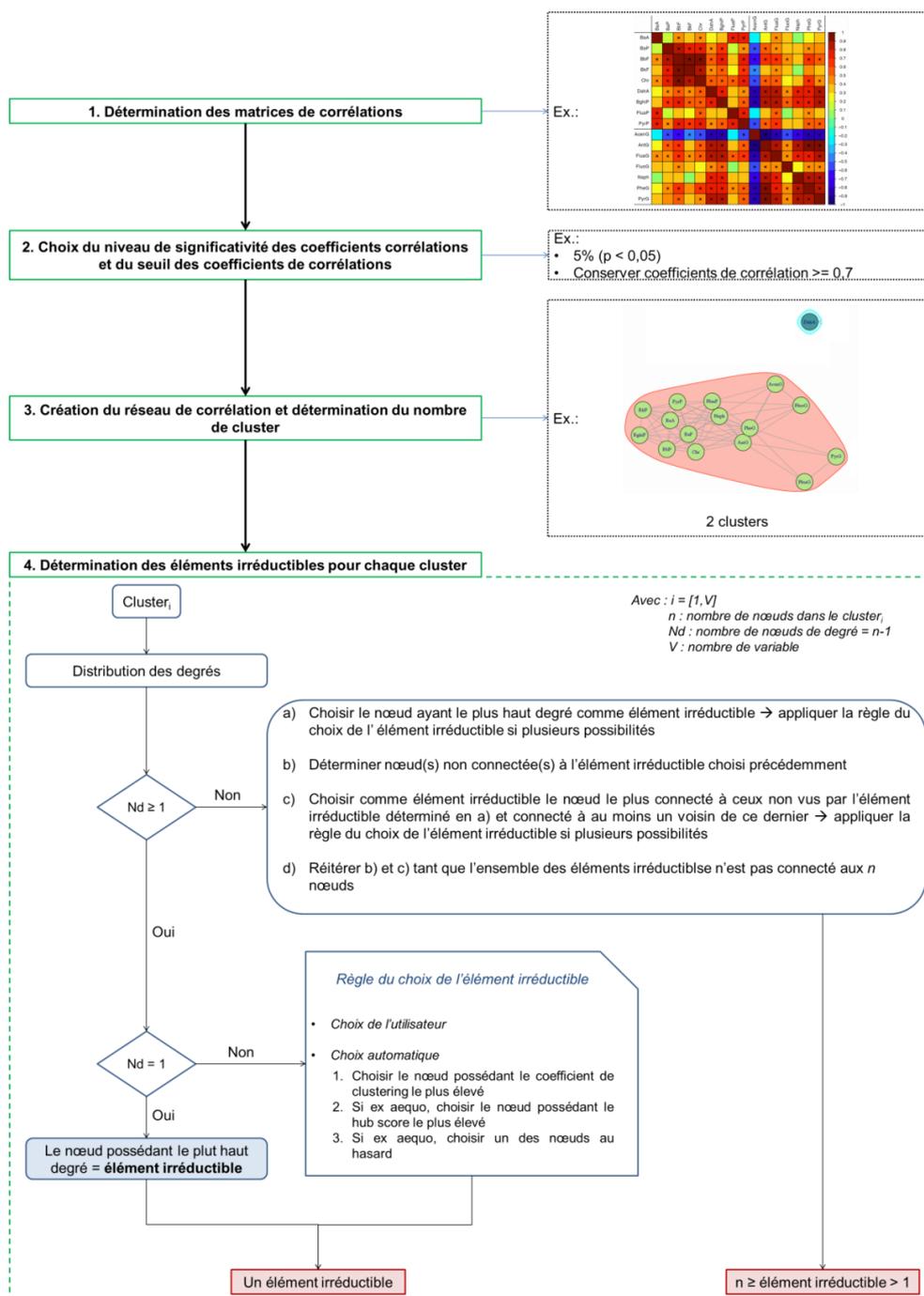


Figure 41 : Analyse des réseaux de corrélations – détermination d'élément(s) irréductible(s)

### 2.6 Automatisation

La méthode généralisée présentée dans cette annexe a été automatisée sur le logiciel R© car c'est un logiciel libre et gratuit qui permet de réaliser un panel d'opérations important, car son utilisation est très répandue dans la communauté scientifique et car il peut être utilisé sur n'importe quel système d'exploitation (Windows©, Linux© ou Mac©). Un script nommé SGA pour Similar Group Analysis a ainsi été créé et permet de réaliser de façon systématique tous les calculs décrits précédemment. Le guide d'utilisation de SGA est présenté en Annexe 4.

## Annexe 4 : Guide d'utilisation de SGA

### 1. Conditions d'application de la méthode

Pour pouvoir réaliser la méthode d'identification (Figure 37), le fichier de données ou la base de données utilisé(e) nécessite de contenir au moins deux observations et une variable. Cependant, pour pouvoir accomplir l'étape 4 (i.e. : description du contenu des groupes), un minimum de deux variables est requis tandis que pour l'analyse des réseaux de corrélations de l'étape 5, un minimum de trois variables est nécessaire. Pour pouvoir utiliser l'approche automatisée il est nécessaire de posséder les dernières versions des logiciels R® et RStudio®.

### 2. Structure des données

Afin d'être utilisé par le script R, le fichier de données doit avoir une certaine structure. Il doit se présenter sous la forme d'un tableur avec en ligne les observations et en colonnes les variables (explicatives et à expliquer). La première ligne doit obligatoirement contenir le nom des variables. Le fichier doit contenir au minimum une variable (colonne) qui sera utilisée pour la procédure d'itemisation et au minimum une colonne à utiliser pour l'analyse. Les colonnes utilisées pour l'analyse doivent uniquement contenir des variables numériques.

Il est possible de réaliser l'approche en important un fichier contenant des valeurs manquantes. Cependant si un item venait à posséder, pour l'intégralité de ces observations, des valeurs manquantes dans au moins une colonne utilisée pour l'analyse, alors il serait impossible de faire l'analyse. Il est donc préférable d'utiliser si possible un fichier ne comportant pas de valeurs manquantes.

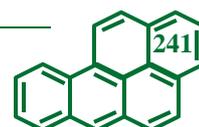
Le script SGA permet de pouvoir opérer des sélections et extractions à partir du fichier source. Par conséquent il incombe à l'utilisateur de choisir quel type de fichier il souhaite utiliser. Il peut importer le fichier brut et opérer les sélections avant de passer à l'analyse ou charger le fichier déjà prêt et passer directement à l'analyse.

