



Etude de sensibilité sur les modèles de relation
"dose-réponse" pour les légionelloses

Rapport

adressé à

EdF Service de Santé

par la

Société de Calcul Mathématique SA

4 mai 2010

Hélène Bickert

Résumé

Les légionelloses apparaissent principalement sous deux formes : fièvre de Pontiac (infection bénigne) et pneumopathie aiguë (légionellose typique). Elles trouvent leur origine dans l'inhalation d'aérosols en provenance d'eaux contaminées. Elles concernent spécifiquement EDF à cause des risques sanitaires liés aux possibles proliférations de légionelles dans l'eau des tours aéroréfrigérantes des centrales nucléaires.

Les mécanismes de propagation et de contamination sont encore mal connus. Il existe des modèles d'évaluation du risque lié à l'exposition à des légionelles, mais le manque de données sur les risques humains empêche une validation correcte.

Ce rapport analyse deux modèles d'évaluation du risque lié aux légionelles, développés dans les thèses de D. Ambroise et T. W. Armstrong.

La première (D. Ambroise) propose une évaluation des risques liés aux légionelles dans le cas d'une exposition à l'eau des douches, et dans le cas d'une exposition aux aérosols de tours aéroréfrigérantes. L'auteur estime la dose efficace reçue suite à une exposition, ainsi que le nombre de personnes infectées, malades et décédées au sein d'une population fictive de 100 000 personnes, en prenant en compte différents facteurs de risque (âge, sexe, tabac).

T. W. Armstrong développe une méthode d'évaluation du risque d'infection, afin de modéliser des épidémies ayant eu lieu dans un jacuzzi et dans des spas. On peut ainsi déterminer les doses efficaces reçues par les personnes, ainsi que le risque d'infections bénignes et le risque de légionelloses typiques.

La principale difficulté rencontrée par les deux auteurs est le manque de données reliant l'exposition aux légionelles et l'impact sur l'homme. Par défaut, les relations dose/réponse sont déterminées à partir de données issues d'études réalisées sur cochons d'Inde. Ceci pose le problème de l'extrapolation à l'homme : un des auteurs ajuste la dose calculée d'un facteur 25 000, tandis que l'autre considère que les mécanismes de contamination sont identiques chez le cochon d'Inde et chez l'homme.

Le second point de divergence entre les deux approches est l'évaluation de la concentration en légionelles dans l'air. Ce paramètre est particulièrement important car il détermine la dose efficace reçue par les individus exposés aux aérosols. D. Ambroise identifie cet élément comme le plus incertain : les moyens actuels de mesure ne permettent pas de disposer d'une valeur fiable de la concentration dans l'air. On observe une grande variabilité dans les mesures, qu'il n'est pas possible de quantifier.

D. Ambroise cherche à évaluer cette variabilité, en réalisant un certain nombre d'essais. La fiabilité de ses résultats paraît discutable : nombre d'essais limité, courbe de régression mal ajustée.

De son côté, T. W. Armstrong occulte totalement cette difficulté, et parvient à développer deux modèles très précis, pour différentes distances de la source de contamination. La validité de ces modèles semble donc douteuse, d'autant plus que les données utilisées pour « caler » les modèles sont discutables.

Les modèles des deux thèses ont été implémentés sous la forme de macros VBA. Les paramètres d'entrée du modèle doivent être renseignés dans des classeurs Excel, ce qui permet de faire varier les hypothèses, tant sur les valeurs des paramètres que sur les types de lois retenus.

Nous avons réalisé une analyse de sensibilité des modèles développés par D. Ambroise. L'impact d'une variation des paramètres d'entrée est analysé pour les quatre sorties du modèle, pour cinq valeurs distinctes de la concentration dans l'air :

- Loi de probabilité de la dose efficace : elle dépend de 5 paramètres ;
- Loi de probabilité du nombre de sujets infectés : elle dépend de 10 paramètres ;
- Loi de probabilité du nombre de personnes malades : elle dépend de 11 paramètres ;
- Loi de probabilité du nombre de décès : elle dépend de 12 paramètres.

Les résultats dans le cas d'une exposition aux aérosols de tours aéroréfrigérantes sont donnés dans les tableaux suivants.

<i>Dose efficace</i>			
Concentration en légionelles dans l'air (CFU/m ³)	Influence majoritaire	Influence modérée	Influence faible
0.2	- Occurrence de contamination	- Débit respiratoire - Taux de rétention des aérosols	- Durée d'exposition
2			
20			
200			
2 000			

Tableau 1 : analyse de sensibilité de la dose efficace due à l'exposition aux aérosols de tours aéroréfrigérantes

<i>Nombre de sujets infectés</i>			
Concentration en légionelles dans l'air (CFU/m ³)	Influence majoritaire	Influence modérée	Influence faible
0.2	- Occurrence de contamination	- Paramètres des relations dose/réponse	- Débit respiratoire - Taux de rétention des aérosols - Facteur d'ajustement - Fréquence d'exposition
2			
20			
200	- Facteur d'ajustement - Fréquence d'exposition		
2 000			

Tableau 2 : analyse de sensibilité de du nombre de sujets infectés du à l'exposition aux aérosols de tours aéroréfrigérantes

<i>Nombre de malades</i>		
Concentration en légionelles dans l'air (CFU/m ³)	Influence majoritaire	Influence modérée
0.2	- Occurrence de contamination - Paramètres des relations dose/réponse	- Facteur d'ajustement - Virulence - Fréquence d'exposition - Taux de rétention des aérosols - Débit respiratoire
2		
20		
200	- Facteur d'ajustement	- Virulence - Fréquence d'exposition
2 000		

Tableau 3 : analyse de sensibilité du nombre de malades du à l'exposition aux aérosols de tours aéroréfrigérantes

<i>Nombre de décès</i>		
Concentration en légionelles dans l'air (CFU/m ³)	Influence majoritaire	Influence modérée
0.2	- Occurrence de contamination - Paramètres des relations dose/réponse	- Facteur d'ajustement - Virulence - Létalité - Fréquence d'exposition - Taux de rétention des aérosols - Débit respiratoire
2		
20		
200	- Facteur d'ajustement - Fréquence d'exposition - Virulence - Létalité	
2 000		

Tableau 4 : analyse de sensibilité du nombre de décès du à l'exposition aux aérosols de tours aérorefrigérantes

Suite aux remarques faites sur les facteurs d'ajustement utilisés pour extrapoler les relations dose/réponse du cochon d'Inde à l'homme, il est intéressant d'observer que les résultats du modèle de D. Ambroise sont sensibles à ce paramètre.

De plus, les valeurs des paramètres des relations dose/réponse ont une influence sur les résultats ; on voit donc bien qu'il est nécessaire de disposer de données épidémiologiques fiables, permettant de mesurer l'incidence des légionelles sur l'homme.

On remarque également que les résultats sont sensibles au taux de rétention des aérosols. Les deux modèles utilisent la même valeur (50%), en faisant référence à une même publication datant de 1953. Il serait intéressant de chercher d'autres études ayant éventuellement réévalué la valeur de ce paramètre.

Nous avons également étudié la sensibilité des résultats au type de loi utilisé pour représenter les paramètres d'entrée probabilistes. On constate que, pour certains paramètres, modifier le type de loi engendre de grandes variations dans les résultats ; ces variations sont plus importantes que celles dues à une modification de la valeur moyenne de la loi.

Ceci montre qu'il faut attacher une attention particulière aux valeurs sélectionnées, mais également au type de loi choisi pour modéliser chaque paramètre d'entrée.

Sommaire

Résumé.....	2
1. Introduction	8
2. Modèle Ambroise.....	10
2.1. Modèle et hypothèses.....	10
2.2. Commentaire du modèle.....	15
Concernant l'estimation des expositions	15
Concernant les relations dose/réponse	16
Concernant la concentration de légionelles dans l'air	16
Concernant la virulence et la létalité des légionelles	17
Remarques générales.....	17
3. Implémentation du modèle Ambroise	18
3.1. Difficultés rencontrées.....	18
3.2. Description de l'outil.....	19
3.3. Résultats	24
Dose efficace.....	24
Nombre de sujets touchés dans le cas des douches.....	26
Nombre de sujets touchés dans le cas des tours aéroréfrigérantes	27
Comparaison des nombres de sujets touchés	28
4. Analyse de sensibilité du modèle Ambroise	30
4.1. Méthode.....	30
4.2. Variations étudiées	31
Durée d'exposition quotidienne	31
Occurrence de la contamination dans l'air.....	31
Fréquence respiratoire.....	32
Débit respiratoire.....	32
Facteur dose efficace/dose inhalée (taux de rétention des aérosols).....	32
Relations dose/effet	33
Facteur d'ajustement	33
Fréquence des douches	33
Fréquence de contamination des échantillons	34
Fréquence de contamination des réseaux	34
Fréquence d'exposition dans le cas des tours aéroréfrigérantes	34
Virulence des légionelles	35
Létalité de la maladie	35

4.3.	Résultats de l'analyse de sensibilité.....	35
	Analyse de sensibilité de la dose efficace	36
	Analyse de sensibilité du nombre d'infections	38
	Analyse de sensibilité du nombre de maladies	41
	Analyse de sensibilité sur le nombre de décès	44
4.4.	Tableaux de synthèse	46
	Sensibilité à la valeur des paramètres d'entrée.....	46
	Sensibilité au type de loi.....	51
5.	Modèle Armstrong	54
5.1.	Modèle et hypothèses.....	54
5.2.	Analyse critique du modèle	58
	Remarques générales.....	58
	Concernant l'estimation des expositions	59
	Caractérisation les relations dose/réponse.....	59
	Validation des résultats.....	59
6.	Implémentation du modèle Armstrong	60
6.1.	Description de l'outil.....	60
6.2.	Résultats	64
7.	Relations dose/réponse des deux modèles	66
7.1.	Modèles de la thèse Ambroise	66
7.2.	Modèles de la thèse Armstrong	67
8.	Risque lié aux légionelles en station d'épuration.....	69
	Utilisation des relations dose/réponse.....	69
	Approche qualitative.....	69
	Bibliographie.....	71

1. Introduction

Les légionelles sont des bactéries présentes dans tous les milieux aquatiques, naturels ou artificiels, et qui peuvent provoquer chez l'homme différentes infections. Les légionelles apparaissent sous deux formes :

- Une maladie bénigne, dite fièvre de Pontiac. Les syndromes sont similaires à ceux d'un état grippal ;
- La légionellose typique, qui prend la forme d'une pneumonie aiguë. Il s'agit de la forme la plus sévère de la maladie.

Le caractère non spécifique des symptômes rend ce diagnostic particulièrement difficile et empêche le recensement des cas. La transmission se fait par l'inhalation d'aérosols d'eau contaminée. Certains facteurs liés à l'hôte, à la souche de légionelle et à l'environnement peuvent modifier l'infectiosité et la virulence de la maladie.

Les principales sources de contamination sont les circuits de distribution d'eau chaude, les systèmes de climatisation, les tours aéroréfrigérantes, les circuits de refroidissement industriel, les eaux thermales, les bassins et fontaines.

Les légionelles concernent donc spécifiquement EdF à cause des risques sanitaires liés aux possibles proliférations dans l'eau des tours aéroréfrigérantes des centrales nucléaires. Ces tours (qui sont de grande hauteur) ne sont pas soumises aux mêmes réglementations que les ICPE (installations classées pour la protection de l'environnement).

Quoique la légionellose soit une maladie à déclaration obligatoire (1428 cas recensés en France en 2007), les mécanismes de propagation et de contamination sont mal connus. Il existe des modèles dose-réponse (reliant par exemple le nombre de bactéries par unité de volume et le nombre de personnes contaminées), mais ces modèles sont académiques et ne semblent pas avoir été validés ; leur mise en pratique est douteuse.

Le besoin pour EdF, Service de Santé, est d'étudier la "sensibilité" de ces modèles : en quoi le résultat est-il affecté par une variation des paramètres d'entrée ? Si, par exemple, un paramètre d'entrée change de $\pm 10\%$, quel sera l'effet sur la variable de sortie ?

En pratique, cette question est très importante, pour la raison suivante : il y aura toujours des incertitudes sur la mesure des paramètres d'entrée, et la question est de savoir si ces modèles sont robustes vis-à-vis de ces incertitudes.

L'objectif de ce rapport est d'étudier deux thèses (D. Ambroise [1], 2003, et T. Armstrong [2], 2005) développant des modèles d'évaluation du risque d'infection lié aux légionelles.

D. Ambroise met en place un modèle, qu'il applique à la contamination liée aux douches et aux tours aéroréfrigérantes. Dans une première partie, nous détaillons et commentons

ce modèle. Suite à l'implémentation réalisée, nous donnons ensuite les résultats d'une étude de sensibilité.

La seconde thèse (T. Armstrong, 2005) développe un modèle d'évaluation du risque dans le cas d'exposition dans des jacuzzis et spas. Nous présentons une analyse critique de ce modèle et de la thèse, ainsi que son implémentation.

Enfin, nous comparons les modèles dose/réponse utilisés dans les deux thèses, puis commentons une publication récente concernant le risque lié aux légionelles en station d'épuration des eaux usées.

2. Modèle Ambroise

2.1. Modèle et hypothèses

La thèse décrit un modèle d'évaluation des risques de légionellose, appliqué à deux cas :

- l'exposition d'un sujet en rapport avec l'utilisation de douches ;
- l'exposition d'un sujet demeurant à proximité de tours aéroréfrigérantes.

Le modèle permet de déterminer le risque d'infection, le nombre de personnes infectées dans une population de 100 000 habitants, le nombre de personnes malades et le nombre de décès suite à l'exposition aux légionelles, sous la forme de lois de probabilité.

L'auteur prend en compte divers facteurs de risque : âge, sexe et tabagisme. Il considère une population théorique de 100 000 personnes, composée de personnes présentant différents facteurs de risque.

L'évaluation des risques se fait en trois étapes :

1. Estimation de la loi de probabilité de la dose efficace d'exposition ;
2. Estimation du risque d'infection par la relation dose/réponse ;
3. Calcul des lois de probabilité du nombre de personnes infectées, malades et décédées.

Estimation de la dose efficace d'exposition

La dose efficace d'exposition dépend des paramètres suivants :

- La durée d'exposition quotidienne ΔT ;
- La fréquence respiratoire F ;
- Le débit respiratoire Q_R ;
- L'occurrence de contamination dans l'air O ;
- La concentration de légionelles dans l'air inhalé C_{air} ;
- Le facteur dose efficace/dose inhalée t_{eff} (taux de rétention des aérosols).

La formule permettant de calculer la loi de probabilité de la dose efficace liée à l'exposition est la suivante :

$$D_{eff} = C_{air} \times \frac{Q_R}{F} \times X \times t_{eff} \text{ (Eq1)}$$

D_{eff} est la variable aléatoire caractérisant la dose efficace de légionelles liée à l'exposition.

Le débit respiratoire Q_R est pris égal à $0.5 \text{ m}^3/h$ dans le cas des douches (activité sédentaire) et à $1 \text{ m}^3/h$ dans le cas des tours aéroréfrigérantes (hypothèse d'activité physique légère lors de l'exposition qui a lieu en extérieur).

La fréquence respiratoire F vaut 12 cycles dans le cas des douches, 17 cycles par minute dans le cas des tours.

Le facteur t_{eff} représente la part de la dose inhalée retenue dans l'arbre trachéo-bronchique, et donc susceptible de provoquer une infection. Il est pris égal à 50%.

La concentration en légionelles dans l'air inhalé C_{air} est un paramètre mal connu car la variabilité de la mesure est très difficile à estimer. Dans un premier temps, l'auteur considère une gamme de valeurs possibles, qu'il discrétise (0.02; 0.2; 2; 20; 200; 2000 CFU/m^3). L'auteur considère ensuite qu'il s'agit d'une variable aléatoire, de loi log-normale, centrée en chaque point de discrétisation. L'écart-type est estimé suite à des expérimentations menées par l'auteur.

X est une variable aléatoire représentant le nombre d'échantillons contenant des agents pendant la durée d'exposition ΔT . La loi de probabilité de X est déterminée comme suit :

On commence par calculer le nombre moyen d'échantillons contaminés λ :

$$\lambda = N_{\Delta T} \times O = F \times \Delta T \times O$$

O est une variable aléatoire représentant l'occurrence de la contamination dans l'air. A défaut d'une connaissance fine de ce paramètre, l'auteur pose les hypothèses suivantes :

- Dans le cas des douches, O suit une distribution triangulaire, de valeur minimale 0.3, maximale 1 et la plus vraisemblable 0.66 ;
- Dans le cas des tours, l'occurrence est considérée comme homogène dans la zone entourant le point d'émission. O est représentée par une distribution uniforme de bornes 0 et 1.

$N_{\Delta T}$ est une variable aléatoire représentant le nombre total de cycles respiratoires pendant la durée d'exposition ΔT . Ce paramètre est égal au produit de la fréquence respiratoire F et de la durée d'exposition quotidienne ΔT . Dans le cas des douches, ΔT est représenté par une loi normale de moyenne 10 minutes, et d'écart-type 12.5 minutes. Dans le cas des tours, il s'agit d'une loi normale de moyenne 154 minutes, et d'écart-type 163 minutes.

La loi de X dépend de la valeur de λ :

- Lorsque λ est inférieur à 20, X suit une distribution de Poisson de paramètre λ ;
- Lorsque λ est supérieur à 20, X suit une distribution normale de moyenne λ et de variance λ .

Estimation du risque d'infection

Le risque d'infection dépend :

- de la dose d'exposition D_{eff} ;
- du (des) modèles(s) de la relation dose/réponse ;
- de la fréquence d'exposition.

Les données liées à l'homme étant peu nombreuses, l'auteur utilise les résultats d'une étude réalisée sur des cochons d'Inde, afin de déterminer le type de relation dose/réponse. Deux modèles s'ajustent aux données :

- Un modèle exponentiel : $P_D = 1 - e^{-pD}$
- Un modèle Gompertz log : $P_D = 1 - e^{-e^{a+b \ln(D)}}$

P_D représente la probabilité d'infection suite à l'exposition à une dose donnée D .

Les deux modèles sont utilisés pour évaluer le risque chez l'homme : on considère que, pour une dose D , la probabilité P_D est comprise dans l'intervalle donné par les deux modèles, et en considérant une distribution uniforme entre les deux bornes.

Les valeurs des paramètres des modèles sont les suivants :

Modèle	Paramètres	Intervalle de confiance
Exponentiel	$p = 0.06$	[0.02; 0.10]
Gompertz log	$a = -2.67$ $b = 0.94$	$[-3.73; -1.60]$ [0.54; 1.35]

Tableau 5 : Valeur des paramètres des relations dose/réponse

Afin de prendre en compte la différence cochon d'Inde/homme, l'auteur utilise un facteur d'ajustement : la probabilité d'infection calculée est divisée par ce facteur. La valeur choisie par D. Ambroise est 2.5×10^4 .

La probabilité d'infection P_{inf} est ensuite donnée par la formule :

$$P_{inf} = P_{Def} * F_{exp} \text{ (Eq2)}$$

Où P_{Def} est la probabilité d'infection suite à l'exposition à une dose donnée (fournie par les relations dose/réponse), F_{exp} la fréquence d'exposition aux sources de contamination.

La probabilité d'infection doit être multipliée par les facteurs de risque, en fonction de la population concernée. Par exemple, le facteur de risque des hommes est de 2.1, celui lié au tabac vaut 6.0. Pour un homme fumeur, la probabilité d'infection doit donc être multipliée par 2.1×6 .

La probabilité annuelle d'infection P_{365} est calculée comme suit :

$$P_{365} = 1 - (1 - P_{inf})^{365}$$

Dans le cas des douches, la fréquence d'exposition est déterminée comme suit :

$$F_{exp} = F_{douche} * F_{ech} * F_{res}$$

Les valeurs des différentes variables sont mal connues ; l'auteur pose donc les hypothèses suivantes :

- La fréquence de contamination des échantillons F_{ech} suit une loi triangulaire, de moyenne 0.5, de bornes 0 et 0.85 ;
- La probabilité que la structure soit contaminée F_{res} suit une distribution triangulaire, de moyenne 0.32, de bornes 0 et 0.75 ;
- La fréquence de douche F_{douche} est supposée suivre une distribution exponentielle de paramètre 1.03.

Dans le cas des tours, l'auteur utilise des valeurs issues de la littérature pour déterminer la fréquence d'exposition F_{exp} : il s'agit d'une distribution triangulaire, de moyenne 0.38, de bornes 0 et 1.

Estimation du nombre d'infections, de malades et de décès

On peut à présent déterminer le nombre de personnes infectées N_i :

$$N_i = P_{365} \times N$$

N représente les effectifs de la population exposée.

Le nombre de malades attendu chaque année dans les différentes catégories de sujets N_m est déterminé comme suit :

$$N_m = P_{365} * V * N$$

V représente la virulence de l'agent : il s'agit de la probabilité pour un sujet infecté de développer la maladie.

Ce paramètre est estimé par l'auteur en étudiant le rapport entre le taux d'attaque de la maladie et celui des sérologies positives qui traduisent l'infection, dans le cas d'une épidémie. L'auteur pose l'hypothèse qu'il s'agit d'une distribution triangulaire de paramètres (0.1, 0.3, 0.66).

Le nombre de décès N_{DC} attendu chaque année par catégorie vaut ensuite :

$$N_{DC} = N_m * L$$

L est la létalité : l'auteur pose l'hypothèse d'une loi exponentielle de paramètre 5.67.

Remarque : il s'agit du nombre de malades parmi les sujets infectés, et du nombre de sujets décédés parmi les personnes malades.

Synthèse des hypothèses prises sur les paramètres d'entrée

Le tableau ci-dessous présente une synthèse des différentes hypothèses prises sur les paramètres d'entrée :

	Cas des douches	Cas des tours aéroréfrigérantes
<i>Calcul de la dose efficace</i>		
Durée d'exposition quotidienne ΔT	Loi normale $m = 10$ minutes $\sigma = 12.5$ minutes	Loi normale $m = 154$ minutes $\sigma = 163$ minutes
Fréquence respiratoire F	12 cycles par minute	17 cycles par minute
Occurrence dans l'air O	Loi triangulaire Valeur minimale : 0.3 Valeur maximale : 1 Plus vraisemblable : 0.66	Loi uniforme Bornes 0 et 1
Nombre d'échantillons contaminés X	Si $\lambda < 20$, loi de Poisson de paramètre λ Si $\lambda \geq 20$, loi normale $m = \lambda$, $\sigma = \sqrt{\lambda}$	
Débit respiratoire Q_R	$0.5 \text{ m}^3/\text{h}$	$1 \text{ m}^3/\text{h}$
Concentration dans l'air C_{air}	$0.02 \text{ CFU}/\text{m}^3$, $0.2 \text{ CFU}/\text{m}^3$, $2 \text{ CFU}/\text{m}^3$, $20 \text{ CFU}/\text{m}^3$, $200 \text{ CFU}/\text{m}^3$, $2000 \text{ CFU}/\text{m}^3$	
Taux de rétention des aérosols	50%	

<i>Calcul du risque d'infection</i>		
Paramètre du modèle expo- nentiel	$p = 0.06$	
Paramètres du modèle Gompertz log	$a = -2.67$ $b = 0.94$	
Fréquence d'exposition aux sources F_{exp}	F_{douche} loi exponentielle, paramètre 1.03 F_{ech} loi triangulaire Valeur minimale : 0 Valeur maximale : 0.85 Plus vraisemblable 0.5 F_{res} loi triangulaire Valeur minimale : 0 Valeur maximale 0.75 Plus vraisemblable : 0.32	Loi triangulaire Valeur minimale : 0 Valeur maximale : 1 Plus vraisemblable : 0.38
Facteur d'ajustement	25 000	
<i>Nombre de personnes infectées, malades et décédées</i>		
Virulence	Loi triangulaire Valeur minimale : 0.1 Valeur maximale : 0.66 Plus vraisemblable : 0.3	
Létalité	Loi exponentielle de paramètre 5.67	

Tableau 6 : Synthèse des hypothèses prises sur les paramètres d'entrée

2.2. Commentaire du modèle

L'ensemble des paramètres d'entrée du modèle sont globalement bien recensés par l'auteur. Beaucoup sont traités de manière probabiliste. D'autres pourraient être introduits de manière probabiliste (notamment le taux de rétention des aérosols).

L'une des limites majeures du modèle est le manque de données : beaucoup d'hypothèses sur les lois sont posées au hasard, faute de mieux, ou après une brève recherche bibliographique.

Concernant l'estimation des expositions

Plus précisément, les différents paramètres utiles au calcul de la fréquence d'exposition sont mal connus. L'auteur admet que la plupart des valeurs sont prises par défaut, ou ne représentent pas forcément la réalité actuelle : caractéristiques des individus (fréquence

et débit respiratoire, nombre de douches), de la population (part des sujets sensibles, excès de risque) et environnement (fréquence de contamination des réseaux, occurrence). Ces valeurs mériteraient un approfondissement ou une actualisation.

Selon l'auteur, la valeur prise pour le taux de rétention des aérosols (50%) pourrait être améliorée en utilisant des travaux plus poussés.

Le profil d'exposition dans le cas des tours aéroréfrigérantes est très simpliste. L'auteur admet que « la durée d'exposition, sa fréquence et plus encore l'occurrence des légionelles dans l'air mériteraient d'être déterminées de manière beaucoup plus précise ». Ceci est un point qui concerne particulièrement EDF.

Concernant les relations dose/réponse

Les relations dose/réponse sont obtenues à partir de données sur le cochon d'Inde. On introduit donc des incertitudes en extrapolant la relation à l'homme. L'auteur introduit un facteur d'ajustement pour compenser ce problème. Le choix de la valeur n'est pas expliqué, et semble basé sur une unique étude.

L'auteur admet que les modèles choisis ne sont pas totalement satisfaisants : la réponse à une exposition nulle est non nulle. Les modèles conduisent donc à une surestimation des risques à faible dose.

De plus, on utilise une relation dose/réponse identique quel que soit le type de population, ce qui n'est pas démontré.

Concernant la concentration de légionelles dans l'air

D. Ambroise reconnaît qu'il s'agit d'un des facteurs les plus incertains. Les moyens de mesure actuels ne permettent pas de disposer d'une valeur fiable de la concentration dans l'air. On observe une grande variabilité dans les mesures.

L'auteur cherche à évaluer la variabilité de la mesure en menant une campagne d'essais. A partir des résultats, il trace la courbe du coefficient de variation en fonction de la concentration moyenne. Il utilise la courbe de régression des points pour déterminer l'écart-type des distributions log-normales pour différentes valeurs de la concentration dans l'air (voir p.123 de la thèse) :

$$CV = 2.09 - 1.57 * \log(C_m) + 0.31 * \log(C_m)^2$$

Où CV est le coefficient de variation, C_m la concentration moyenne mesurée.

Or, le coefficient de régression de la courbe est faible ($r^2 = 64\%$). Il n'est donc pas pertinent d'utiliser cette relation. De plus l'hypothèse de lois log-normales n'est pas vérifiée

pour toutes les concentrations : cette hypothèse rejoint certains travaux pour les concentrations élevées, mais certains utilisent plutôt des lois Poisson pour les concentrations faibles.

De plus, l'auteur admet lui-même que ses « essais conduisent probablement à une sous-estimation de la concentration en bactéries dans l'air. »

Concernant la virulence et la létalité des légionelles

La virulence représente la probabilité, pour un sujet infecté, de développer la maladie. Ambroise l'estime en étudiant le rapport entre le taux d'attaque de la maladie et celui des sérologies positives qui traduisent l'infection, dans le cas d'une épidémie. Toutefois, l'auteur exprime clairement la non-fiabilité des hypothèses prises pour ce paramètre :

« Les travaux permettant ce calcul sont peu nombreux car les examens sérologiques chez les sujets non symptomatiques sont rarement réalisés. Les seuils retenus pour les sérologies positives diffèrent selon les études. De plus, ces investigations ne portent généralement que sur un échantillon volontaire de la population exposée, ce qui pose un problème de représentativité. » (p.94)

Les données utilisées par l'auteur pour déterminer la virulence sont celles liées aux souches de légionelles les plus virulentes, ce qui surestime le nombre de malades attendus.

On peut donc se poser des questions quant à la fiabilité des hypothèses prises par l'auteur pour représenter la virulence.

De même, la fiabilité des hypothèses prises par l'auteur sur la létalité est à étudier. L'auteur admet que la létalité varie selon les souches de légionelles, la fragilité des sujets et les conditions de leur prise en charge. Pour déterminer la loi de probabilité de la létalité, il utilise pourtant des résultats faisant abstraction de ces paramètres (p.95).

Remarques générales

Il existe certainement des corrélations entre différents paramètres d'entrée. Ces corrélations ne sont ni mentionnées ni prises en compte par l'auteur.

3. Implémentation du modèle Ambroise

Nous avons implémenté ce modèle, sous la forme de macros VBA. Les différents paramètres sont introduits par des feuilles Excel. Leurs valeurs peuvent être modifiées, tout comme le type de loi. L'implémentation réalisée permet donc de faire varier les hypothèses prises par l'auteur.

Le calcul des lois de probabilité de sortie (dose efficace, nombre d'infections, de malades, de décès) se fait par tirage de Monte-Carlo.

3.1. Difficultés rencontrées

L'auteur n'explicite pas toujours l'intégralité des hypothèses ; nous avons donc du faire des choix pour l'implémentation.

Par exemple, dans les deux exemples d'application, la durée quotidienne d'exposition est représentée par une loi normale. Or une durée ne pouvant être négative, il s'agit nécessairement d'une loi normale tronquée. Or l'auteur ne le précise pas ; nous ignorons donc à quelle valeur il a choisi de tronquer la loi (valeur moyenne, ou zéro). Nous avons choisi de tronquer les lois normales à zéro.

Comme expliqué dans la partie précédente, l'approche de l'auteur pour prendre en compte la variabilité de la mesure de la concentration en légionelles dans l'air ne nous paraît pas fiable. Nous avons donc choisi de n'implémenter que la première approche, qui consiste à calculer les résultats pour 6 valeurs discrètes de la concentration dans l'air. Dans ce cas, la concentration dans l'air est considérée comme un paramètre déterministe.

De plus, les résultats de l'auteur montrent que :

- Dans le cas des douches, « la prise en compte de la variabilité de la mesure dans les simulations conduit donc à une diminution de l'estimation du risque de maladie d'autant plus importante que les concentrations d'exposition sont faibles. » (p.127) ;
- Dans le cas des tours aéroréfrigérantes, « l'écart entre les résultats fournis par les deux approches est là encore plus important pour les concentrations dans l'air les plus faibles : l'estimation est divisée par 5 à $0.02 \text{ CFU}/\text{m}^3$. Au-delà de $100 \text{ CFU}/\text{m}^3$, l'introduction de la dispersion de la mesure dans les calculs ne modifie plus le résultat médian obtenu. » (p.129).

Ainsi, selon l'auteur, en considérant la concentration dans l'air comme nous choisissons de le faire, nous surestimons le risque d'infection et les nombres médians de malades et de décès. Il est préférable d'adopter cette approche plutôt que de sous-estimer le risque.

3.2. Description de l'outil

Il s'agit d'un classeur Excel, composé de six feuilles. La première feuille, « Population » permet d'introduire les hypothèses sur la population exposée (effectifs, pourcentage de chaque catégorie, et valeurs des facteurs de risque).

	A	B	C	D	E	F
1						
2		Hypothèses de population				
3						
4		Population totale		100000 personnes		
5		% hommes		50%		
6		% fumeurs		40%		
7		% hommes parmi les fumeurs		50%		
8		% personnes âgées et fragiles		20%		
9						
10						
11		Facteurs de risque				
12		Personnes âgées		1,1		
13		Hommes		2,1		
14		Tabac		6		
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
22						
23						
24						
25						
26						
27						

Population Exposition Dose-Réponse Risque Lancement calculs Résultats

Prêt

Figure 1 : Onglet Population

Le second onglet « Exposition » permet d'entrer les hypothèses concernant l'exposition aux légionelles.

	A	B	C	D	E	F
1						
2		Estimation de l'exposition				
3						
4		Dose efficace				
5		$D_{eff} = C_{air} * (Q_R / F) * X * 0,5$				
6						
7						
8				Douches		Tours
9		Q_R	Débit respiratoire	0,5		1 m3 par heure
10		F	Fréquence respiratoire	12		17 cycles par minute
11		O	Occurrence dans l'air (nb d'échantillons	T		U
12			mini	0,3		0
13			max	1		1
14			plus vraisemblable	0,66		
15			Facteur dose efficace/dose inhalée	0,5		0,5
16		Delta_T	Durée quotidienne d'exposition	N		N
17			moyenne	10		154 minutes
18			écart -type	12,5		163 minutes
19						
20						
21						
22		Légende des lois de probabilité				
23		T	triangulaire			
24		U	uniforme			
25		N	normale			
26		E	exponentielle			
27						

Figure 2 : Onglet Exposition (1)

Les paramètres d'entrée probabilistes sont caractérisés par un type de loi, et les paramètres de la loi. Le type de loi est codé par une lettre :

- T représente une loi triangulaire. Il faut ensuite indiquer dans l'ordre : la valeur minimale, la valeur maximale et la valeur la plus vraisemblable ;
- N représente une loi normale. Il faut indiquer dans les cases au-dessous la valeur de la moyenne puis celle de l'écart-type ;
- U représente une loi uniforme. Les paramètres à introduire sont les bornes de la loi ;
- E représente une loi exponentielle. Il faut renseigner la valeur du paramètre de la loi dans la cellule inférieure.

En passant la souris au-dessus des cases de type de loi, un commentaire s'affiche ; il indique quels types de loi peuvent être simulés pour chaque paramètre.

	A	B	C	D	E	F
1						
2		Estimation de l'exposition				
3						
4		Dose efficace				
5		$D_{eff} = C_{air} * (Q_R / F) * X * 0,5$				
6						
7						
8						
9		Q_R	Débit respiratoire	0,5		1 m3 par heure
10		F	Fréquence respiratoire	12		les par minute
11		O	Occurrence dans l'air (nb d'échantillons			
12			mini	0,3		0
13			max	1		1
14			plus vraisemblable	0,66		
15			Facteur dose efficace/dose inhalée	0,5		0,5
16		Delta_T	Durée quotidienne d'exposition	N		N
17			moyenne	10		154 minutes
18			écart -type	12,5		163 minutes
19						
20						
21						
22		Légende des lois de probabilité				
23		T	triangulaire			
24		U	uniforme			
25		N	normale			
26		E	exponentielle			
27						

Cellule D11 commentée par

Figure 3 : Onglet Exposition (2)

La troisième feuille concerne les relations dose/réponse. Il faut y renseigner les valeurs des paramètres des deux modèles, ainsi que la valeur du facteur d'ajustement.

	A	B	C	D	E	F	G	H
1								
2		Relation dose - réponse						
3								
4		Modèle exponentiel						
5		$P_D = 1 - \exp(-pD)$ Probabilité d'infection suite à l'exposition à une dose D						
6								
7								
8			p	0,06				
9			intervalle de confiance					
10				0,02	0,1			
11								
12		Modèle Gompertz log						
13		$P_D = 1 - \exp(-\exp(a + \ln(D)))$						
14								
15			a	-2,67	b	0,94		
16			intervalle de confiance		intervalle de confiance			
17				-3,73	-1,6	0,54	1,35	
18								
19								
20		Facteur d'ajustement			25000			
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								

Prêt

Figure 4 : Onglet Dose/Réponse

La quatrième et dernière à feuille à renseigner est la feuille « Risque ».