Enfin, pour être lu par le logiciel, le fichier doit obligatoirement être enregistré soit sous format texte (extension : « .txt ») ou soit au format CSV (séparateur : point-virgule) du logiciel Microsoft Excel® (extension : « .csv »).

### 3. Comment utiliser SGA ?

#### 3.1 Premiers pas et chargement du fichier

Avant de commencer, il est nécessaire de s'assurer que le logiciel fonctionne correctement sur la machine. SGA s'utilise avec le logiciel RStudio®. RStudio® a été préféré à l'interface du logiciel R® car il est plus ergonomique et son utilisation est plus simple. La langue d'utilisation est l'anglais. L'interface homme-machine utilisée est une interface utilisateur textuelle et graphique. L'interface RStudio® est composée de différents panneaux incluant une console, une partie script, une interface graphique ainsi qu'un espace de travail et l'historique des commandes (Figure 42). Il se peut que lors de la première utilisation, la fenêtre script n'apparaisse pas. Ce n'est pas grave, elle apparaîtra lors de l'ouverture d'un script. Après avoir lancé RStudio, il faut ouvrir le fichier SGA en cliquant dans la barre des tâches sur l'onglet *file* puis cliquer sur *open file* avant de sélectionner dans la fenêtre qui s'affiche le fichier R dénommé SGA.



Celui-ci devrait alors s'ouvrir à l'écran dans la partie script.

The screenshot displays the RStudio environment with four main components highlighted by green boxes and labels:

- Barre des tâches (Taskbar):** Located at the top, it shows the 'Source' button and the 'Run' button.
- Script:** The main editor window contains R code for the SGA function, including package installation checks for 'corrplot', 'cluster', 'rgl', and 'igraph'.
- Environment:** The 'Global Environment' pane on the right shows a list of variables such as 'ratiotemp4', 'ratiotemp5', 'ratiotemp6', 'rhomin', 'ring', 'sect', 'seu1', 'seu12', 'seu1cor', 'siglv1', 'tab', 'temp', 'temp2', 'temp3', 'tempmat', 'tempt', 'tentemp', and 'testspidertest'.
- Console:** The bottom-left pane shows the execution output, including a warning message about the 'plotrix' package and the execution of the SGA function.
- Graphique (Graph):** The bottom-right pane displays a radar chart with 12 axes representing different chemical groups: DahA, Chr, BbF, BbP, BaA, PyrG, PheG, Naph, Fluog, FluaG, AntG, and BghiP. The chart shows a green shaded area representing the results of the SGA analysis.

Figure 42 : Interface RStudio®

Une fois le script SGA ouvert, il faut le compiler puis le lancer. La compilation s'effectue en cliquant sur « *Source* » en haut à droite dans la partie Script, tandis que le lancement de SGA s'effectue en tapant dans la console la commande « **SGA ()** » et en tapant sur la touche *Entrée* du clavier (Figure 43). A partir de ce point il faut suivre les instructions qui s'affichent à l'écran au niveau de la console. Il est impératif de répondre aux questions en tapant les réponses dans la console et en appuyant sur la touche *Entrée* du clavier de l'ordinateur pour envoyer la réponse. Tout au long de l'analyse, des messages apparaissent dans la console pour préciser l'étape qui est en train d'être effectuée.

La première instruction apparaissant à l'écran demande à l'utilisateur d'indiquer l'extension du fichier qu'il souhaite importer. L'utilisateur doit taper *1* pour un fichier *.txt* ou *2* pour un fichier au format *.csv*. Ensuite, il est demandé à l'utilisateur d'indiquer de quelle façon les décimales des variables numériques sont séparées. L'utilisateur doit entrer *1* pour une séparation avec des points (généralement utilisée chez les anglo-saxons) ou *2* pour une séparation avec des virgules. Ensuite, une fenêtre s'affiche à l'écran et invite l'utilisateur à charger le fichier sur lequel il souhaite effectuer l'analyse.