Une première partie contient les informations relatives à la fréquence d'exposition.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											
15											
16											
17											
18											
19											
20											
21											
22											
23											
24											
25											
26											
27											
28											
29											
30											
31											
32											
33											
34											
35											
36											
37											
38											
39											
40											
41											
42											
43											
44											
45											
46											
47											
48											
49											
50											
51											
52											
53											
54											
55											
56											
57											
58											
59											
60											
61											
62											
63											
64											
65											
66											
67											
68											
69											
70											
71											
72											
73											
74											
75											
76											
77											
78											
79											
80											
81											
82											
83											
84											
85											
86											
87											
88											
89											
90											
91											
92											
93											
94											
95											
96											
97											
98											
99											
100											

Figure 5 : Onglet Risque (1)

La seconde contient les éléments de virulence et létalité des légionelles.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
22											
23											
24											
25											
26											
27											
28											
29											
30											
31											
32											
33											
34											
35											
36											
37											
38											
39											
40											
41											
42											
43											
44											
45											
46											
47											
48											
49											
50											
51											
52											
53											
54											
55											
56											
57											
58											
59											
60											
61											
62											
63											
64											
65											
66											
67											
68											
69											
70											
71											
72											
73											
74											
75											
76											
77											
78											
79											
80											
81											
82											
83											
84											
85											
86											
87											
88											
89											
90											
91											
92											
93											
94											
95											
96											
97											
98											
99											
100											

Figure 6 : Onglet Risque (2)

Enfin, la feuille « Lancement calculs » permet de sélectionner l'application que l'on souhaite simuler (douches ou tours aéroréfrigérantes). Il suffit d'insérer une croix dans la cellule correspondant à l'application choisie.

L'utilisateur peut ensuite cliquer sur le bouton « Lancer les calculs », qui lance la macro VBA de la simulation.

Douches	X
Tours aéroréfrigérantes	

Figure 7 : Onglet Lancement calculs

Les résultats sont affichés dans l'onglet « Résultats ». L'application choisie est rappelée dans cette feuille.

Les résultats sont donnés pour six valeurs de la concentration dans l'air : $0.02 \text{ CFU}/\text{m}^3$, $0.2 \text{ CFU}/\text{m}^3$, $2 \text{ CFU}/\text{m}^3$, $20 \text{ CFU}/\text{m}^3$, $200 \text{ CFU}/\text{m}^3$, $2000 \text{ CFU}/\text{m}^3$. Pour chaque concentration, un tableau donne des éléments sur les lois de probabilité de la dose efficace, du nombre d'infections, du nombre de malades et du nombre de décès : quantiles à 5%, 50%, 95%, valeur moyenne et écart type.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
1														
2														
3														
4														
5														
6														
17														
18														
19														
20														
21														
22														
23														
24														
25														
26														
27														
28														
29														
30														
31														
32														
33														
34														
35														
36														
37														
38														
39														

C_air	0,02				0,2				2			
	Dose efficace	Infections	Malades	Décès	Dose efficace	Infections	Malades	Décès	Dose efficace	Infections	Malades	Décès
Q0	7,E-06				7,E-05				7,E-04			
Q5	5,E-04	0,0	0,0	0,0	6,E-04	0,0	0,0	0,0	7,E-03	0,1	0,0	
Q50	5,E-04	0,0	0,0	0,0	7,E-03	0,1	0,0	0,0	7,E-02	1,3	0,4	
Q95	2,E-03	0,2	0,1	0,0	2,E-02	1,3	0,5	0,1	2,E-01	11,9	4,1	
Q100	1,E+00				1,E+00				1,E+00			
Moyenne	8,E-04	4,E-02	1,E-02	3,E-03	0,0079358	0,3335775	0,1146863	0,0201276	0,0792676	3,055405	1,0489126	0,185
Ecart-type	5,E-04	6,E-02	2,E-02	7,E-03	0,0055106	0,5530919	0,1854023	0,0495161	0,0551327	5,0243613	1,7026634	0,457

Figure 8 : Onglet Résultats

3.3. Résultats

Nous comparons les résultats obtenus par simulation avec ceux fournis dans la thèse de D. Ambroise.

Dose efficace

On constate d'abord que les lois de probabilité de la dose efficace que nous obtenons ne sont pas exactement similaires à celles de D. Ambroise.

Dans le cas des douches, pour les concentrations faibles, les quantiles à 100% que nous obtenons sont supérieurs à ceux de D. Ambroise. Pour les concentrations plus élevées, nous obtenons des quantiles à 95% et 100% inférieurs à ceux de la thèse.

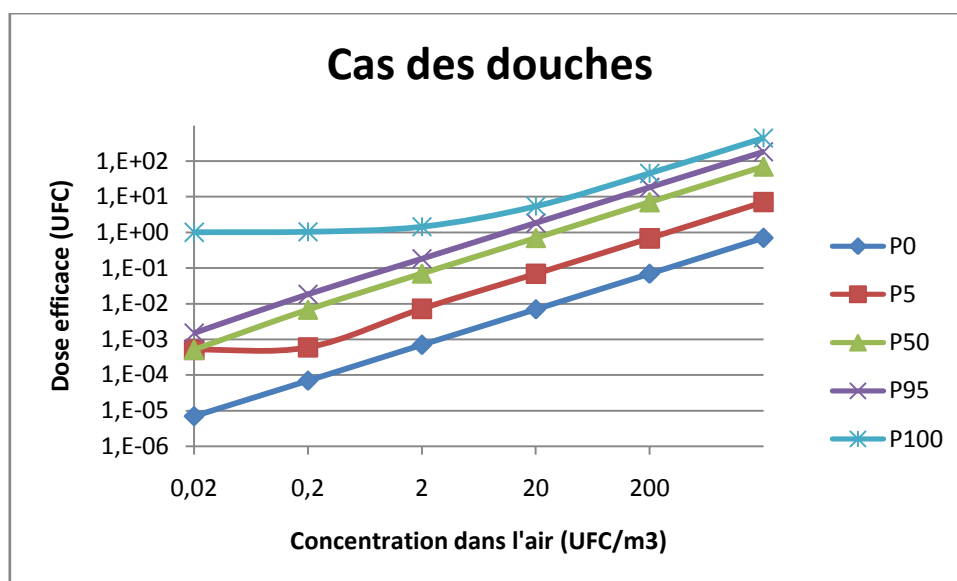


Figure 9 : Quantiles de la dose efficace pour les six valeurs de la concentration dans l'air (exemple des douches)

Les valeurs des courbes sont à comparer avec celles du graphique p.115.

Dans le cas des tours, les valeurs sont plus proches que celles indiquées dans la thèse. Pour la concentration la plus faible, les quantiles à 5% et 100% ne correspondent pas.

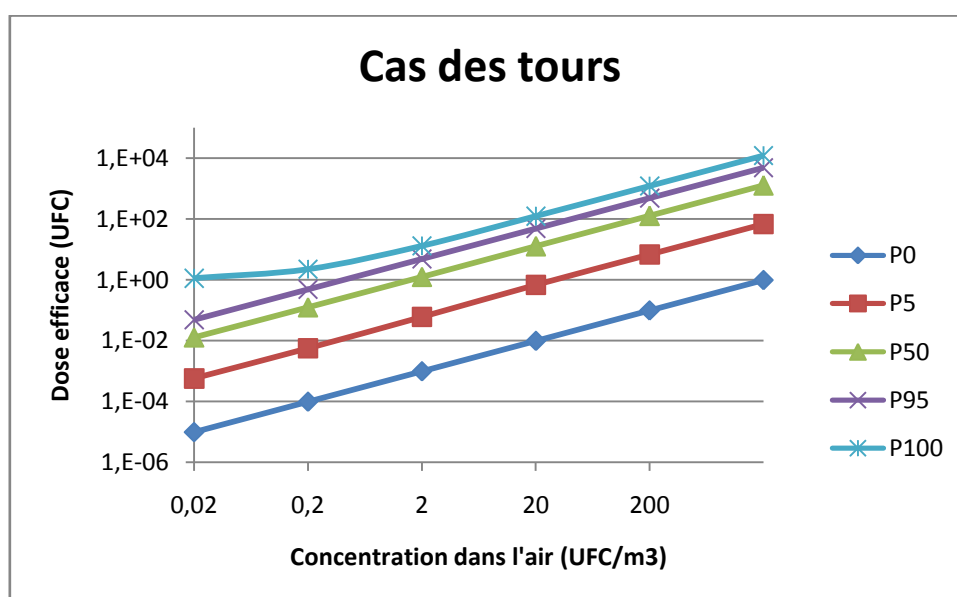


Figure 10 : Quantiles de la dose efficace pour les six valeurs de la concentration dans l'air (exemple des tours aéroréfrigérantes)

Ces différences peuvent s'expliquer par certains choix faits pour la simulation : par exemple, la durée d'exposition, représentée par une loi normale tronquée n'a peut-être pas été implémentée de la même façon par D. Ambroise.

Nombre de sujets touchés dans le cas des douches

La figure suivante montre la relation entre la dose efficace médiane de l'exposition et le nombre annuel de malades attendu pour la légionellose dans le cas de l'exposition à l'eau des douches.

En supposant les conditions transposables à la population française, l'incidence française de la légionellose considérée par l'auteur (1.03/100 000) serait atteinte pour une dose voisine de 0.25 UFC, ce qui correspond à une concentration dans l'air des douches proche de 7 UFC/m³. Les résultats d'Ambroise sont les suivants : l'incidence française est atteinte pour une dose voisine de 0.1 UFC, ce qui correspond à une concentration dans l'air proche de 2 UFC/m³.

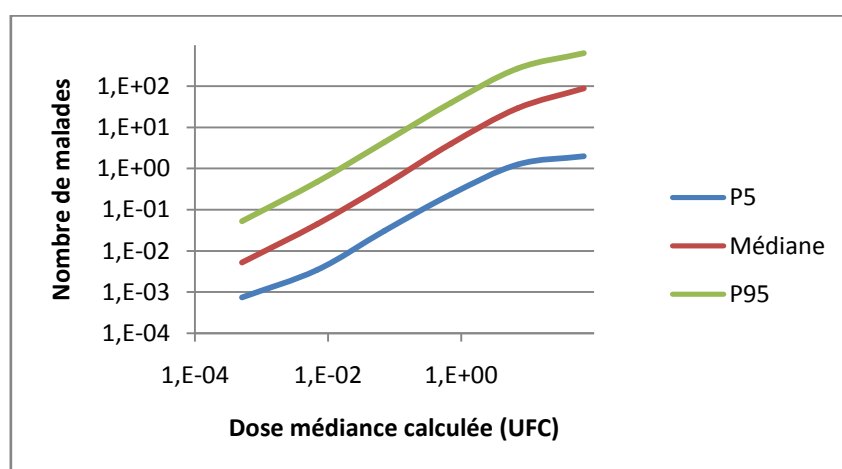


Figure 11 : Nombre annuel de malades attendus pour une population de 100 000 personnes exposées en fonction de la dose efficace médiane de l'exposition lors des douches

Le graphique suivant présente les nombres annuels médians de sujets infectés, malades et décédés selon les concentrations dans l'air, dans le cas de l'exposition à l'eau des douches.

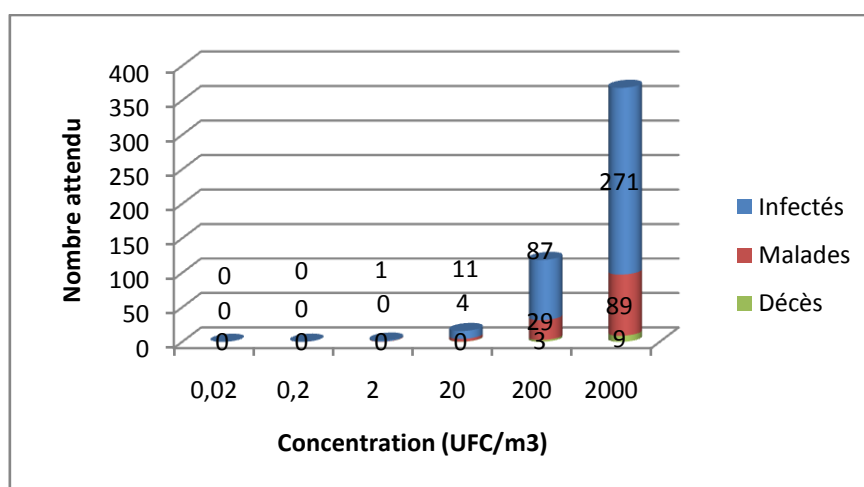


Figure 12 : Nombre annuels médians d'infectés, malades et décédés attendus, en fonction de la concentration dans l'air, pour l'exposition lors des douches

Dans la population exposée de 100 000 personnes, un sujet infecté n'est observé que pour une concentration dans l'air supérieure à 2 UFC/m^3 , et une personne malade pour une concentration supérieure à 5 UFC/m^3 (dose efficace proche de 0.2 CFU). Les valeurs trouvées par D. Ambroise sont respectivement 0.5 UFC/m^3 et 2 UFC/m^3 .

Nombre de sujets touchés dans le cas des tours aéroréfrigérantes

Dans le cas de l'exposition due à des tours aéroréfrigérantes, on observe une incidence de 1/100 000 pour une dose efficace médiane de 0.03 CFU , ce qui correspond à une concentration de légionelles dans l'air de 0.05 CFU/m^3 . Les résultats d'Ambroise sont les suivants : l'incidence de 1/100 000 est obtenu pour une dose efficace moyenne de 0.01 UFC , soit une concentration dans l'air de 0.02 UFC/m^3 .

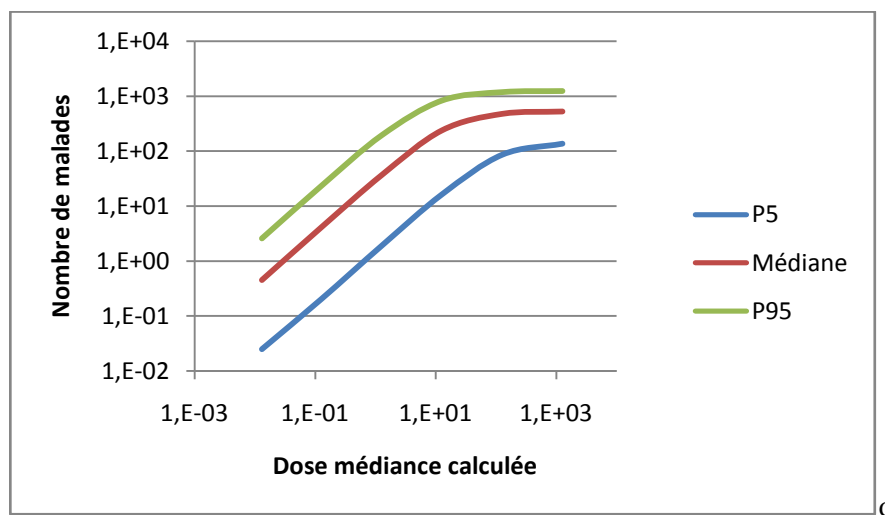


Figure 13 : Nombre annuel de malades attendus pour une population de 100 000 personnes exposées en fonction de la dose efficace médiane de l'exposition à des tours

Le graphique suivant présente les nombres annuels médians de sujets infectés, malades et décédés selon les concentrations dans l'air, dans le cas de l'exposition aux aérosols de tours aéroréfrigérantes.

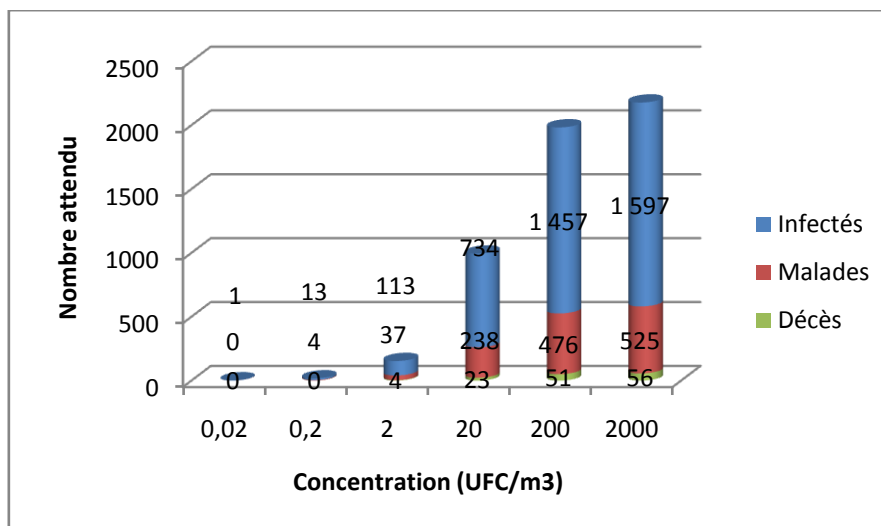


Figure 14 : Nombre annuels médians d'infectés, malades et décédés attendus, en fonction de la concentration dans l'air, pour l'exposition par des tours aéroréfrigérantes

Dans la population considérée de 100 000 personnes, on observe un sujet infecté à partir d'une concentration de légionelles dans l'air de 0.02 UFC/m^3 . On observe un sujet malade dès 0.05 CFU/m^3 et un sujet décédé dès 0.5 CFU/m^3 .

Comparaison des nombres de sujets touchés

Le graphique suivant permet de comparer les nombres médians de sujets infectés, malades et décédés dans le cas d'une exposition à l'eau des douches et dans le cas d'une exposition due à des tours aéroréfrigérantes.

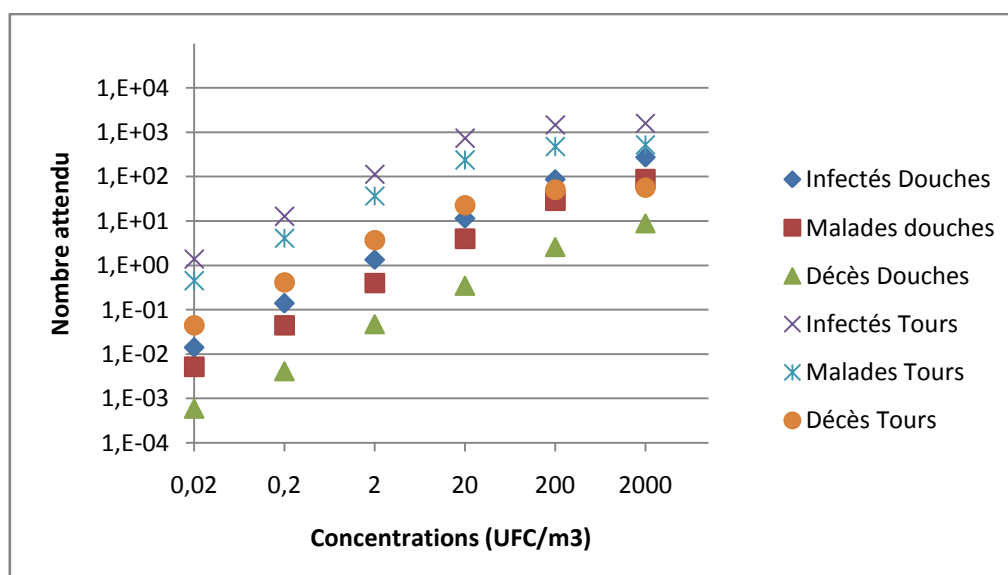


Figure 15 : Nombres annuels médians de sujets infectés, malades et décédés attendus en fonction de la concentration en légionelles dans l'air

Pour les concentrations les plus faibles (entre 0.02 et 2 CFU/m^3), le nombre de cas lié aux tours est 75 à 100 fois supérieur à celui des douches, que ce soit en nombre de sujets infectés, malades ou décédés.

Lorsque la concentration en légionelles dans l'air augmente, le nombre de cas lié aux tours se stabilise plus rapidement que celui lié aux douches : pour une concentration dans l'air de 20 CFU/m^3 , le rapport entre les nombres de cas est de l'ordre de 65. Il est de 17 à 19 pour 200 CFU/m^3 et proche de 6 pour 2 000 CFU/m^3 .

Ambroise évoque un rapport de 100 à 130 entre les deux cas, sans expliciter les concentrations dans l'air concernées.

4. Analyse de sensibilité du modèle Ambroise

4.1. Méthode

L'objectif est d'étudier la sensibilité du modèle vis-à-vis des différents paramètres d'entrée.

Pour ce faire, nous faisons varier de manière indépendante chaque paramètre d'entrée, en leur appliquant une variation de $\pm 10\%$ autour de sa valeur initiale. Ceci suppose que les paramètres d'entrée sont indépendants les uns des autres. L'impact de chaque modification est analysé au niveau des quatre sorties du modèle, pour les six valeurs de la concentration dans l'air :

- Loi de probabilité de la dose efficace ;
- Loi de probabilité du nombre de sujets infectés ;
- Loi de probabilité du nombre de personnes malades ;
- Loi de probabilité du nombre de décès.

Cette méthode permet de déterminer et de classer les paramètres les plus sensibles du modèle, c'est-à-dire ceux pour lesquels une simple variation peut provoquer des modifications importantes dans les sorties du modèle. Ceci permet de repérer quels paramètres doivent être modélisés avec soin.

Lorsque le paramètre d'entrée est une loi de probabilité, nous « décalons » la loi de $\pm 10\%$. Pour ce faire, nous décalons à la fois la moyenne de la loi, et son support.

Nous nous intéressons également à la sensibilité au type de loi choisi. En effet, D. Ambroise pose un certain nombre d'hypothèses par défaut pour la forme des lois des différents paramètres. Nous cherchons donc à étudier comment évoluent les sorties dans le cas où ces lois devraient être modifiées.

L'impact sur les lois de probabilité de sortie est évalué par le pourcentage de variation maximal de la moyenne et de la médiane de la loi.

Notons S_1 la sortie initiale (par exemple la médiane de la dose efficace sans modification du paramètre d'entrée), S_2 la sortie telle que le pourcentage de variation est maximal (valeur de la médiane de la dose pour une valeur en entrée de $\pm 10\%$ autour de la valeur initiale). Alors le pourcentage de variation de la sortie due à une modification du paramètre d'entrée vaut :

$$\% \text{ variation} = \left| \frac{S_2 - S_1}{S_1} \right| * 100$$

Il ne s'agit pas de la même méthode que celle utilisée par l'auteur de la thèse. D. Ambroise évalue la contribution de chaque paramètre d'entrée à la variance de la sortie (dose efficace, nombre de sujets infectés, malades...).

Nous détaillons pour chaque paramètre d'entrée les variations simulées, puis donnons les résultats de l'analyse de sensibilité.

4.2. Variations étudiées

Durée d'exposition quotidienne

Pour les douches, l'auteur représente ce paramètre par une loi normale (tronquée), de moyenne 10 minutes et d'écart-type 12.5 minutes. Dans le cas des tours aéroréfrigérantes, la moyenne d'exposition est de 154 minutes, et l'écart-type 163 minutes.

Sensibilité des résultats à une variation de $\pm 10\%$ de la valeur moyenne

Nous modifions la valeur moyenne de la loi normale d'un facteur 0.9 puis 1.1, en conservant la valeur de l'écart-type.

Sensibilité au type de loi

Nous choisissons de représenter ce paramètre par une loi uniforme, en conservant la valeur moyenne et la variabilité utilisée par l'auteur. Pour ce faire, nous choisissons une loi uniforme de bornes 0 et 35 minutes pour les douches, de 0 et 480 minutes pour les tours.

Occurrence de la contamination dans l'air

Dans le cas des douches, ce paramètre est représenté par une loi triangulaire de bornes 0.3, 1 et de valeur plus vraisemblable 0.66. Dans le cas d'exposition liées aux tours, l'occurrence de la contamination est représentée par une distribution uniforme de bornes 0 et 1.

Sensibilité des résultats à une variation de $\pm 10\%$ de la valeur moyenne

Pour les douches, nous modifions la valeur la plus vraisemblable de $\pm 10\%$, en modifiant les bornes de telle sorte que la largeur du support reste identique.

De la même façon pour les tours, nous modifions les bornes de la distribution uniforme de manière à modifier la moyenne sans modifier la largeur du support (même incertitude sur la valeur du paramètre).

Sensibilité au type de loi

Pour les douches, nous modifions la distribution de l'occurrence par une loi uniforme de bornes 0.3 et 1.

Nous modifions l'occurrence dans le cas des tours par une loi normale de moyenne 0.5 et d'écart-type 0.25 (loi normale tronquée à zéro).

Fréquence respiratoire

Il s'agit d'une valeur déterministe : elle vaut 12 cycles par minute dans le cas d'expositions dues aux douches, et 17 cycles par minute dans le cas d'expositions liées aux tours aéroréfrigérantes.

Sensibilité des résultats à une variation de $\pm 10\%$ de la valeur moyenne

Dans les deux applications, nous simulons une variation de -10% puis de $+10\%$ de la valeur de la fréquence.

Débit respiratoire

Il s'agit également d'un paramètre déterministe du modèle. L'auteur choisit les valeurs de 0.5 m^3 et 1 m^3 .

Sensibilité des résultats à une variation de $\pm 10\%$ de la valeur moyenne

Nous faisons varier ces valeurs de $\pm 10\%$.

Facteur dose efficace/dose inhalée (taux de rétention des aérosols)

L'auteur choisit de représenter ce facteur de manière déterministe, égal à 50% d'après une publication de 1953.

Sensibilité des résultats à une variation de $\pm 10\%$ de la valeur moyenne

Dans le cas des douches comme celui des tours, nous étudions les résultats obtenus pour un taux de rétention des aérosols égal à 45% et 55%.

Relations dose/effet

Deux modèles de relation dose/effet sont retenus par l'auteur : un modèle exponentiel et un modèle Gompertz log.

Le premier modèle dépend d'un paramètre p , de valeur 0.06. Nous appliquons une variation de $\pm 10\%$ à ce paramètre.

Le second modèle dépend de deux paramètres : $a = -2.67$ et $b = 0.94$. Nous appliquons à chacun de ces paramètres indépendamment une variation.

Facteur d'ajustement

Ce point fait partie des différences entre les deux thèses : les deux auteurs utilisent des modèles de relation dose/effet similaires (voire identiques), issues d'études réalisées sur des cobayes. Pourtant, seul le modèle Ambroise comprend un facteur d'ajustement pour évaluer le risque d'infection chez l'homme.

La valeur choisie par Ambroise est 25 000, ce qui est très élevé. Il est donc particulièrement intéressant d'étudier la sensibilité des résultats à ce paramètre.

Sensibilité des résultats à une variation de $\pm 10\%$ de la valeur

Comme pour les autres paramètres, nous appliquons à la valeur du facteur une variation de $\pm 10\%$.

Fréquence des douches

Il s'agit d'un paramètre influençant la fréquence d'exposition. L'auteur représente cette grandeur par une loi exponentielle de paramètre 1.03.

Sensibilité des résultats à une variation de $\pm 10\%$ de la valeur

Dans un premier temps, nous faisons varier la valeur du paramètre de la loi exponentielle de $\pm 10\%$.

Sensibilité au type de loi

Nous remplaçons la distribution exponentielle par une loi normale de moyenne $1/1.03$ et d'écart-type $1/1.03$.

Fréquence de contamination des échantillons

La fréquence d'exposition dépend de ce paramètre. Il est représenté par une distribution triangulaire de bornes 0 et 0.85, de moyenne 0.5.

Sensibilité des résultats à une variation de $\pm 10\%$ de la valeur

Nous faisons varier les bornes et la valeur la plus vraisemblable de la loi de telle sorte que la moyenne subisse une variation de $\pm 10\%$.

Sensibilité au type de loi

Nous remplaçons la distribution triangulaire par une loi uniforme de bornes 0 et 0.85.

Fréquence de contamination des réseaux

Comme le paramètre précédent, la fréquence de contamination des réseaux influence la fréquence d'exposition dans le cas des douches. Elle est représentée par une distribution triangulaire de bornes 0, 0.75 et de moyenne 0.32.

Sensibilité des résultats à une variation de $\pm 10\%$ de la valeur

Nous faisons varier les trois paramètres de la loi triangulaire de telle sorte que la moyenne de la loi varie de $\pm 10\%$.

Sensibilité au type de loi

Nous remplaçons la distribution triangulaire par une loi uniforme de bornes 0 et 0.75.

Fréquence d'exposition dans le cas des tours aéroréfrigérantes

L'auteur choisit de caractériser ce paramètre par une distribution triangulaire de bornes 0, 1, de moyenne 0.38.

Sensibilité des résultats à une variation de $\pm 10\%$ de la valeur

Nous faisons varier les trois paramètres de la loi triangulaire de telle sorte que la moyenne de la loi varie de $\pm 10\%$.

Sensibilité au type de loi

Nous remplaçons la distribution triangulaire par une loi uniforme de bornes 0 et 1.

Virulence des légionnelles

Dans les calculs, ce paramètre est représenté par une distribution triangulaire de bornes 0.1, 0.66 et de valeur la plus vraisemblable 0.3. Or l'auteur exprime clairement ses doutes sur la fiabilité de cette hypothèse. L'étude de la sensibilité des résultats à ce paramètre est donc particulièrement intéressante.

Sensibilité des résultats à une variation de $\pm 10\%$ de la valeur

Nous faisons varier la valeur la plus vraisemblable de $\pm 10\%$, en modifiant les bornes de telle sorte que la largeur du support reste constante.

Sensibilité au type de loi

Nous remplaçons la distribution triangulaire par une loi uniforme de bornes 0.1 et 0.66.

Létalité de la maladie

Ce paramètre est représenté par une distribution exponentielle de paramètre 5.67. Comme pour la virulence, nous avons des doutes quant à la fiabilité de cette hypothèse ; l'analyse de sensibilité sur ce paramètre d'entrée est donc particulièrement intéressante.

Sensibilité des résultats à une variation de $\pm 10\%$ de la valeur

Nous modifions la valeur du paramètre de la loi de $\pm 10\%$.

4.3. Résultats de l'analyse de sensibilité

Nous ne prenons en compte que les paramètres pour lesquels une variation induit une variation en sortie de plus de 5%.

Les résultats obtenus pour la concentration de légionelles dans l'air de $0.02 \text{ CFU}/\text{m}^3$ sont très variables ; nous ne les présentons pas.

Analyse de sensibilité de la dose efficace

Exposition à l'eau des douches

Dans le cas des douches, l'occurrence, le débit respiratoire et le facteur dose inhalée/dose efficace ont une influence marquée sur la médiane de la dose efficace. La sensibilité aux trois paramètres est du même ordre de grandeur ; la sensibilité est plus marquée lorsque la concentration dans l'air est faible ($C_{air} = 0.2 \text{ CFU/m}^3$).

La durée d'exposition et la fréquence respiratoire n'ont pas d'influence sur la dose efficace.

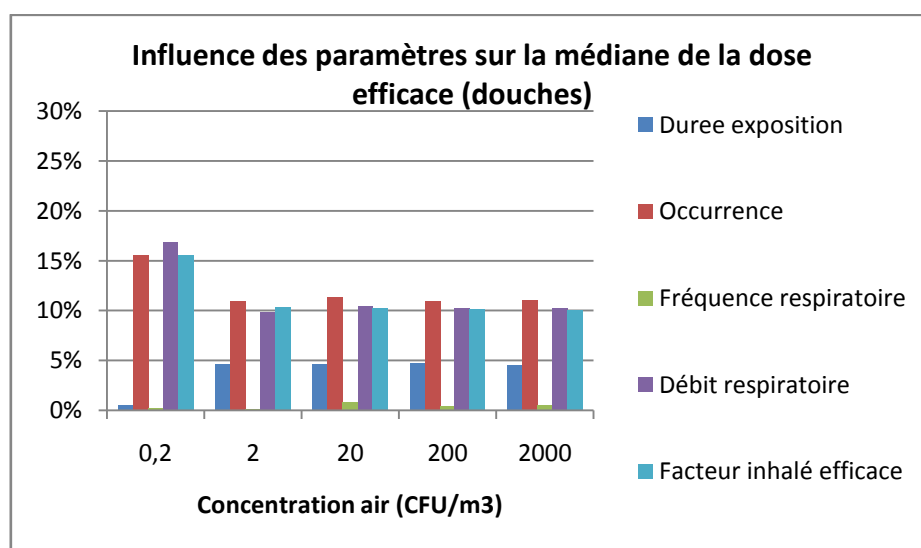


Figure 16 : Sensibilité de la valeur médiane de la dose efficace vis-à-vis des paramètres d'entrée dans le cas d'exposition à l'eau de douches

Les conclusions sont identiques lorsqu'on étudie la sensibilité de la moyenne et de l'écart-type de la loi de la dose efficace.

Exposition aux aérosols de tours aéroréfrigérantes

L'occurrence a une influence bien plus marquée dans le cas des tours. Le débit respiratoire et le facteur dose inhalée/dose efficace ont une influence similaire à celle dans le cas des douches. La durée d'exposition a une influence moins marquée. La fréquence respiratoire n'a pas d'influence sur la médiane de la dose efficace.

Ces résultats sont valables pour les concentrations de l'air supérieures ou égales à 0.2 CFU/m^3 .

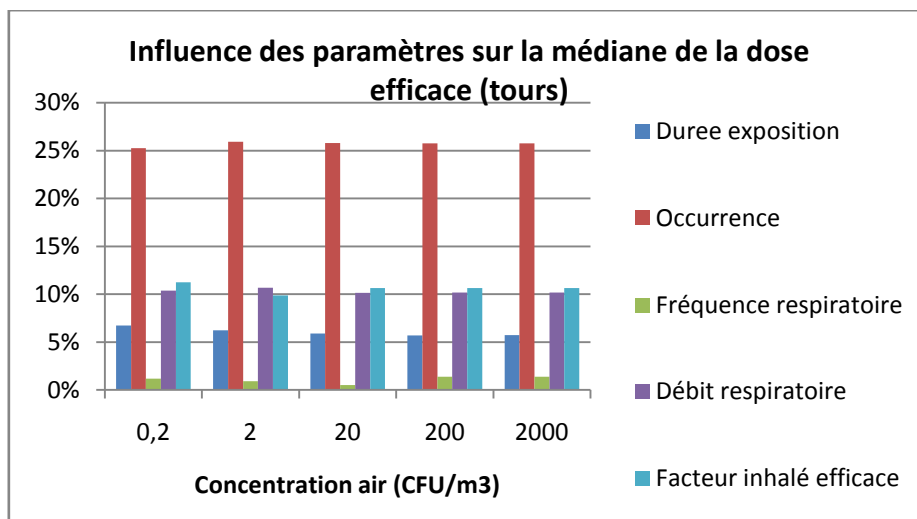


Figure 17 : Sensibilité de la valeur médiane de la dose efficace vis-à-vis des paramètres d'entrée dans le cas d'exposition aux aérosols de tours aéroréfrigérantes

La sensibilité de la valeur moyenne à ces paramètres est similaire. L'occurrence, le débit respiratoire et le taux de rétention des aérosols ont une influence similaire sur l'écart-type de la dose efficace, et ce quelle que soit la valeur de la concentration.