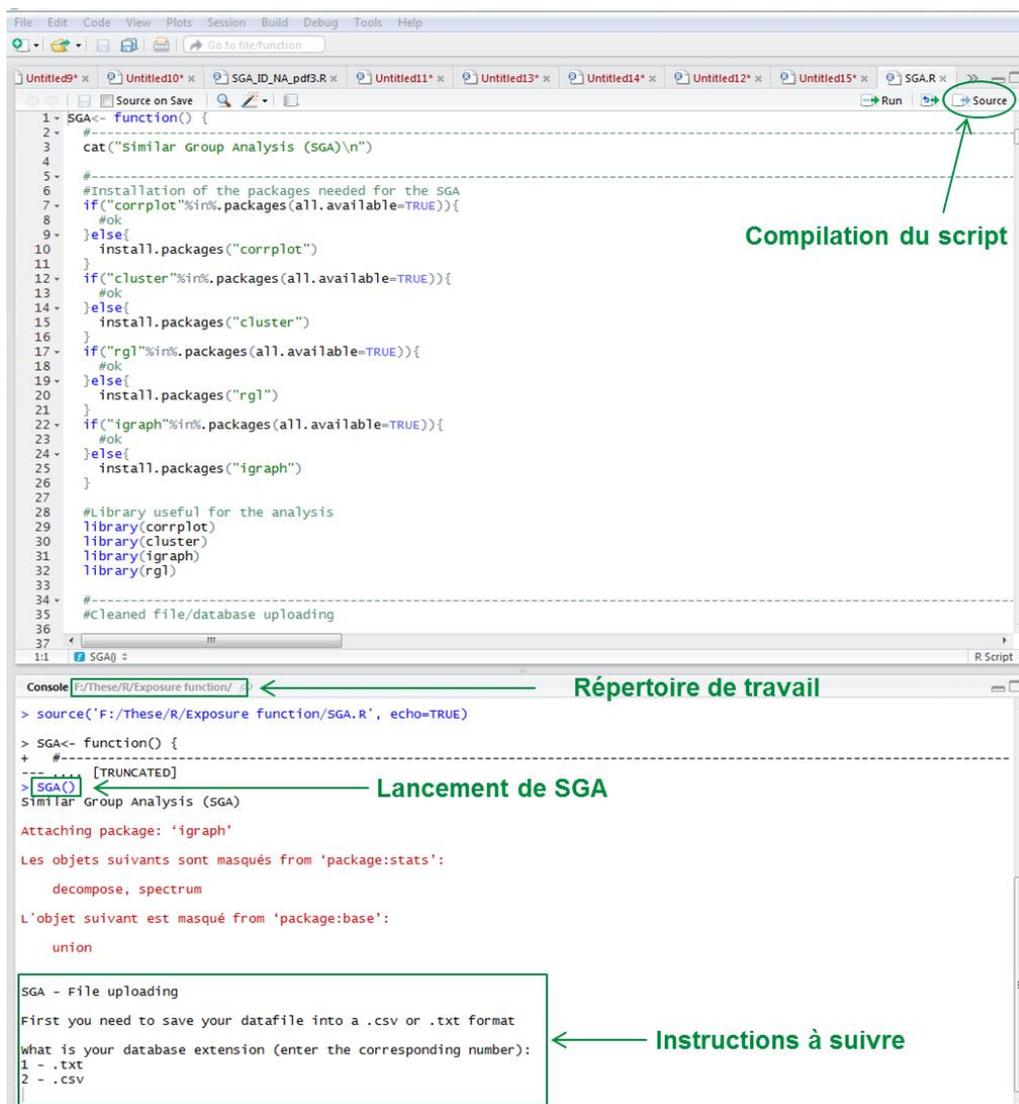


Figure 43 : Compilation et lancement de l'analyse SGA

Le message suivant indique le nom du dossier dans lequel les résultats de l'analyse seront stockés et demande à l'utilisateur s'il souhaite ajouter quelque chose à ce nom. L'utilisateur doit répondre par oui (en tapant *y*) ou par non (en tapant *n*). Si la réponse est positive, l'utilisateur devra alors taper ce qu'il désire rajouter. Ce dossier est enregistré dans le répertoire de travail courant qu'utilise le logiciel. Celui-ci (son chemin) est indiqué en haut à gauche dans la console (Figure 43).

### 3.2 Sélection de données

Après cela il est possible d'opérer une sélection d'une partie du fichier en fonction d'une ou plusieurs variables. Si l'utilisateur a l'intention de le faire, il tape « *y* » puis précise à la question suivante le nombre de variables qu'il souhaite utiliser pour la sélection. Ensuite il doit écrire le nom des variables (nom de la colonne) une par une (en tapant entrée à chaque fois). Il faut faire très attention à bien respecter la case (les majuscules et minuscules) et à n'entrer qu'une seule fois le nom d'une colonne. Suivant la nature des variables, différentes options de sélection seront proposées. Si la variable est numérique, la sélection consistera à ne garder que les observations dont les valeurs sont comprises entre une borne minimale et une borne maximale que l'utilisateur spécifiera. Si la variable est booléenne, l'utilisateur devra choisir s'il désire garder les variables à l'état vrai ou à l'état faux. Enfin si c'est une variable de type caractère, quatre options sont possibles : (1) choisir toutes les lignes contenant une séquence spécifique de caractère, (2) choisir toutes les lignes qui possèdent entre  $x_1$  et  $x_2$

caractères ( $x_1$  et  $x_2$  seront à préciser), (3) choisir tous les éléments qui commencent par une séquence spécifique de caractères, et (4) choisir toutes les lignes qui se terminent par une séquence spécifique de caractères.

### 3.3 Organisation des données en items

L'étape suivante est l'itemisation, c'est-à-dire l'organisation du fichier de départ (après sélection ou non) en items. La première chose à indiquer est le nombre de variable sur lesquelles la procédure va se baser. Ensuite, l'utilisateur doit entrer le nombre d'observations minimales  $Z$  pour constituer un item. Après quoi il faut taper le numéro de colonne (et non le nom) de chacune des variables choisies. L'utilisateur aura ensuite le choix, pour chaque variable, de choisir entre sept options pour construire les items. Le numéro de l'option choisie devra être tapé. Les options possibles sont :

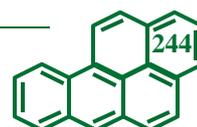
1. Sélectionner tous les éléments possédant au moins  $Z$  observations
2. Sélectionner tous les éléments contenant une séquence spécifique de caractères et possédant au moins  $Z$  observations
3. Sélectionner tous les éléments qui possèdent entre  $x_1$  et  $x_2$  caractères ( $x_1$  et  $x_2$  seront à préciser) et ayant au moins  $Z$  observations
4. Sélectionner tous les éléments qui commencent par une séquence spécifique de caractères et possédant au moins  $Z$  observations
5. Sélectionner tous les éléments qui se terminent par une séquence spécifique de caractères et possédant au moins  $Z$  observations
6. Sélectionner tous les éléments qui varient d' $y_1$  à  $y_2$  ( $y_1$  et  $y_2$  seront à préciser) et possédant au moins  $Z$  observations
7. Sélectionner les éléments les plus précis possédant au moins  $Z$  observations dans le cas où le nombre de digits du code correspond au degré de précision (le premier digit du code indique la déclinaison la moins précise alors que le dernier indique la plus précise)

### 3.4 Identification des GSS

L'étape suivante consiste à entrer le nombre de variables (ex. : HAP) qui vont être étudiées dans l'analyse. L'utilisateur doit choisir s'il rentre à la main tous les numéros de colonnes correspondant aux variables à étudier ou s'il souhaite préciser la borne minimale et maximale où se trouvent les colonnes. Pour la première option, l'utilisateur devra écrire chaque numéro de colonne en les séparant par une virgule puis à la fin appuyer sur la touche *entrée* du clavier. Pour la seconde option, il faut taper le numéro de la première et de la dernière colonne contenant les variables en les séparant par les deux points ( : ) puis appuyer à la fin sur la touche *entrée*. Dans ce dernier cas cela suppose que toutes les variables se situent dans des colonnes adjacentes.

La question suivante demande de choisir en combien d'intervalles les distributions des variables doivent être segmentées. L'utilisateur a la possibilité de choisir la méthode de segmentation. Il peut discrétiser soit en utilisant des centiles de taille égale (ex. : les quartiles), soit en utilisant des centiles de tailles différentes –il faudra alors indiquer les différents centiles désirés, ex. : 0.40 pour le 40<sup>ème</sup> centile – ou soit indiquer les intervalles voulus.