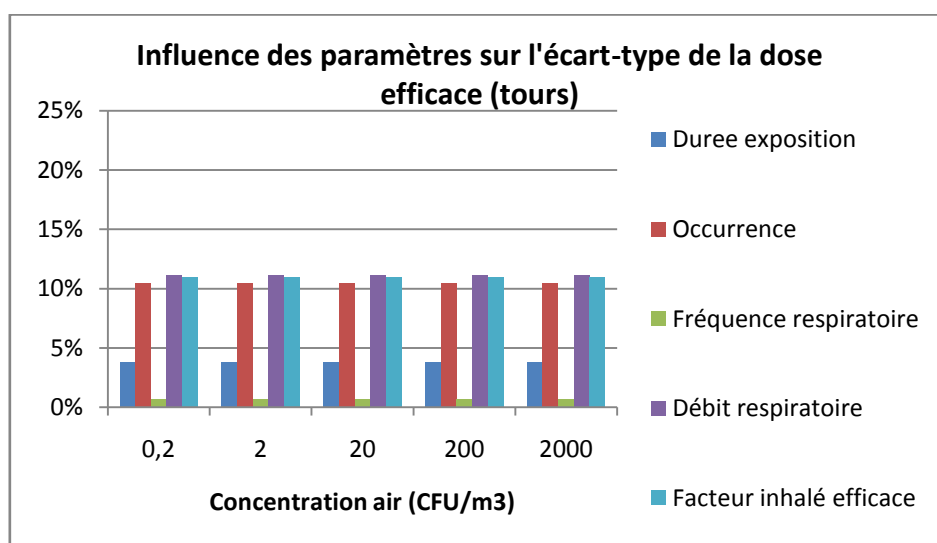


Figure 18 : Sensibilité de l'écart-type de la dose efficace vis-à-vis des paramètres d'entrée dans le cas d'exposition aux aérosols de tours aéroréfrigérantes

Type de loi

Les graphiques suivants présentent la sensibilité de la médiane de la dose efficace vis-à-vis du type de loi choisi pour la durée d'exposition et l'occurrence.

Dans le cas des douches, le type de loi de la durée d'exposition a une influence sur la médiane, la moyenne et l'écart-type de la dose efficace. Le type de loi de l'occurrence n'a pas d'influence sur la dose efficace.

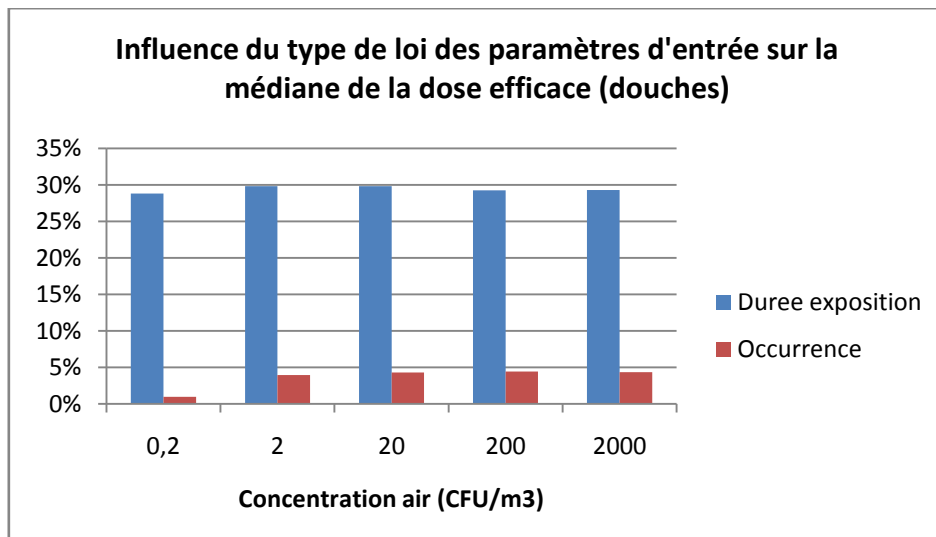


Figure 19 : Sensibilité de la valeur médiane de la dose efficace vis-à-vis du type de loi des paramètres d'entrée dans le cas d'exposition à l'eau des douches

Dans le cas des tours, la médiane de la dose est sensible au type de loi de la durée d'exposition et à celui de l'occurrence. La moyenne de la dose n'est sensible qu'à la loi de la durée d'exposition.

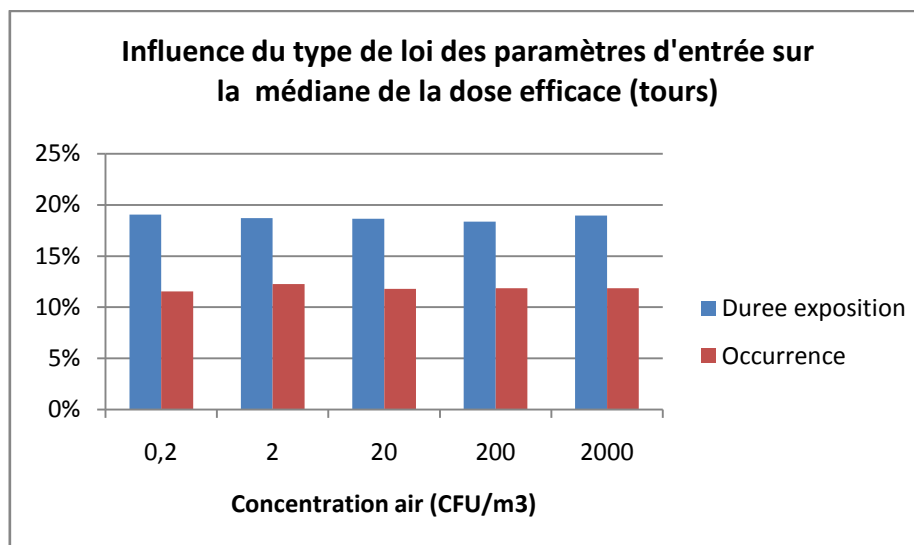


Figure 20 : Sensibilité de la valeur médiane de la dose efficace vis-à-vis du type de loi des paramètres d'entrée dans le cas d'exposition aux aérosols de tours aéroréfrigérantes

Analyse de sensibilité du nombre d'infections

Exposition à l'eau des douches

Les résultats n'ont pas la même sensibilité aux paramètres d'entrée selon la valeur de la concentration dans l'air. De plus, lorsque la concentration est élevée, le nombre de paramètres influents diminue.

Le modèle est peu sensible aux paramètres d'entrée suivants, quelle que soit la concentration dans l'air :

- La durée d'exposition ;
- La fréquence respiratoire ;

A faible concentration (jusqu'à 20 CFU/m^3), les paramètres prépondérants sont les paramètres du modèle dose/réponse. Viennent ensuite le taux de rétention des aérosols, la fréquence des douches et la fréquence de contamination des réseaux à égale importance. Enfin, les résultats sont modérément sensibles au facteur d'ajustement, à la fréquence de contamination des échantillons, au débit respiratoire et à l'occurrence.

Pour les concentrations dans l'air les plus élevées, la sensibilité aux paramètres des relations dose/réponse est modérée. Les paramètres les plus influents sont, dans l'ordre décroissant : la fréquence de contamination des réseaux, la fréquence des douches, la fréquence de contamination des échantillons, et le facteur d'ajustement.

Exposition aux aérosols de tours aéroréfrigérantes

Dans le cas d'une exposition aux aérosols de tours aéroréfrigérantes, les résultats sont donnés dans le graphique suivant :

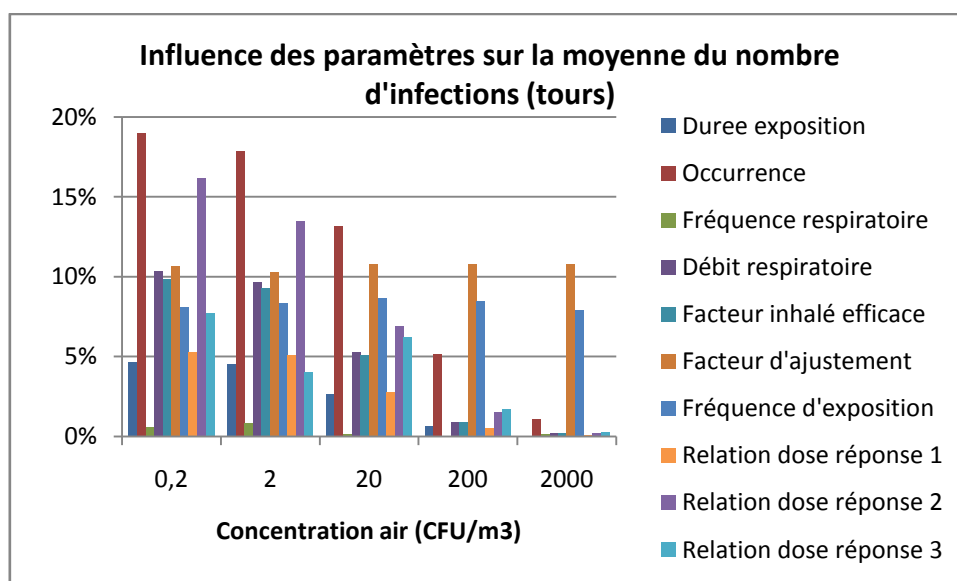


Figure 21 : Sensibilité de la valeur moyenne du nombre de sujets infectés vis-à-vis des paramètres d'entrée dans le cas d'exposition aux aérosols de tours aéroréfrigérantes

Dans le cas des tours, les conclusions sont similaires ; notamment, le nombre de paramètres influents diminue lorsque la concentration augmente.

Quelle que soit la concentration dans l'air, le modèle n'est pas sensible à la durée d'exposition et à la fréquence respiratoire.

Pour les concentrations dans l'air comprises entre 0.2 et 20 CFU/m^3 , le nombre d'infections est très sensible à l'occurrence, et aux paramètres des relations dose/réponse. Viennent ensuite le débit respiratoire, le taux de rétention des aérosols, le facteur d'ajustement et la fréquence d'exposition.

Pour les concentrations plus élevées, les résultats ne sont sensibles qu'au facteur d'ajustement et à la fréquence d'exposition.

Type de loi

Dans le cas des douches, le type de loi de l'occurrence n'a pas d'influence sur la moyenne du nombre d'infections.

En revanche, les résultats sont très sensibles à la loi choisie pour la fréquence des douches, et sensibles aux lois des fréquences de contamination des échantillons et des réseaux, et à celle de la durée d'exposition (pour les concentrations dans l'air inférieures à 2 000 CFU/m^3).

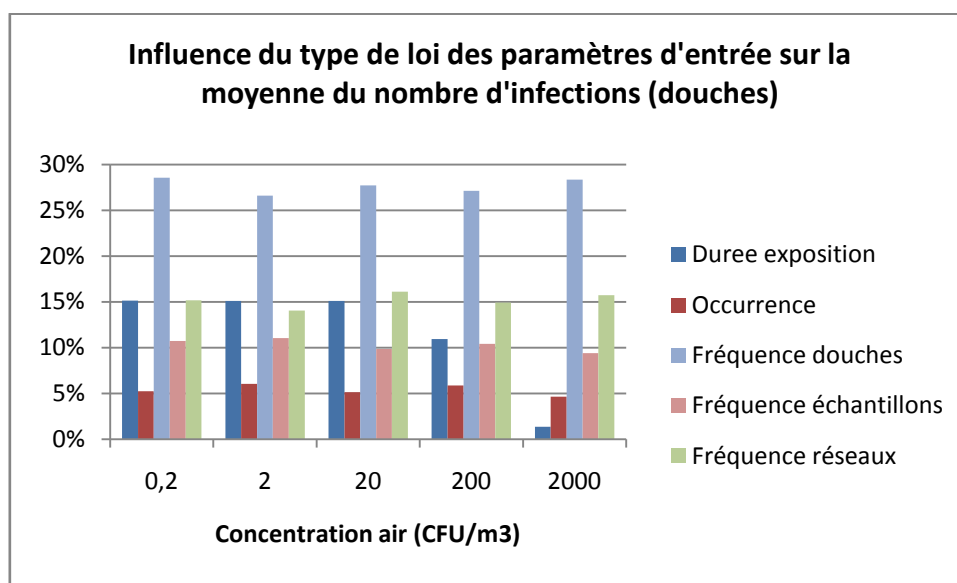


Figure 22 : Sensibilité de la valeur moyenne du nombre de sujets infectés vis-à-vis du type de loi des paramètres d'entrée dans le cas d'exposition à l'eau des douches

Dans le cas des tours, la sensibilité dépend de la valeur de la concentration. Pour les concentrations les plus faibles, le nombre d'infections est très sensible au type de loi de la durée d'exposition. Cette sensibilité diminue au profit du type de loi de la fréquence d'exposition.

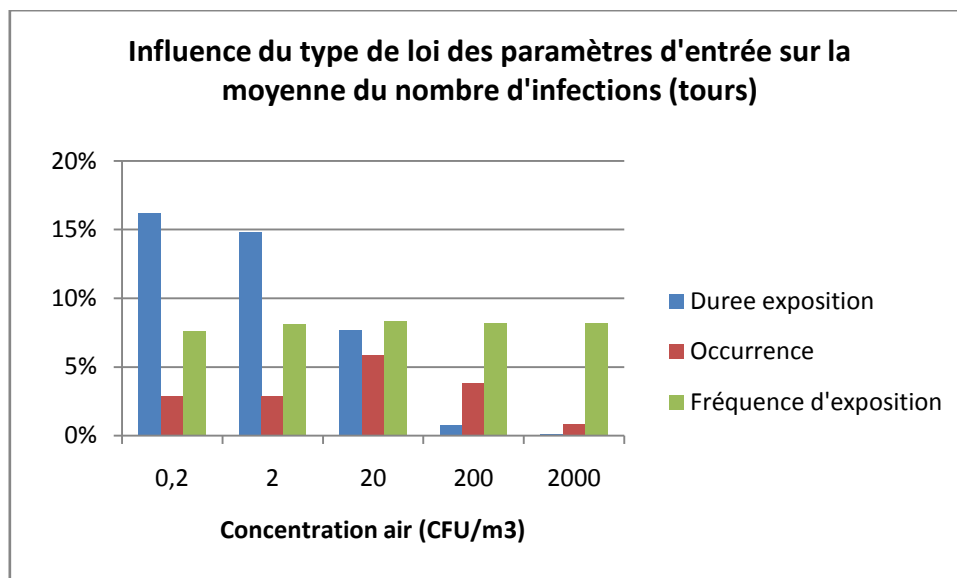


Figure 23 : Sensibilité de la valeur moyenne du nombre de sujets infectés vis-à-vis du type de loi des paramètres d'entrée dans le cas d'exposition aux aérosols de tours aérorefrigérantes

Analyse de sensibilité du nombre de maladies

Exposition à l'eau des douches

Plus la concentration est élevée, plus le nombre de paramètres d'entrée auxquels le modèle est sensible est restreint.

Les résultats sont proches de ceux du nombre d'infections. Jusqu'à 20 CFU/m^3 , le nombre de maladies est très sensible à la valeur des paramètres des relations dose/réponse. Vient ensuite la fréquence des douches, le taux de rétention des aérosols, la fréquence de contamination des réseaux, la virulence, le débit respiratoire, la fréquence de contamination des échantillons et le facteur d'ajustement.

Lorsque la concentration vaut 200 CFU/m^3 , la sensibilité aux variables des relations dose/réponse diminue, mais le classement des paramètres reste identique.

Pour la concentration la plus élevée, les paramètres prépondérants sont la fréquence des douches, la fréquence de contamination des réseaux, et la virulence. Viennent ensuite la fréquence de contamination des échantillons, le débit respiratoire, l'occurrence, le facteur d'ajustement, le taux de rétention des aérosols.

La durée d'exposition et la fréquence respiratoire n'ont pas d'influence. L'occurrence n'a une influence que pour la concentration la plus élevée.

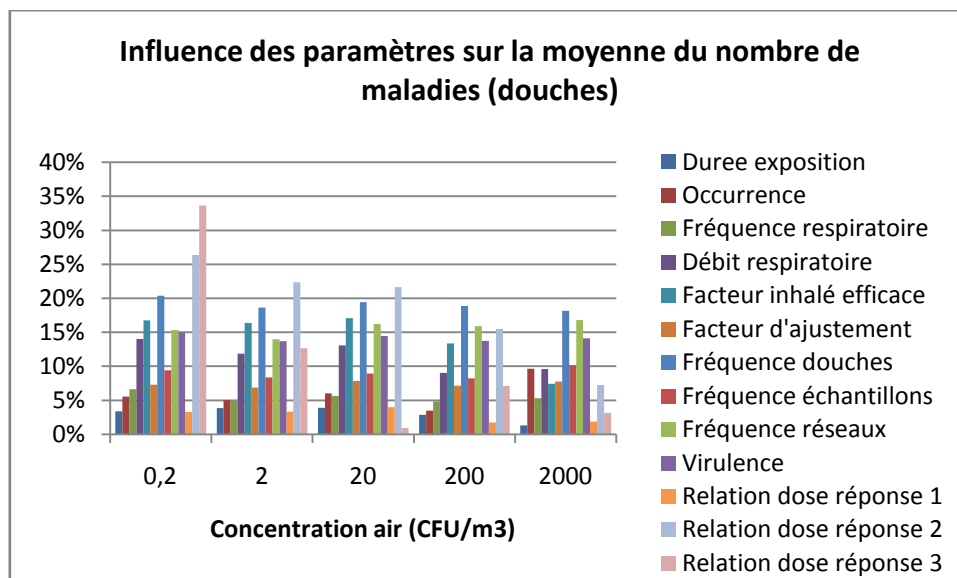


Figure 24 : Sensibilité de la valeur moyenne du nombre de sujets malades vis-à-vis des paramètres d'entrée dans le cas d'exposition à l'eau de douches

Exposition aux aérosols de tours aéroréfrigérantes

Les résultats sont donnés dans le graphique suivant :

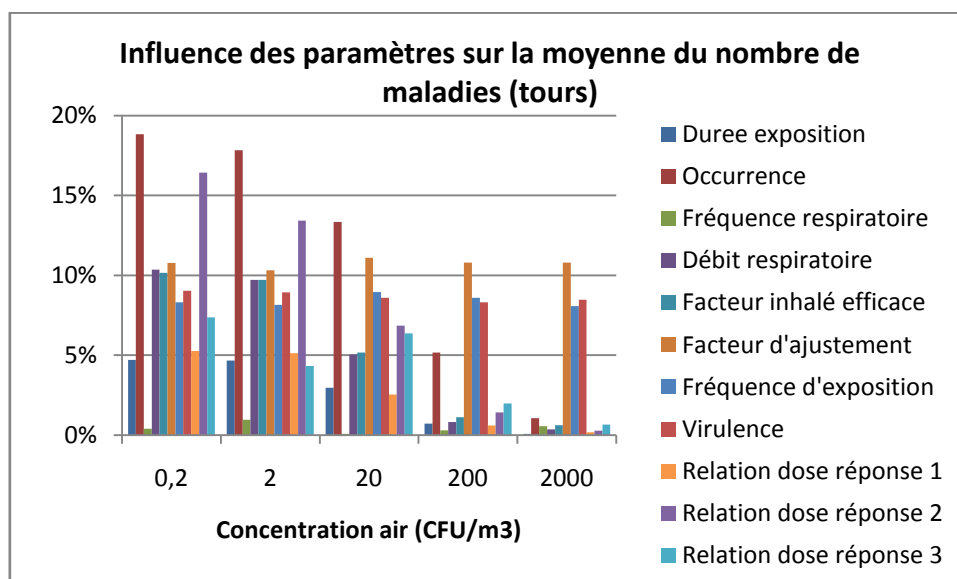


Figure 25 : Sensibilité de la valeur moyenne du nombre de sujets malades vis-à-vis des paramètres d'entrée dans le cas d'exposition aux aérosols de tours aéroréfrigérantes

Quelle que soit la concentration de légionelles dans l'air, le nombre de maladies n'est pas sensible à la fréquence respiratoire et à la durée d'exposition.