Subséquentement, il faut indiquer l'indice de dissimilarité (distance euclidienne, maximum, de Manhattan, de Canberra, binaire, de Minkowski ou euclidienne au carré) ainsi que la méthode d'agrégation –méthode de Ward, du saut minimum, du saut maximum (complete linkage), du lien moyen, de McQuitty, du lien médian ou du centroïde – à utiliser pour faire la classification hiérarchique ascendante. Après quelques secondes et tout au plus quelques minutes une figure apparaît alors au niveau de l'interface graphique (Figure 42). Cette figure sert à aider l'utilisateur à fixer une



tolérance et un degré d'homogénéité pour l'identification des GSS. Elle représente l'évolution du nombre de GSS en fonction du degré d'homogénéité pour quatre seuils de tolérance (Figure 44). Il est possible de faire un zoom pour mieux voir la figure. Grâce à ce graphique l'utilisateur pourra choisir les paramètres qui lui semblent les plus adaptés. Il faut noter que toutes les figures qui apparaissent dans la fenêtre graphique au cours de l'analyse sont automatiquement enregistrées dans le dossier créé au départ. A l'aide de ce graphique, l'utilisateur entre ensuite la tolérance choisie (obligatoirement inférieur au plus petit intervalle utilisé pour segmenter les distributions) puis le degré d'homogénéité. L'analyse SGA s'arrête à cette étape si le fichier contient seulement une variable d'analyse.

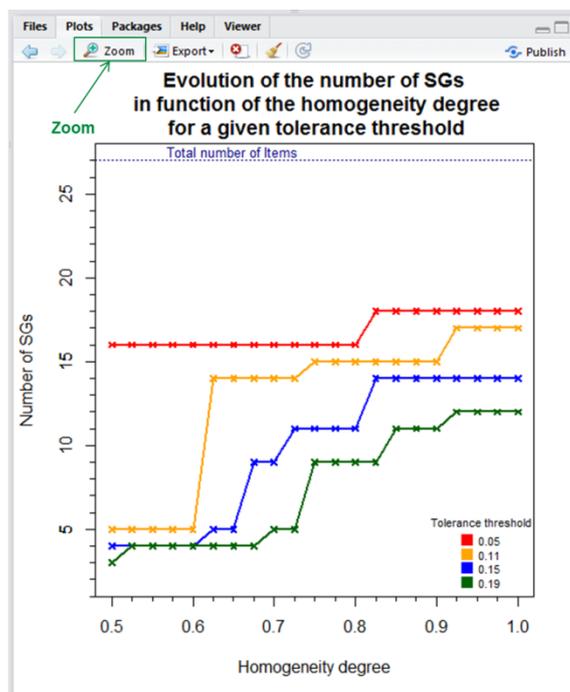


Figure 44 : Graphique d'aide à l'utilisateur pour le choix de la tolérance et du degré d'homogénéité

### 3.5 Description et caractérisation de l'information contenue dans chaque GSS

La première chose à faire consiste à préciser le nombre de dimension à prendre en compte. Si ce nombre est supérieur ou égal à 2, l'utilisateur devra entrer la taille (nombre de variable) de chacune des dimensions, à l'exception de la dernière qui sera déterminée automatiquement. Supposons qu'il y ait deux dimensions de taille respective 4 et 6. Cela signifie que les quatre premières variables (en se basant sur les numéros des colonnes entrées préalablement) formeront la première dimension et les 6 suivantes la deuxième. Il faut donc faire très attention à l'ordre des colonnes dans le fichier de départ. Ensuite, l'utilisateur doit choisir l'indicateur qu'il souhaite utiliser pour les représentations graphiques (ex. : histogrammes cumulées). Quatre choix sont disponibles : la médiane, la moyenne arithmétique (avec l'écart-type arithmétique), la moyenne géométrique (avec l'écart-type géométrique) et le 95<sup>ème</sup> centile.

L'étape suivante concerne les corrélations. L'utilisateur peut s'il le désire choisir de transformer les données avant de calculer les corrélations. Si la réponse est positive, les transformations possibles sont l'utilisation du logarithme népérien, de l'exponentielle ou l'application d'une puissance (à préciser par la suite). Si la transformation en utilisant le logarithme népérien ou la puissance ne s'avère pas possible sur le jeu de données, un message d'erreur (avec l'explication) est envoyé à l'utilisateur et le choix de transformer ou non les données lui sera de nouveau proposé. Consécutivement, l'utilisateur devra indiquer le type de corrélation à calculer (Pearson, Kendall ou Spearman) ainsi que le degré de significativité des coefficients de corrélation – ce degré servira à faire apparaître sur la représentation

graphique des matrices de corrélation les coefficients significatifs et servira également pour la représentation des réseaux de corrélations. L'analyse SGA s'arrête à cette étape si le fichier contient seulement deux variables d'analyse.

Pour l'analyse des réseaux de corrélations, il faut choisir un seuil de corrélation au-dessus duquel les corrélations (en valeurs absolues) sont considérées comme fortes. Pour aider l'utilisateur à choisir, une figure représentant l'évolution du nombre de clusters en fonction du seuil de corrélation pour chacun des GSS formés est générée dans la fenêtre graphique (Figure 45). Après avoir entré le seuil, l'analyse déterminera les éléments irréductibles de chaque cluster en suivant la méthode présentée à la Figure 41. L'utilisateur devra décider s'il souhaite choisir par lui-même les éléments en cas d'égalité ou opter pour le choix automatique.

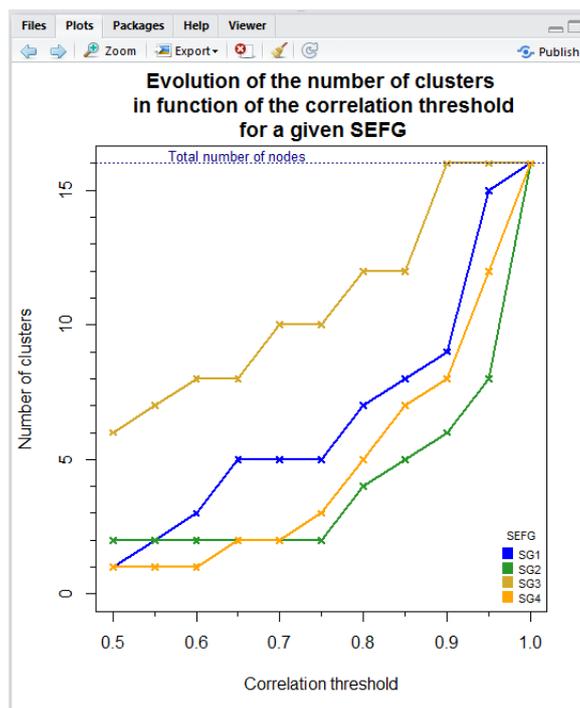


Figure 45 : Graphique d'aide à l'utilisateur pour le choix du seuil de corrélation

A la fin de cette étape l'analyse SGA est terminée.