Pour les concentrations comprises entre 0.2 et 20 CFU/m^3 , les résultats sont très sensibles à l'occurrence et aux paramètres des relations dose/réponse. Viennent ensuite, le

facteur d'ajustement, la fréquence d'exposition aux tours, la virulence des souches, le débit respiratoire et le taux de rétention des aérosols.

Lorsque la concentration dans l'air dépasse 200 CFU/m^3 , les résultats ne sont sensibles qu'au facteur d'ajustement, à la fréquence d'exposition et à la virulence.

Type de loi

Dans le cas des douches, le nombre de sujets malades est très sensible au type de loi de la fréquence des douches. Viennent ensuite la virulence, la fréquence de contamination des réseaux, la durée d'exposition (sauf pour les concentrations les plus élevées), et enfin la fréquence de contamination des échantillons.

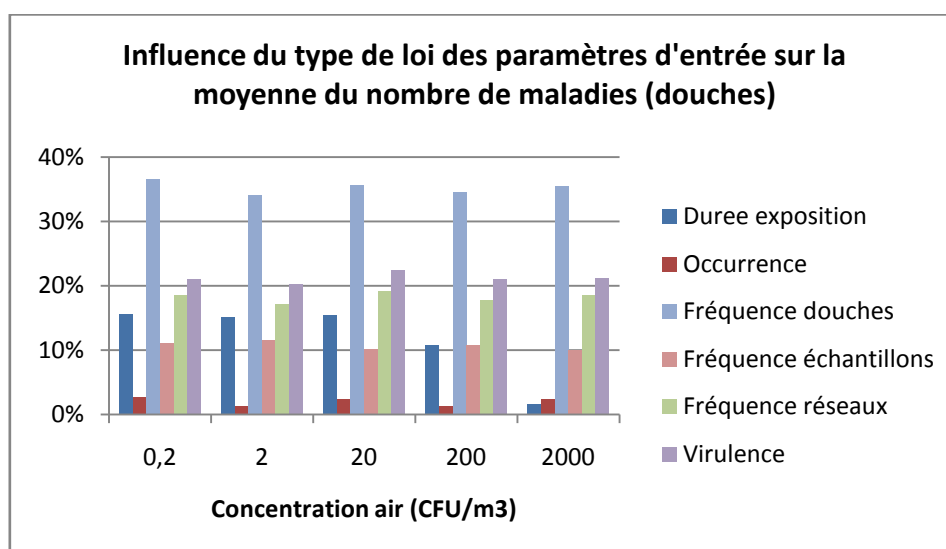


Figure 26 : Sensibilité de la valeur moyenne du nombre de sujets malades vis-à-vis du type de loi des paramètres d'entrée dans le cas d'exposition à l'eau des douches

Dans le cas des tours, le nombre de maladies est sensible au type de loi de la durée d'exposition pour les concentrations dans l'air faibles (inférieures à 20 CFU/m^3). Quelle que soit la concentration dans l'air, les résultats sont sensibles au type de loi de la fréquence d'exposition et de la virulence.

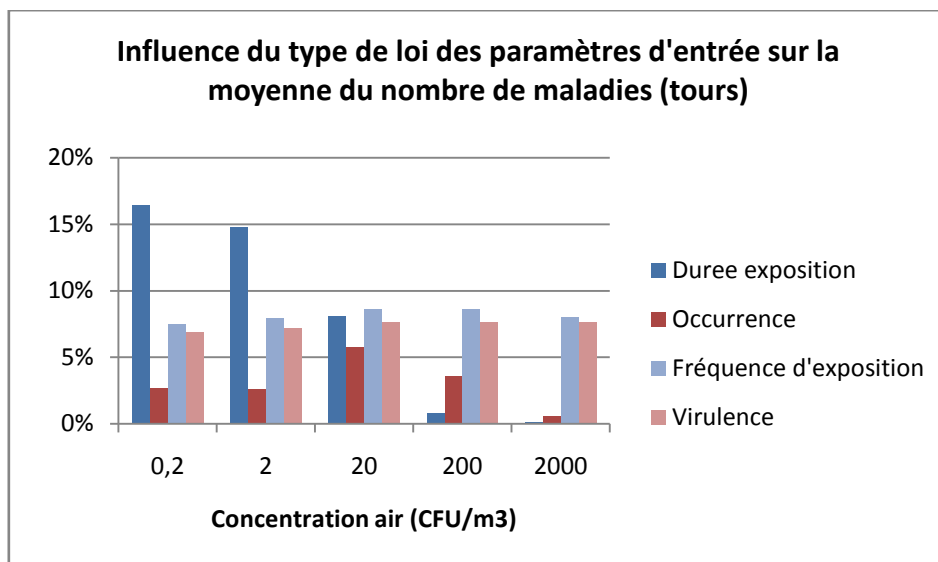


Figure 27 : Sensibilité de la valeur moyenne du nombre de sujets malades vis-à-vis du type de loi des paramètres d'entrée dans le cas d'exposition aux aérosols de tours aéroréfrigérantes

Analyse de sensibilité sur le nombre de décès

Exposition à l'eau des douches

Les résultats sont donnés dans le graphique suivant :

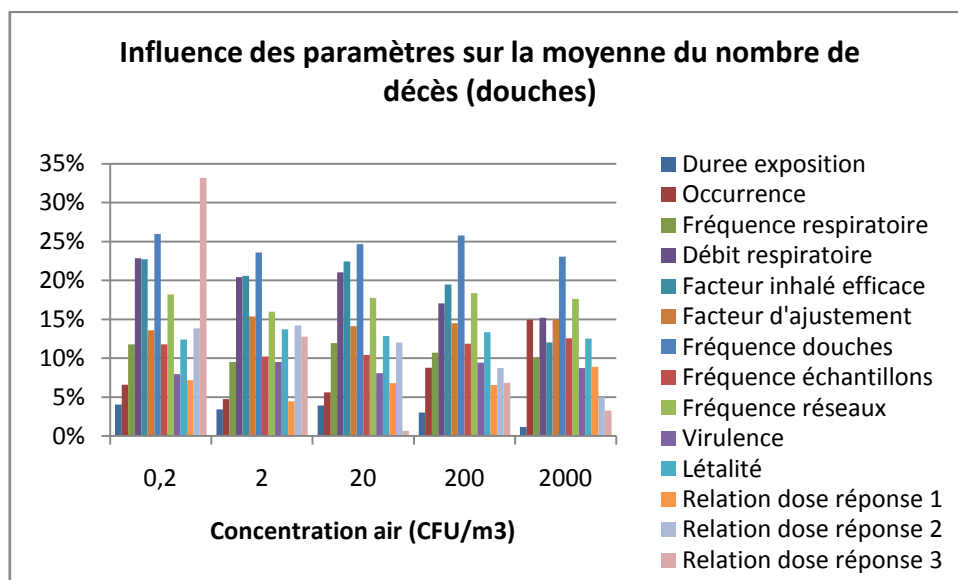


Figure 28 : Sensibilité de la valeur moyenne du nombre de sujets décédés vis-à-vis des paramètres d'entrée dans le cas d'exposition à l'eau de douches

Lorsque la concentration de légionelles dans l'air est très faible ($C_{air} = 0.2 \text{ CFU/m}^3$), le nombre de décès est très sensible à la valeur des paramètres des relations dose/réponse. Ils sont fortement sensibles à la fréquence des douches, le débit respiratoire et le taux de rétention des aérosols ; modérément sensibles à la fréquence de contamination des ré-

seaux, des échantillons, au facteur d'ajustement, à la létalité, la fréquence respiratoire et à la virulence des souches.

Pour les concentrations dans l'air est comprises entre 2 et 200 CFU/m^3 , les facteurs prépondérants sont la fréquence des douches, le débit respiratoire, le taux de rétention des aérosols, et la fréquence de contamination des réseaux. Viennent ensuite le facteur d'ajustement, les paramètres des relations dose/réponse, la létalité et la virulence ; enfin, la fréquence respiratoire et l'occurrence ont une influence modérée.

Pour la concentration maximale considérée, le nombre de décès est fortement sensible à l'exposition (fréquence des douches et fréquence de contamination des réseaux). Viennent ensuite l'occurrence, le débit respiratoire, le facteur d'ajustement, la létalité, la fréquence de contamination des échantillons et le taux de rétention des aérosols. Viennent enfin la virulence des souches, la fréquence respiratoire, et les relations dose/réponse.

La durée d'exposition n'a pas d'influence quelle que soit la concentration ; l'occurrence n'a une influence que pour les concentrations les plus élevées.

Exposition aux aérosols de tours aéroréfrigérantes

Lorsque la concentration augmente, le nombre de paramètres auxquels est sensible le modèle diminue.

Pour les concentrations inférieures ou égales à 20 CFU/m^3 , le nombre de décès est très sensible à l'occurrence et aux paramètres des relations dose/réponse. Le facteur d'ajustement, la virulence, la létalité, la fréquence d'exposition, le débit respiratoire, et le taux de rétention des aérosols sont également des facteurs de sensibilité.

Pour les concentrations dans l'air plus élevées, les résultats ne sont sensibles qu'au facteur d'ajustement, à la fréquence d'exposition, à la virulence et à la létalité des souches.

Type de loi

Dans le cas des douches le nombre de décès est très sensible au type de loi de la fréquence des douches. Les lois de la fréquence de contamination des réseaux et la virulence ont également une influence. La loi de la durée d'exposition n'a une influence que pour les concentrations inférieures à 200 CFU/m^3 . Enfin, la loi de l'occurrence n'a pas d'influence sur le nombre de décès.

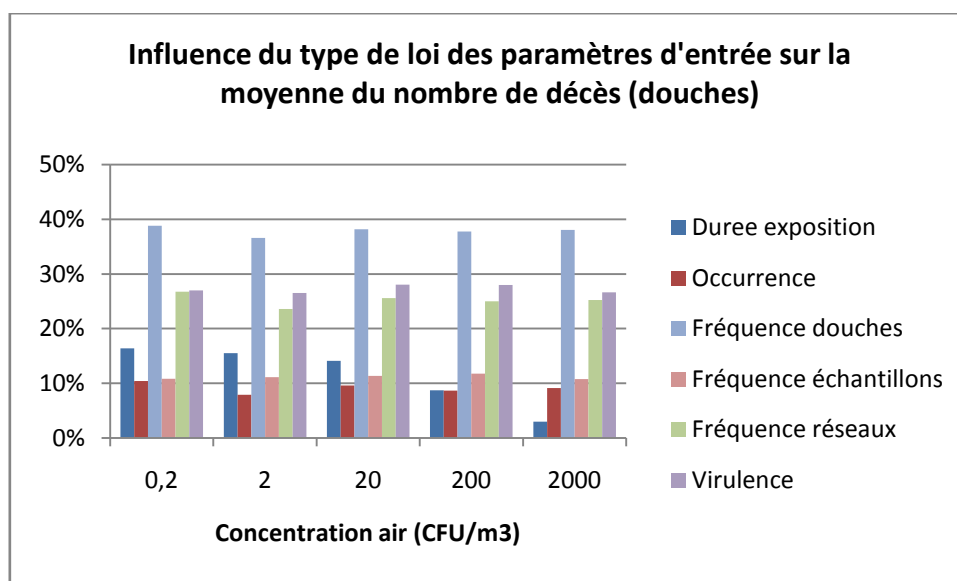


Figure 29 : Sensibilité de la valeur moyenne du nombre de décès vis-à-vis du type de loi des paramètres d'entrée dans le cas d'exposition à l'eau des douches

Dans le cas des tours, les résultats sont similaires à ceux du nombre de sujets malades :

- le nombre de décès n'est pas sensible au type de loi de l'occurrence ;
- Pour les concentrations les plus faibles, le nombre de décès est sensible d'abord à la loi de la durée d'exposition, puis à la fréquence d'exposition et à la virulence ;
- Lorsque la concentration de légionelles dans l'air est supérieure ou égale à 200 CFU/m³, le nombre de décès n'est sensible au type de loi que de la fréquence d'exposition et à la virulence.

4.4. Tableaux de synthèse

Sensibilité à la valeur des paramètres d'entrée

Exposition à l'eau des douches

La sensibilité aux différents paramètres pouvant varier en fonction de la concentration en légionelles dans l'air, nous présentons la synthèse des conclusions par valeur de concentration. Nous donnons la liste, par ordre d'importance décroissante, des paramètres d'entrée auxquels sont sensibles les valeurs calculées : dose efficace, nombre de sujets infectés, nombre de personnes malades, et nombre de décès.

<i>Dose efficace</i>	
Concentration en légionelles dans l'air (CFU/m ³)	Influence majoritaire
0.2	- Occurrence de la contamination dans l'air - Débit respiratoire - Taux de rétention des aérosols
2	
20	
200	
2 000	

Tableau 7 : analyse de sensibilité de la dose efficace due à l'exposition à l'eau des douches

<i>Nombre de sujets infectés</i>			
Concentration en légionelles dans l'air (CFU/m ³)	Influence majoritaire	Influence modérée	Influence faible
0.2	- Paramètres des relations dose/réponse	- Taux de rétention des aérosols - Fréquence des douches - Fréquence de contamination des réseaux	- Facteur d'ajustement - Débit respiratoire - Occurrence de la contamination
2			
20			
200	- Taux de rétention des aérosols - Fréquence des douches - Fréquence de contamination des réseaux - Paramètres des relations dose/réponse	- Facteur d'ajustement - Débit respiratoire - Occurrence de la contamination	
2 000	- Fréquence de contamination des réseaux, - Fréquence de contamination des échantillons - Fréquence des douches	- Facteur d'ajustement	

Tableau 8 : analyse de sensibilité de du nombre de sujets infectés du à l'exposition à l'eau des douches

<i>Nombre de malades</i>			
Concentration en légionelles dans l'air (CFU/m ³)	Influence majoritaire	Influence modérée	Influence faible
0.2	- Paramètres des relations dose/réponse	- Taux de rétention des aérosols - Fréquence des douches - Fréquence de contamination des réseaux - Virulence	- Facteur d'ajustement - Débit respiratoire - Fréquence de contamination des échantillons
2			
20			
200	- Taux de rétention des aérosols - Fréquence des douches - Fréquence de contamination des réseaux - Virulence - Paramètres des relations dose/réponse	- Facteur d'ajustement - Débit respiratoire - Fréquence de contamination des échantillons	
2 000	- Fréquence des douches - Fréquence de contamination des réseaux - Virulence	- Fréquence de contamination des échantillons - Facteur d'ajustement - Débit respiratoire - Occurrence de la contamination - Taux de rétention des aérosols	

Tableau 9 : analyse de sensibilité du nombre de malades du à l'exposition à l'eau des douches

<i>Nombre de décès</i>			
Concentration en légionelles dans l'air (CFU/m ³)	Influence majoritaire	Influence modérée	Influence faible
0.2	- Paramètres des relations dose/réponse	- Fréquence des douches - Taux de rétention des aérosols - Débit respiratoire	- Virulence - Létalité - Fréquence de contamination des réseaux - Fréquence de contamination des échantillons - Fréquence respiratoire
2	- Fréquence des douches - Débit respiratoire - Taux de rétention des aérosols - Fréquence de contamination des réseaux	- Facteur d'ajustement - Paramètres des relations dose/réponse - Virulence - Létalité	- Fréquence respiratoire - Occurrence de la contamination
20			
200			
2 000	- Fréquence des douches - Fréquence de contamination des réseaux	- Occurrence de contamination - Débit respiratoire - Facteur d'ajustement - Létalité - Fréquence de contamination des échantillons - Taux de rétention des aérosols	- Virulence - Paramètres des relations dose/réponse - Fréquence respiratoire

Tableau 10 : analyse de sensibilité du nombre de décès du à l'exposition à l'eau des douches

Exposition aux aérosols de tours aéroréfrigérantes

Les tableaux suivants présentent une synthèse des résultats obtenus dans le cas d'une exposition aux aérosols de tours aéroréfrigérantes.