### 3.6 Fichiers résultats

Tous les résultats de l'analyse sont stockés dans le dossier créé au début du lancement de SGA (Figure 46).

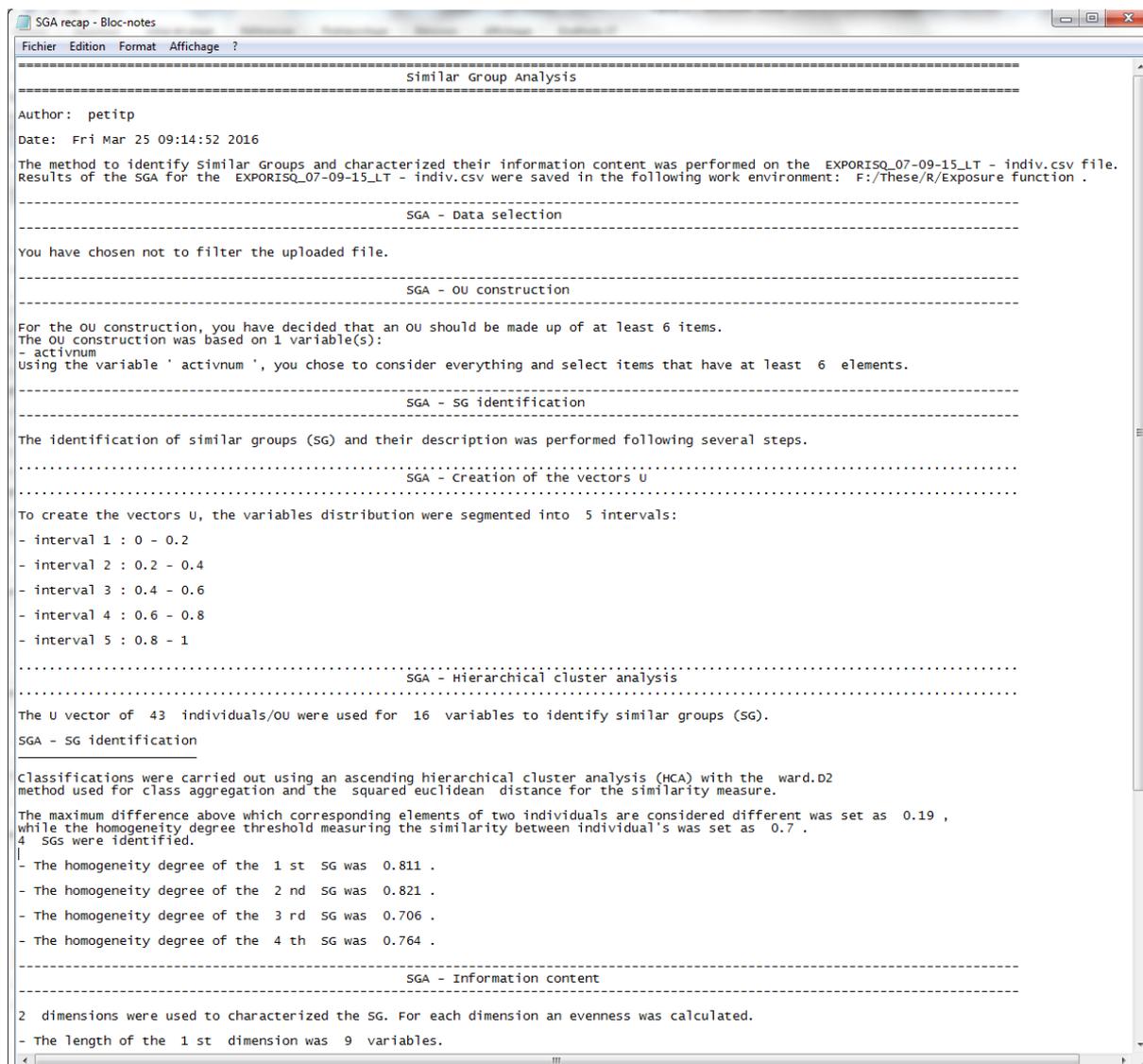
Ce dossier contient :

- Le dendrogramme obtenu après CHA
- Les deux graphiques d'aide qui sont apparus durant l'analyse
- Un dossier (*Information\_Content*) contenant la description et la caractérisation du contenu de l'information de chaque GSS
- Un dossier (intitulé *OU\_files*) contenant le fichier de départ réorganisé en items
- Un dossier (nommé *SG\_files*) contenant pour chaque GSS un fichier Excel® rassemblant les observations de tous les items et un fichier Excel® contenant les evenness de tous les items
- Un fichier texte (Figure 47) qui récapitule les différentes étapes et les différents choix réalisés durant l'analyse



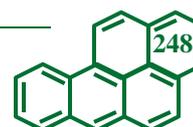
Figure 46 : Dossiers contenant les résultats de l'analyse SGA