<i>Dose efficace</i>			
Concentration en légionelles dans l'air (CFU/m ³)	Influence majoritaire	Influence modérée	Influence faible
0.2	- Occurrence de contamination	- Débit respiratoire - Taux de rétention des aérosols	- Durée d'exposition
2			
20			
200			
2 000			

Tableau 11 : analyse de sensibilité de la dose efficace due à l'exposition aux aérosols de tours aéroréfrigérantes

<i>Nombre de sujets infectés</i>			
Concentration en légionelles dans l'air (CFU/m ³)	Influence majoritaire	Influence modérée	Influence faible
0.2	- Occurrence de contamination	- Paramètres des relations dose/réponse	- Débit respiratoire - Taux de rétention des aérosols - Facteur d'ajustement - Fréquence d'exposition
2			
20			
200	- Facteur d'ajustement - Fréquence d'exposition		
2 000			

Tableau 12 : analyse de sensibilité de du nombre de sujets infectés du à l'exposition aux aérosols de tours aéroréfrigérantes

<i>Nombre de malades</i>		
Concentration en légionelles dans l'air (CFU/m ³)	Influence majoritaire	Influence modérée
0.2	- Occurrence de contamination - Paramètres des relations dose/réponse	- Facteur d'ajustement - Virulence - Fréquence d'exposition - Taux de rétention des aérosols - Débit respiratoire
2		
20		
200	- Facteur d'ajustement	- Virulence - Fréquence d'exposition
2 000		

Tableau 13 : analyse de sensibilité du nombre de malades du à l'exposition aux aérosols de tours aéroréfrigérantes

<i>Nombre de décès</i>		
Concentration en légionelles dans l'air (CFU/m ³)	Influence majoritaire	Influence modérée
0.2	- Occurrence de contamination - Paramètres des relations dose/réponse	- Facteur d'ajustement - Virulence - Létalité - Fréquence d'exposition - Taux de rétention des aérosols - Débit respiratoire
2		
20		
200	- Facteur d'ajustement - Fréquence d'exposition - Virulence - Létalité	
2 000		

Tableau 14 : analyse de sensibilité du nombre de décès du à l'exposition aux aérosols de tours aéroréfrigérantes

Sensibilité au type de loi

Pour les paramètres d'entrée représentés de manière probabiliste, nous avons simulé une modification du type de loi et étudié l'impact sur les résultats. Nous présentons dans les tableaux suivants le classement de ces paramètres, en fonction de la sensibilité des résultats.

Exposition à l'eau des douches

Concentration en légionelles dans l'air (CFU/m³)	Influence majoritaire	Influence modérée	Influence faible
Dose efficace			
0.2	- Loi de la durée d'exposition		
2			
20			
200			
2 000			
Nombre de sujets infectés			
0.2	- Loi de la fréquence des douches	- Loi de la durée d'exposition	
2		- Lois de la fréquence de contamination des réseaux et de la fréquence de contamination des échantillons	
20			
200			
2 000		- Lois de la fréquence de contamination des réseaux et de la fréquence de contamination des échantillons	
Nombre de malades			
0.2	- Loi de la fréquence des douches	- Loi de la virulence	- Loi de la fréquence de contamination des échantillons
2		- Loi de la fréquence de contamination des réseaux	
20		- Loi de la durée d'exposition	
200		- Loi de la virulence	
2 000		- Loi de la fréquence de contamination des réseaux	
Nombre de décès			
0.2	- Loi de la fréquence des douches	- Loi de la fréquence de contamination des réseaux - Loi de la virulence	- Loi de la durée d'exposition
2			
20			
200			
2 000			

Tableau 15 : analyse de sensibilité vis-à-vis du type de loi (cas d'une exposition à l'eau des douches)

Exposition aux aérosols de tours aéroréfrigérantes

Concentration en légionelles dans l'air (CFU/m³)	Influence majoritaire	Influence modérée
Dose efficace		
0.2	- Loi de la durée d'exposition	- Loi de l'occurrence
2		
20		
200		
2 000		
Nombre de sujets infectés		
0.2	- Loi de la durée d'exposition	- Loi de la fréquence d'exposition
2		
20	- Loi de la durée d'exposition - Loi de la fréquence d'exposition	
200	- Loi de la fréquence d'exposition	
2 000		
Nombre de malades		
0.2	- Loi de la durée d'exposition	- Loi de la fréquence d'exposition - Loi de la virulence
2		
20		
200	- Loi de la fréquence d'exposition - Loi de la virulence	
2 000		
Nombre de décès		
0.2	- Loi de la durée d'exposition	- Loi de la fréquence d'exposition - Loi de la virulence
2		
20		
200	- Loi de la fréquence d'exposition - Loi de la virulence	
2 000		

Tableau 16 : analyse de sensibilité vis-à-vis du type de loi (cas d'une exposition aux aérosols de tours aéroréfrigérantes)

5. Modèle Armstrong

5.1. Modèle et hypothèses

L'objectif de l'auteur est de mettre en place des modèles d'évaluation des risques pour modéliser des épidémies de légionelloses :

- Une épidémie survenue dans un jacuzzi aux Pays Bas ;
- Deux épidémies survenues dans des spas au Japon : l'épidémie de Miyazaki et celle de Shizuoka.

La thèse propose un modèle dans chacun des deux cas.

Contrairement à Ambroise, l'auteur n'applique pas les risques à une population donnée, pour déterminer un nombre d'infections, de malades et de décès. Le modèle permet de calculer un risque d'infection, en distinguant les infections de forme bénigne et les légionelloses typiques.

Les facteurs de risque ne sont pas pris en compte.

La méthode est constituée de trois étapes :

- Evaluation de la concentration en légionelles dans l'air ;
- Evaluation de la dose efficace ;
- Calcul du risque d'infection.

Evaluation de la concentration en légionelles dans l'air

L'auteur propose deux modèles pour calculer la concentration dans l'air, selon l'application (jacuzzi ou spa).

Dans le cas des jacuzzis, le modèle permet de calculer deux valeurs de la concentration dans l'air : une concentration en champ proche (à proximité du jacuzzi, ce que l'auteur définit par une distance inférieure à 15 mètres), et une concentration en champ lointain (distance supérieure à 15 mètres du jacuzzi). La concentration en légionelles dépend des paramètres suivants :

- Le taux d'émission du contaminant en légionelles G ;
- La ventilation de la pièce Q ;
- La vitesse moyenne de l'air entre les champs proches et lointains du jacuzzi s ;
- Le rayon r et la hauteur h du cylindre représentant le champ proche du jacuzzi.

Les relations sont les suivantes :

$$C_{air} = \begin{cases} \frac{G}{Q} + \frac{G}{\beta}, & \text{à proximité du champ} \\ \frac{G}{Q}, & \text{en champ lointain} \end{cases}$$

G représente le taux d'émission du contaminant. L'auteur représente ce paramètre par une loi uniforme de bornes 2 et 7 CFU/min .

L'auteur étudie deux scénarii : sans et avec un enrichissement d'un facteur 10. Dans le premier cas, on utilise la valeur du taux d'émission telle quelle. Dans le second cas, on suppose que les aérosols ont été enrichis d'un facteur 10 ; le taux d'émission est donc multiplié par 10.

Q représente la ventilation de la pièce ; elle est représentée par une loi triangulaire de valeur minimale 62 m^3/min , de valeur maximale 156 m^3/min et de valeur la plus vraisemblable 109 m^3/min .

β est le taux d'échange de l'air entre le champ proche et le champ éloigné, et se calcule comme suit :

$$\beta = \frac{1}{2} * FSA * s$$

s est la vitesse moyenne de l'air entre les champs, représentée par une loi log normale, de moyenne 3.6 m/min et d'écart-type 2 m/min . FSA représente la surface libre dans la zone proche :

$$FSA = \pi r^2 + 2\pi r h$$

Où r est le rayon du cylindre et h sa hauteur. Le rayon est représenté par une loi uniforme de bornes 2 et 15 m . La hauteur du cylindre vaut 3 m .

Dans le cas des spas, le modèle utilise un unique paramètre PC_{bwa} :

$$C_{air} = PC_{bwa} * C_{eau}$$

PC_{bwa} représente le coefficient de transfert des légionelles entre l'eau et l'air. Il est représenté par une loi normale de moyenne 2.3×10^{-5} et d'écart-type $0.52 \times 10^{-5} \frac{CFU}{m^3 air} / \frac{CFU}{L eau}$.

C_{eau} représente la concentration de légionelles dans l'eau. L'auteur choisit de la représenter par une loi uniforme. Les bornes de la loi varient selon l'épisode épidémiologique que l'auteur souhaite simuler :

- Pour l'épidémie de Miyazaki, les bornes sont $1.49 \times 10^7 CFU/L\ eau$ et $1.51 \times 10^7 CFU/L\ eau$;
- Pour l'épidémie de Shizuoka, les bornes sont $724\ 900 CFU/L\ eau$ et $725\ 100 CFU/L\ eau$.

Evaluation de la dose efficace d'exposition

Une fois la concentration dans l'air estimée, le modèle utilisé pour estimer la dose efficace est le suivant :

$$D_{eff} = C_{air} * IR * ED * t_{eff}$$

IR représente le taux d'inhalation, modélisé par une loi uniforme de bornes 0.6 et $1.5\ m^3/h$.

ED est la durée d'exposition. Dans le cas des jacuzzis, l'auteur représente ce paramètre par une distribution normale de moyenne 30 heures et d'écart-type 21.8 heures. Dans le cas des spas, ce paramètre est traité de façon déterministe avec une valeur de 0.25 heures.

t_{eff} est le taux de rétention de l'aérosol. Il s'agit du taux de dose inhalée susceptible de provoquer une infection. Ce paramètre est traité de façon déterministe ; la valeur associée est 50%.

Évaluation du risque d'infection

Il n'existe pas de données reliant des mesures de concentrations à des effets sur l'homme. Armstrong utilise donc comme Ambroise les résultats d'études réalisées sur cochons d'Inde.

Deux types d'infection sont distingués selon leur gravité : les infections bénignes et les légionelloses typiques.

L'auteur teste différents modèles possibles ; deux modèles de relation dose/réponse sont retenus : un modèle exponentiel et un modèle Beta Poisson. Selon l'auteur, les résultats sont identiques avec les deux modèles.

Les paramètres du modèle exponentiel sont les suivants :

$$P(D) = 1 - e^{-p \times D}$$

$P(D)$ est le risque lié à la dose D . $p_1 = 0.06$ pour les infections bénignes et $p_2 = 1.07 \times 10^{-4}$ pour les maladies critiques.

Contrairement à la première thèse, l'auteur n'utilise pas de facteur d'ajustement pour représenter la différence possible entre les cochons d'Inde et les hommes, et ne modifie pas l'échelle des doses reçues : il considère que les dépôts sont similaires chez l'homme et chez le cochon.

Aucun facteur de risque n'est pris en compte.

Synthèse des hypothèses prises sur les paramètres d'entrée

Le tableau ci-dessous présente une synthèse des différentes hypothèses prises sur les paramètres d'entrée :

	Cas des jacuzzis	Cas des spas
<i>Calcul de la concentration de légionelles dans l'air</i>		
Taux d'émission de contaminant G	Loi uniforme Bornes 2 et 7 CFU/min	
Ventilation de la pièce Q	Loi triangulaire Valeur minimale : $62 m^3/min$ Valeur maximale : $156 m^3/min$ Plus probable : $109 m^3/min$	
Vitesse de l'air entre les champs proches et lointains s	Loi log normale Moyenne $3.6 m/min$ Ecart-type $2m/min$	
Rayon de la surface libre de la zone proche r	Loi uniforme Bornes 2 et 15 m	
Hauteur de la surface libre de la zone proche h	3 m	
Facteur d'enrichissement	1 ou 10	
Concentration en légionelles dans l'eau C_{eau}		Loi uniforme Epidémie Miyazaki, bornes 1.49×10^7 et $1.51 \times 10^7 CFU/L$ Epidémie Shizuoka, bornes 724 900 et 725 100 CFU/L
Coefficient de transfert entre des légionelles entre l'eau et l'air PC_{bwa}		Loi normale Moyenne $2.3 \times 10^{-5} \frac{CFU}{m^3 air} / \frac{CFU}{L eau}$ Ecart-type $0.52 \times 10^{-5} \frac{CFU}{m^3 air} / \frac{CFU}{L eau}$

<i>Calcul de la dose efficace d'exposition</i>		
Taux d'inhalation <i>IR</i>	Loi uniforme Bornes 0.6 et 1.5 <i>m</i> ³ / <i>h</i>	
Durée d'exposition <i>ED</i>	Loi normale Moyenne 30 <i>h</i> Ecart-type 21.8 <i>h</i>	0.25 <i>h</i>
Taux de rétention des aérosols <i>t_{eff}</i>	50%	
<i>Calcul du risque d'infection</i>		
Paramètre du modèle exponentiel pour les infections bénignes	<i>p</i> ₁ = 0.06	
Paramètres du modèle exponentiel pour les légionelloses typiques	<i>p</i> ₂ = 1.07 × 10 ⁻⁴	

Tableau 17 : Synthèse des hypothèses prises dans le modèle Armstrong

5.2. Analyse critique du modèle

Remarques générales

D'une manière générale, la rédaction de la thèse n'est pas très claire. Les différentes hypothèses, les valeurs choisies par l'auteur, les sources de données ne sont pas explicitement exprimées et mises en avant.

La différence entre jacuzzis et spas n'est pas claire. Il s'agit a priori du même type d'installations ; Armstrong développe pourtant deux modèles différents pour l'évaluation de la concentration en légionelles dans l'air.

Le calcul de la dose efficace est proche de la méthode développée par Ambroise, et les relations dose/réponse sélectionnés par les deux auteurs sont identiques.

Au regard de la précédente thèse, la principale critique porte sur la modélisation de la concentration de légionelles dans l'air. Alors qu'Ambroise identifie ce paramètre comme l'un des plus critiques en termes de connaissance et de modélisation, Armstrong parvient à créer deux modèles d'évaluation de la concentration dans l'air, pour différentes distances de la source, et ce sans évoquer la moindre difficulté. La validité de ces modèles est donc douteuse.

L'approche d'Armstrong est moins précise que celle d'Ambroise : l'auteur ne prend pas en compte la virulence des légionelles, ni les facteurs de risque (âge, tabac...).

De plus, mettre en place des modèles dose/réponse selon la gravité de l'infection ne nous paraît pas pertinent :

- Comment est traité un sujet développant d'abord une infection bénigne, puis une légionellose typique ?
- L'évolution de la maladie chez l'homme est sans doute différente de celle chez le cochon d'Inde, de par les soins médicaux apportés aux hommes. Une légionellose typique se développant chez un cochon d'Inde pourrait être équivalente à une infection bénigne chez l'homme.

L'auteur ne soulève pas ce genre de questions.

Enfin, les choix faits pour les sources de données sont douteux.

Concernant l'estimation des expositions

Dans les spas, l'auteur admet que l'estimation de la concentration dans l'eau n'est pas fiable : les mesures ont été réalisées à la fin d'épisodes épidémiques. On ne sait pas comment les extrapoler au début des épidémies.

Les valeurs choisies pour le coefficient de transfert correspondent au coefficient de transfert d'endotoxines dans une piscine ; ceci ne représente absolument pas le transfert de légionelloses dans un spa.

La durée d'exposition des individus est incertaine ; pourtant, l'auteur traite ce paramètre de manière déterministe.

Caractérisation les relations dose/réponse

Armstrong n'utilise pas de facteur d'ajustement homme/cochon d'Inde ; Ambroise travaille quant à lui avec un facteur de 25 000. La différence entre ces deux facteurs est donc loin d'être négligeable.

De plus, l'auteur ne donne pas d'intervalle de confiance sur la valeur des paramètres des relations.

Validation des résultats

Face aux doutes concernant la modélisation et la représentation des paramètres d'entrée, l'auteur se justifie en calant ses résultats sur des données issues de différents épisodes épidémiques.

Or, dans le cas des sources thermales, Armstrong admet lui-même que le nombre de personnes réellement exposées est probablement mal évalué ; les données sont donc incertaines.

6. Implémentation du modèle Armstrong

Nous avons implémenté ce modèle, sous la forme de macros VBA. Les différents paramètres sont introduits par des feuilles Excel. Il est possible de faire varier les hypothèses prises par l'auteur, sur les valeurs des paramètres des différentes lois.

Le calcul des lois de probabilité de sortie (dose efficace et risque d'infection) se fait par tirage de Monte-Carlo.

6.1. Description de l'outil

Il s'agit d'un classeur Excel, composé de cinq feuilles. La première feuille, « Exposition » permet d'introduire les hypothèses permettant le calcul de la concentration dans l'air et de la dose efficace d'infection.

	A	B	C	D	E	F	G
1							
2	Estimation de l'exposition						
3							
4							
5	Concentration de l'air						
6							
7	Jacuzzi			Spas			
8							
9	G (taux d'émission du contaminant)		U	Ceau (concentration de		U CFU/L	
10			2 CFU/minute			14900000	
11			7			15100000	
12							
13	Q (ventilation de la pièce)		T				
14	min		62 m3/minute				
15	max		156	Pcbwa (taux de transfer		N	
16	valeur la plus vraisemblable		109	moyenne		0,000023 (CFU/m3 air) / (CFU/L eau	
17	s (vitesse moyenne de l'air entre		L	écart type		0,0000052	
18	moyenne		3,6 m/min				
19	écart type		2				
20							
21	r (rayon)		U				
22			2 m				
23			15				
24							
25	h (hauteur du cylindre)		3 m				
26							
27							

Figure 30 : Onglet Exposition (1)

Les types de loi de probabilité sont codés par une lettre. Une légende est donnée dans l'onglet :

- T représente une loi triangulaire. Dans les cellules situées sous le type de loi, il faut renseigner, dans l'ordre, la borne inférieure, la borne supérieure et la valeur la plus vraisemblable ;
- U représente une loi uniforme. Il faut ensuite indiquer les bornes inférieures et supérieures de la loi ;

- N représente une loi normale. L'utilisateur doit renseigner la valeur de la moyenne et de l'écart-type de la loi ;
- E représente une loi exponentielle. La cellule située en-dessous doit être remplie par la valeur du paramètre de la loi ;
- L représente une loi log normale. L'utilisateur doit renseigner la valeur de la moyenne et de l'écart-type de la loi.

La suite de la feuille permet de renseigner les hypothèses pour le calcul de la dose efficace.