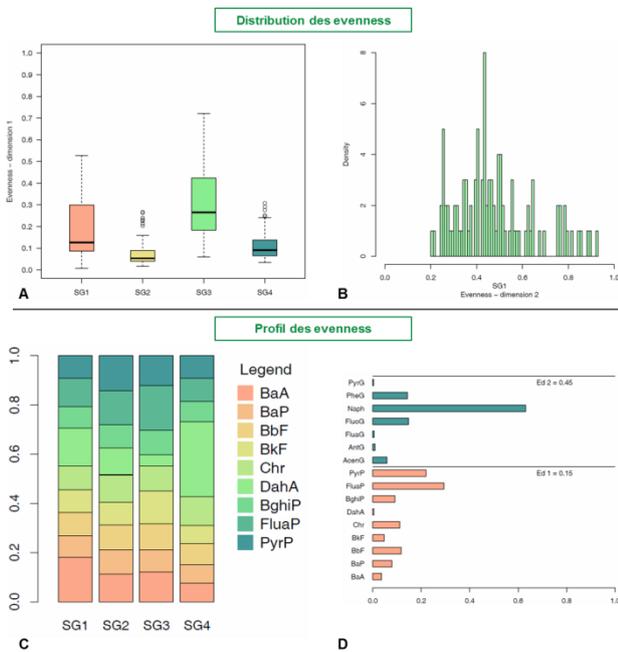
Il faut faire attention aux numéros des items qui apparaissent dans le dendrogramme. Ces numéros ne correspondent pas aux codes des items mais sont des numéros que la procédure de CHA attribue automatiquement. La correspondance entre les numéros du dendrogramme et les codes des items est donnée dans le fichier du dossier *OU\_files*. Les encadrés dans le dendrogramme donnent les différents GSS. Le degré d'homogénéité ainsi que la tolérance sont également rappelés.



**Figure 47 : Fichier bilan résumant les étapes et les choix effectués durant SGA**

En ce qui concerne le dossier intitulé « Information\_content », il est composé de deux sous-dossiers (Figure 46). L'un deux, dénommé Evenness, contient les distributions ainsi que les profils des evenness de chaque dimension (Figure 48). Les distributions des evenness sont données pour chaque dimension de chaque GSS sous forme de diagramme en bâtons (barplot). Pour une dimension donnée, les distributions des evenness de chaque GSS sont également représentées sur la même figure sous forme de boxplot pour permettre la comparaison des différents groupes. Les profils des evenness sont quant à eux représentés sous forme d'histogramme cumulé pour permettre la comparaison des groupes et sous forme de spectre pour avoir plus de détail au sein d'un groupe. Les indicateurs utilisés pour représenter les profils sont ceux choisis par l'utilisateur au début de l'étape de description de l'analyse SGA – ie. : la médiane, la moyenne arithmétique (et l'écart-type arithmétique), la moyenne géométrique (et l'écart-type géométrique) ou le 95<sup>ème</sup> centile.



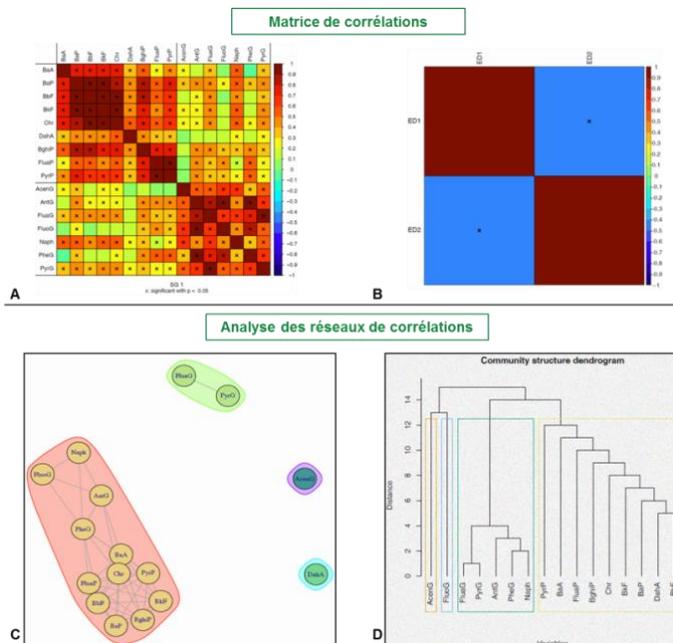


**Figure 48 : Graphiques de description des evenness**

Ed1 : Evenness de la dimension 1, Ed2 : evenness de la dimension 2, SG : groupe de signaux similaires.

A : Boxplot de la distribution des evenness (ici pour la dimension 1) des différents GSS. B : barplot donnant la distribution de l'evenness de la dimension 2 pour le GSS numéro 1. C : Histogramme cumulé donnant le profil (des différentes variables en fonction des groupes (dans cet exemple, le graphe donne la proportion relative moyenne de chaque HAP au sein de la phase particulière). D : Spectre représentant le profil de chaque variable pour un GSS donné.

Le dossier corrélation est quant à lui constitué de plusieurs fichiers ainsi que d'un dossier intitulé « *Network* » (Figure 46). Parmi les fichiers se trouvent les matrices de corrélations –des variables et des evenness – de tous les GSS (Figure 49) ainsi que deux fichiers Excel®. Ces deux fichiers (un pour les variables et un pour les evenness) contiennent les paramètres des distributions multivariées corrélées de chaque GSS, à savoir les moyennes et écart-types (des valeurs transformées ou non suivant le choix de l'utilisateur) et la matrice des coefficients de corrélation (de Pearson, Kendall ou Spearman) des valeurs transformées ou non. Le dossier « *Network* » est lui composé des figures donnant les réseaux de corrélations ainsi que le dendrogramme présentant la structure de la communauté (i.e.: qui a servi à déterminer les clusters) (Figure 49). Un fichier texte nommé « *Chimiolist* » donne les éléments irréductibles de chaque GSS.



**Figure 49 : Matrice de corrélations et analyse des réseaux**

Ed1 : Evenness de la dimension 1, Ed2 : evenness de la dimension 2, SG : groupe de signaux similaires. A : Matrice de corrélation des variables du GSS numéro 1. B : Matrice de corrélation des evenness du GSS numéro 1, C : Réseau de corrélation du GSS 1. Les ronds correspondent aux nœuds et les lignes aux connections (coefficients de corrélations). Les clusters sont entourés et indiqués avec des couleurs différentes. D : Dendrogramme ayant permis l'identification des clusters du GSS 1.

Enfin, deux fichiers Excel® fournissent les principales caractéristiques des réseaux à savoir : le nombre de clique, la densité, l'assortativité (aussi connu sous le nom de coefficient de clustering), le nombre de cluster, la distribution du hub score, la distribution du degré ainsi que le numéro du cluster auquel chaque variable appartient.

Un **clique** est un sous-réseau induit complet contenant au moins trois sommets (nœuds). Autrement dit, deux sommets du clique sont toujours adjacents.

La **densité** correspond à la proportion de lien d'un réseau par rapport au nombre total de liens possibles dans ce réseau.

L'**assortativité** mesure le niveau de vraisemblance que deux nœuds connectés à un nœud commun soient eux-mêmes connectés l'un à l'autre. Plus ce coefficient est élevé plus la tendance à la grégarité (avoir le même comportement) est forte.

Le **hub score** est défini comme la principale valeur propre de la matrice d'adjacence. Cette matrice également appelée matrice sommet-sommet indique de manière binaire (0 ou 1) si deux sommets sont connectés.

Enfin le **degré d'un sommet** est défini comme le nombre de liens qu'il possède avec d'autres sommets.

### 3.7 Messages d'erreur et d'avertissement

Au cours de l'utilisation de SGA, des messages d'avertissement (warnings), de couleurs rouges, peuvent parfois apparaître dans la console (Figure 50). Ceci est normal car ils servent à prévenir l'utilisateur de diverses informations telles que la compilation des packages, l'existence de fichiers portant un nom similaire ou encore le changement de nom d'une fonction consécutif à une mise à jour du logiciel. L'utilisateur doit ici ne pas en tenir compte.

L'utilisateur peut commettre une erreur en utilisant SGA pour diverses raisons. Si cela venait à arriver, plusieurs cas de figure se présentent : soit l'erreur a été anticipée et dans ce cas SGA donne la possibilité à l'utilisateur d'y remédier pour pouvoir continuer l'analyse, ou soit l'analyse s'arrête brusquement. Dans ce dernier cas, des messages rouges commençant toujours par le terme erreur s'affichent à l'écran au niveau de la console (Figure 50). L'utilisateur devra relancer l'analyse et la recommencer depuis le début en veillant à ne pas reproduire l'erreur. Cependant, si le message « [Browse\[1\]](#) » s'affiche dans la console à la fin du message d'erreur, l'utilisateur devra d'abord cliquer sur le bouton rouge stop, situé dans la barre des tâche de la console (Figure 50), avant de pouvoir relancer l'analyse.

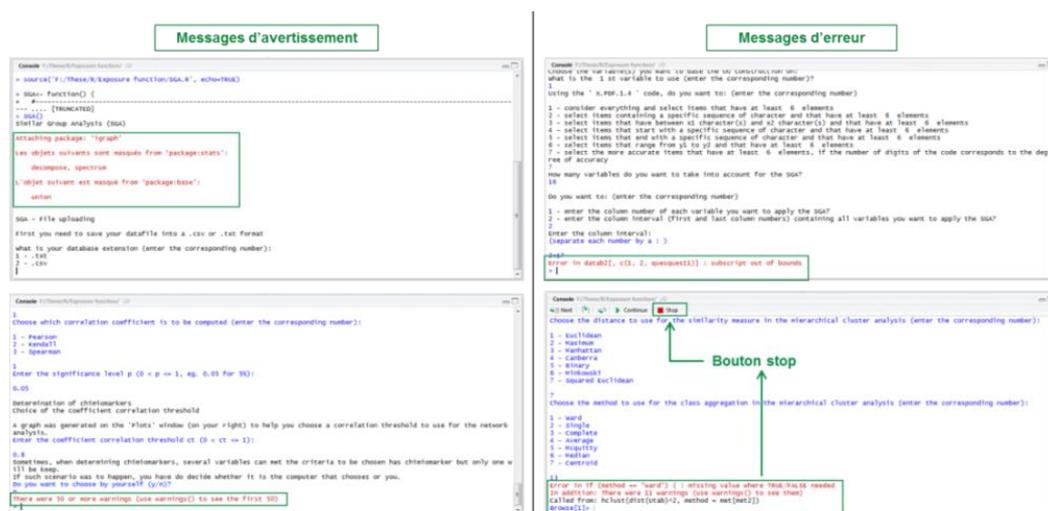
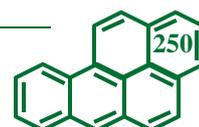


Figure 50 : Messages d'erreur et d'avertissement



#### 4. Packages

Bien que le logiciel possède de nombreuses fonctions de bases, certaines opérations ne sont parfois pas disponibles et nécessitent l'utilisation de package.

Les **packages** sont des modules complémentaires contenant différentes fonctions qu'il est possible d'ajouter au logiciel RStudio® pour répondre à un besoin spécifique.

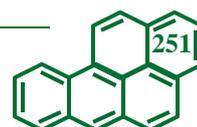
SGA utilise deux packages qui ne sont pas installés de base sur le logiciel RStudio®. Ces packages sont le package « *corrplot* » [Taiyun 2013] et « *igraph* » [Csardi and Nepusz 2006]. L'utilisation de la fonction « *corrplot* » du package du même nom a permis de représenter sous forme graphique les matrices de corrélations et les corrélations significatives pour le degré de significativité choisi par l'utilisateur. Le package « *igraph* » a servi à l'analyse des réseaux de corrélations. Les différentes fonctions de ce package utilisées dans SGA sont :

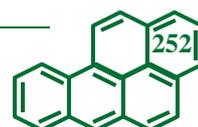
- « *graph.edgelist* » : crée le réseau
- « *cluster* » : identifie les clusters
- « *simplify* » : enlève les boucles reliant un nœud à lui-même
- « *dendPlot* » : génère le dendrogramme de la structure de la communauté
- « *clique.number* » : détermine le nombre de clusters
- « *graph.density* » : détermine la densité
- « *assortativity\_degree* » : calcul le degré d'assortativité
- « *hub.score* » : calcul la distribution du hub score
- « *degree* » : renvoie la distribution du degré

La présence des packages sur l'ordinateur de l'utilisateur est vérifiée au lancement de SGA et leur installation est effectuée si nécessaire de manière automatique. L'utilisateur n'a rien besoin de faire.

#### 5. Utilisation de SGA pour différentes études

L'analyse généralisée SGA a été utilisée avec succès pour déterminer et caractériser les groupes de fonctions d'exposition similaires (Chapitre VII), pour déterminer les groupes d'individus possédant une plombémie similaire [Kolchevskaia-Gilles 2016] et pour identifier et décrire des groupes de secteurs similaires en terme de mobilité de population [Achin 2015].







**TITRE :** De l'exposition professionnelle aux hydrocarbures aromatiques polycycliques à l'estimation du risque de survenue de cancers professionnels

### RESUME

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) constituent une famille de polluants cancérigènes, classés comme prioritaires tant en environnement qu'en milieu professionnel avec près de 1,6 millions de travailleurs exposés en France. L'évaluation des risques sanitaires (ERS) est primordiale mais reste difficile à mettre en place car ces composés sont toujours émis sous forme de mélanges complexes de gaz et de particules dont la composition varie en fonction des sources d'émission.

Les objectifs de ce travail sont de caractériser, dans les différents secteurs industriels français, les expositions professionnelles (niveaux de concentration et composition chimique des mélanges) afin d'estimer les risques de cancer liés à ces expositions. Ce travail est réalisé à partir de la base Exporisq-HAP (E-HAP) qui comprend plus de 1700 données d'exposition atmosphérique ainsi que 40 variables explicatives collectées dans 130 entreprises avec la même méthodologie et codées par le même toxicologue depuis près de 20 ans.

Pour conduire l'ERS, les données ont été structurées selon deux dimensions (homogénéité et précision de description), permettant de construire des groupes homogènes d'exposition (GHE) et une analyse descriptive du paysage industriel français. En prenant le benzo[a]pyrène (BaP, HAP le plus dangereux) comme indicateur, près de 40% des activités professionnelles (niveau de codage le plus fin de la base) correspondaient à des GHE (écart-type géométrique  $\leq 3$ ) mais l'ajout d'un niveau de description supplémentaire a permis d'augmenter ce pourcentage à 87%. Des variabilités importantes des niveaux de concentration, des compositions chimiques des mélanges et des risques encourus (facteur 2 pour les bitumes à 500 pour les fonderies) lors d'une mono-exposition aux HAP (e.g., BaP, naphthalène...) existaient entre et au sein des industries, soulignant l'importance de recueillir le détail des activités effectuées par le salarié pour caractériser précisément les expositions. Dans la seconde étape, les multi-expositions aux HAP ont été analysées en termes de groupes de fonction d'exposition similaire (GFES basés sur plusieurs HAP). Ces fonctions (distributions des concentrations d'HAP) ont été utilisées pour décrire le paysage industriel français aux mélanges d'HAP, construire des marqueurs de la multi-exposition atmosphérique et réaliser l'estimation préliminaire des risques de survenue de cancers. En plus du BaP, le benzo[k]fluoranthène et le benzo[ghi]pérylène sont apparus comme des indicateurs intéressants de la multi-exposition aux HAP cancérigènes, ce qui n'était pas le cas du pyrène (gazeux ou particulaire), du naphthalène ni du phénanthrène. Les GFES étaient constitués de groupes dont l'origine des sources était la même –produits dérivés de pétrole (GFES<sub>P</sub>) ou de houille (GFES<sub>H</sub>). Les GFES<sub>H</sub> (production d'aluminium, de silicium, de produits carbonés, cokeries, fonderies) avaient des niveaux de concentration élevés et un risque important de cancer du poumon (compris entre 1/100 000 à 1/1 000 de risque d'observer un cas additionnel de cancer du poumon) ; ce qui n'était pas le cas des GFES<sub>P</sub> (émissions moteurs, huiles, combustion, bitume) pour lesquels les risques de cancers sont compris entre 1/100 000 et un sur 1 million de sujets exposés. Les mesures de prévention et de protection sont encore à améliorer dans les GFES<sub>H</sub> afin de réduire les risques de survenue de cancers.

*Mots clés :* mélanges d'HAP, niveaux atmosphériques, GHE, fonction d'exposition, modélisation, risques de cancer



**TITLE:** From occupational PAHs exposures to the assessment of occupational cancer risks

### ABSTRACT

Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) are a family of organic carcinogens substances, ranked second amongst priority targeted pollutants in the environment as well as in occupational settings where around 1.6 million workers are exposed in France. Sanitary risks assessment (SRA) is paramount but remains difficult to set up considering that PAHs are always emitted in complex mixtures of gas and particles whose composition depends on emission sources.

The goals of this PhD were to characterize exposures within industries (levels and chemical composition of PAHs mixtures) in order to assess the cancer risk from occupational exposure to PAHs mixtures. This work was performed using the Exporisq-HAP database (E-HAP) that gathers more than 1,700 airborne exposure data as well as 40 independent variables collected in 130 companies with the same methodology and coded by the same toxicologist for 20 years.

To conduct the SRA, data were structured following two dimensions (homogeneity and description accuracy), enabling the construction of similar exposure groups (SEGs) and the descriptive analysis of the French industrial landscape. Using the benzo[a]pyrene as indicator (BaP, the most dangerous PAH), about 40% of the occupational activities (most accurate description level in E-HAP) could be considered as SEGs (geometric standard deviation  $\leq 3$ ). Adding a new description level increased this percentage to 87%. High variabilities existed between and within industries in terms of concentrations levels, chemical mixtures composition and risk (between 2 for bitumen to 500 times within foundries) caused by mono-exposure to PAHs (e.g., BaP, naphthalene...). This underlines the importance of collecting detailed information on occupational activities performed by workers to accurately describe and characterize exposures. In the second step, multi-exposures to PAHs were analyzed in terms of similar exposure function groups (SEFG based on several PAHs). Exposure functions (PAHs concentrations distributions) were used to describe the French PAHs industrial landscape, to construct markers of the multi-exposures to airborne PAHs and to perform the preliminary assessment of the cancer risk caused by these mixtures. Besides BaP, benzo[k]fluoranthene and benzo[ghi]perylene were found to be indicators of the multi-exposures to airborne carcinogenic PAHs, which was not the case for pyrene (gaseous and particulate forms), naphthalene and phenanthrene. SEFGs were made up of groups with the same source origin –either from products derived from coal (SEFG<sub>H</sub>) or petroleum (SEFG<sub>P</sub>). SEFG<sub>H</sub> (aluminum, silicon, carbon product, coke production, and foundry) had high concentration levels and high risk of lung cancer (between 100,000 to 1 risk to 1,000 to 1 risk to observe one additional case of lung cancer). It was different for SEFG<sub>P</sub> (engine emissions, lubricating oil, combustion, bitumen) that had between 100,000 to 1 risk to a million to 1 risk of additional lung cancer. To reduce cancer risks, risk management measures still need improvements in all SEFG<sub>H</sub>.

*Keywords:* PAHs mixtures, airborne levels, SEG, exposure function, modeling, cancer risks