	A	B	C	D	E	F
29		Calcul de la dose efficace				
30						
31			Jacuzziis		Spas	
32		IR (taux d'inhalation)	U		U	
33			0,6 m3/heure		0,6 m3/heure	
34			1,5		1,5	
35						
36		ED (durée d'exposition)	N			
37			30 heures		0,25 heures	
38			21,8			
39						
40		taux de rétention de l'aérosol	50%		50%	
41						
42						
43						
44		Enrichissement	1 à appliquer à G			
45			10			
46						
47						
48						
49						
50		Légende				
51		T triangulaire				
52		U uniforme				
53		N normale				
54		E exponentielle				
55		L log normale				

Exposition Dose-Réponse Lancement calculs Résultats Lois de probabilité

Prêt

Figure 31 : Onglet Exposition (2)

La seconde feuille, « Dose-Réponse », permet de renseigner la valeur des paramètres de la relation dose/réponse.

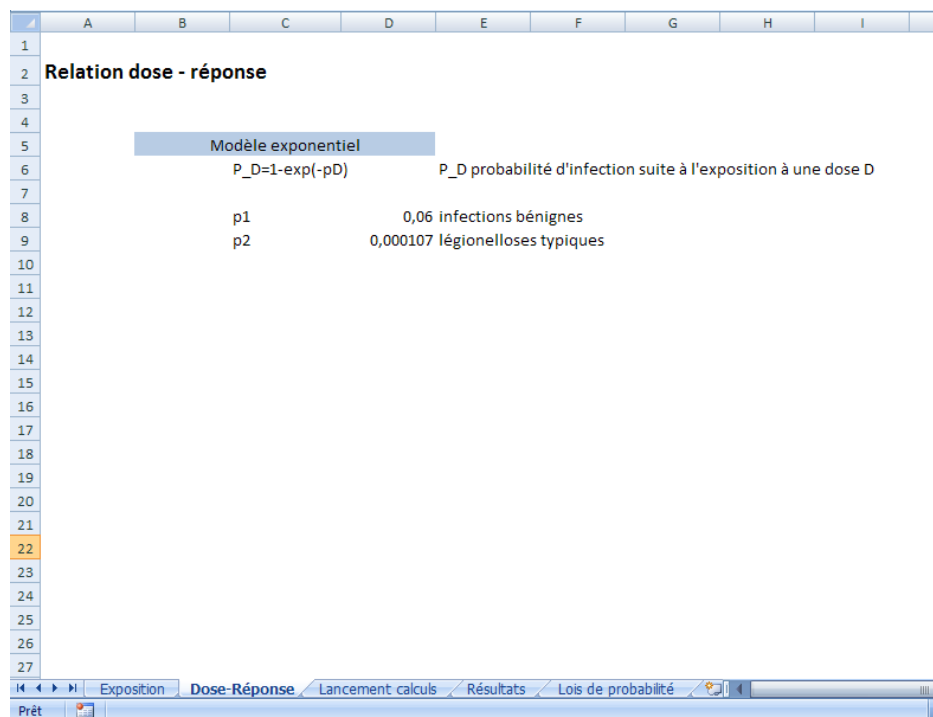


Figure 32 : Onglet Dose-Réponse

Le troisième onglet permet de sélectionner l'application à simuler (jacuzzis ou spas). L'utilisateur doit remplir d'une croix la cellule correspondant à l'application choisie. Dans le cas des jacuzzis, l'utilisateur peut choisir l'enrichissement choisi (1 ou 2 : correspond à la première ou à la seconde valeur possible de l'enrichissement renseigné dans la feuille « Exposition »).

Enfin, l'utilisateur doit cliquer sur le bouton « Lancer les calculs ».

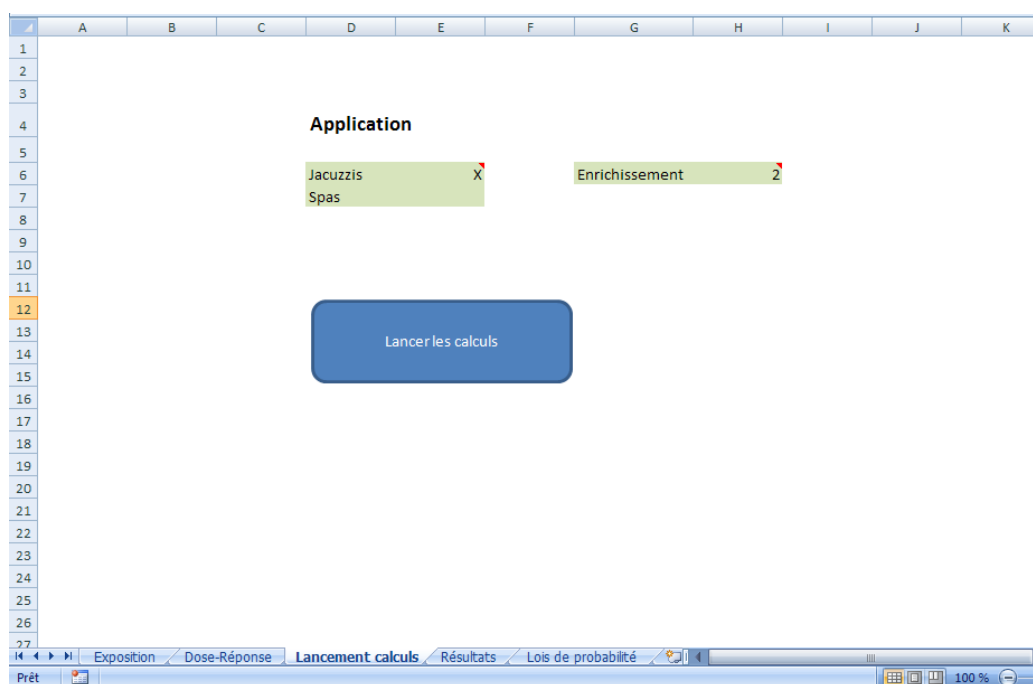


Figure 33 : Onglet Lancement calculs

	A	B	C	D	E	F	G	H
1								
2		Application Jacuzzis						
3								
4								
5								
6			Dose champ proche	Dose champ éloigné				
7		Quantile 5%	0,6	1,0				
8		Quantile 50%	6,6	5,9				
9		Quantile 95%	26,9	19,1				
10		Moyenne	11,3	7,6				
11		Ecart-type	43,3	5,9				
12								
13								
14								
15			Risque d'infections bégnines, en champ proche	Risque d'infections bégnines, en champ lointain	Risque de légionelloses typiques, en champ proche	Risque de légionelloses typiques, en champ lointain		
16		Quantile 5%	5,80E-02	5,36E-02	7,36E-04	5,04E-04		
17		Quantile 50%	3,42E-01	3,11E-01	7,36E-04	5,04E-04		
18		Quantile 95%	7,98E-01	6,84E-01	2,21E-03	2,52E-03		
19		Moyenne	3,77E-01	3,32E-01	1,31E-03	8,63E-04		
20		Ecart-type	2,25E-01	1,92E-01	3,90E-03	6,17E-04		
21								
22								
23								

Pour plus de détails, l'onglet « Lois de probabilité » contient l'affichage de l'ensemble des lois de probabilité.

Figure 35 : Onglet Lois de probabilité

6.2. Résultats

Les tableaux suivants comparent les résultats obtenus par Armstrong et ceux que nous obtenons avec l'outil développé.

Dans le cas des jacuzzis, avec un facteur d'enrichissement de 10, les valeurs médianes et moyennes calculées sont très proches de celles de Armstrong.

	Valeurs Arm- strong	Valeurs SCM
Dose efficace en champ proche		
Médiane	7.5	6.6
Moyenne	10	11.3
Dose efficace en champ éloigné		
Médiane	5.9	5.9
Moyenne	6.8	7.6

Tableau 18 : Comparaison des résultats sur la dose efficace dans le cas des jacuzzis

De même, les valeurs moyennes et médianes calculées pour les risques d'infection sont du même ordre de grandeur que celles présentées dans la thèse :

	Valeurs Arm- strong	Valeurs SCM
Risque d'infection bénigne en champ proche		
Médiane	3.5×10^{-1}	3.4×10^{-1}
Moyenne	3.9×10^{-1}	3.8×10^{-1}
Risque d'infection bénigne en champ lointain		
Médiane	2.9×10^{-1}	3.1×10^{-1}
Moyenne	3.2×10^{-1}	3.3×10^{-1}
Risque de légionelloses typiques en champ proche		
Médiane	6.4×10^{-4}	7.4×10^{-4}
Moyenne	8.9×10^{-4}	1.3×10^{-3}
Risque de légionelloses typiques en champ lointain		
Médiane	4.8×10^{-4}	5.0×10^{-4}
Moyenne	6.0×10^{-4}	8.6×10^{-4}

Tableau 19 : Comparaison des résultats sur le risque d'infection dans le cas des jacuzzis

Dans le cas des spas (épidémie de Miyazaki), les médianes et moyennes des doses et risques d'infection sont très proches.

	Valeurs Arm- strong	Valeurs SCM
Médiane	45	44
Moyenne	47	45

Tableau 20 : Comparaison des résultats sur la dose efficace dans le cas des spas

	Valeurs Arm- strong	Valeurs SCM
Risque d'infection bénigne		
Médiane	9.3×10^{-1}	9.2×10^{-1}
Moyenne	9.1×10^{-1}	9.1×10^{-1}
Risque de légionelloses typiques		
Médiane	3.8×10^{-3}	4.8×10^{-3}
Moyenne	4.1×10^{-3}	4.8×10^{-3}

Tableau 21 : Comparaison des résultats sur le risque d'infection dans le cas des spas

Enfin, dans la simulation de l'épidémie de Shizuoka, les résultats sont comparables pour la dose efficace.

	Valeurs Arm- strong	Valeurs SCM
Médiane	2.2	2.1
Moyenne	2.3	2.2

Tableau 22 : Comparaison des résultats sur la dose efficace dans le cas des spas

Pour le risque d'infection, les résultats sont très proches pour les infections bénignes. On observe un facteur 4 dans les résultats obtenus pour les risques de légionelloses typiques.

	Valeurs Arm- strong	Valeurs SCM
Risque d'infection bénigne		
Médiane	1.2×10^{-1}	1.2×10^{-1}
Moyenne	1.3×10^{-1}	1.2×10^{-1}
Risque de légionelloses typiques		
Médiane	1.9×10^{-3}	5.1×10^{-4}
Moyenne	2.0×10^{-3}	5.1×10^{-4}

Tableau 23 : Comparaison des résultats sur le risque d'infection dans le cas des spas

7. Relations dose/réponse des deux modèles

7.1. Modèles de la thèse Ambroise

Ambroise retient deux modèles : un modèle exponentiel et un modèle Gompertz log. Pour chacun, l'auteur indique la valeur moyenne des paramètres, ainsi qu'un intervalle de confiance.

Le graphique suivant compare les relations dose /réponse des deux modèles, en prenant pour valeur des paramètres les valeurs moyennes.

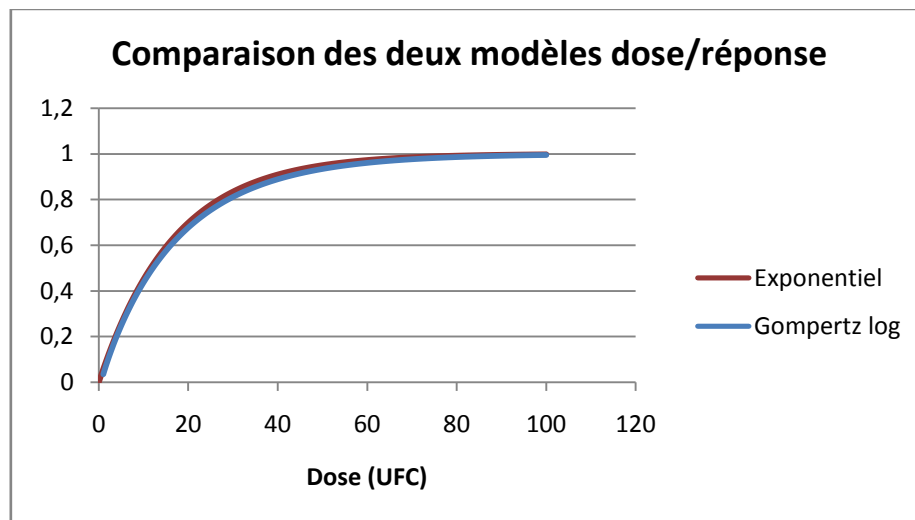


Figure 36 : Comparaison des deux modèles dose/réponse chez Ambroise

On constate que les courbes sont très proches. L'écart entre les deux courbes est en moyenne de l'ordre de 10^{-2}

Le graphique suivant représente les courbes du modèle exponentiel : la courbe bleue représente la relation pour valeur de paramètre du modèle la valeur moyenne ; les courbes verte et rouge représentent l'intervalle de confiance sur la valeur du paramètre.

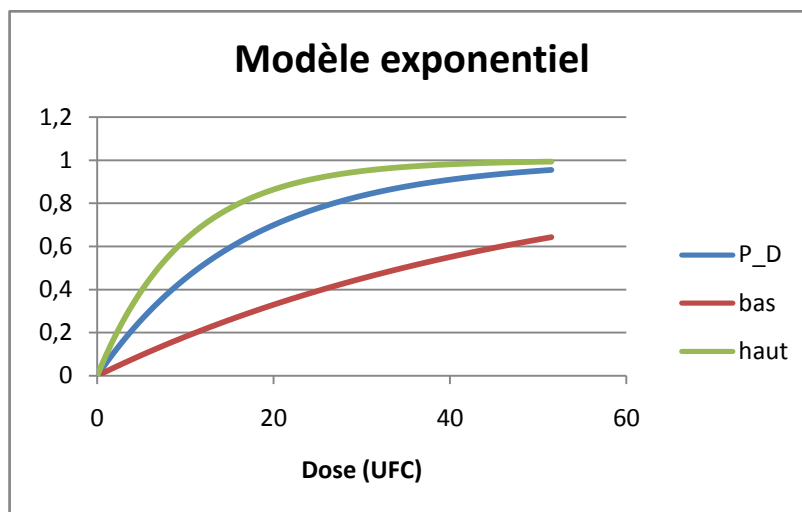


Figure 37 : Courbes dose/réponse du modèle exponentiel

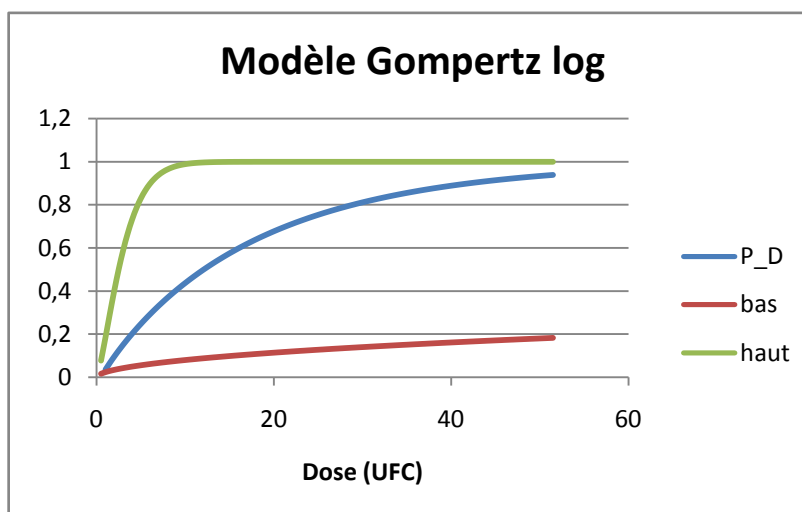


Figure 38 : Courbes dose/réponse du modèle Gompertz log

Bien que très proches pour les valeurs moyennes des paramètres, on constate que les courbes extrêmes des deux modèles retenus par Ambroise sont très différentes.

7.2. Modèles de la thèse Armstrong

L'auteur retient deux types de modèle : un modèle exponentiel et un modèle Beta Poisson. Contrairement à Ambroise, seule une valeur moyenne est donnée pour chaque paramètre.

Armstrong distingue deux relations dose/réponse : une pour les infections bénignes, et une seconde pour les légionelloses typiques.

La valeur du paramètre du modèle exponentiel pour les infections bénignes de Armstrong est égal à celle du modèle de Ambroise (toutes infections confondues).

Dans les graphiques suivants, nous comparons les deux modèles retenus par Armstrong. Dans le cas des infections bénignes, les deux courbes sont très proches ; l'écart moyen est de l'ordre de 10^{-3} .

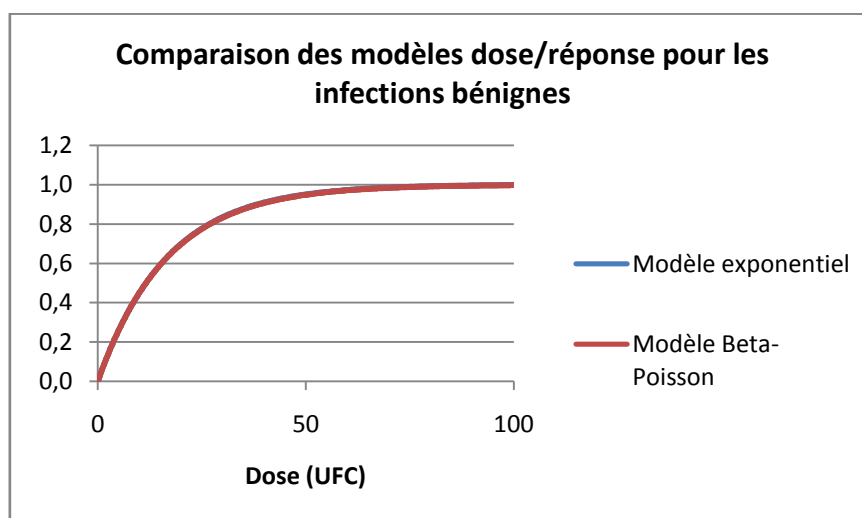


Figure 39 : Courbes dose/réponse pour les infections bénignes

Pour les légionelloses typiques, les courbes sont superposées en faible dose, et s'écartent au fur et à mesure que la dose augmente. Toutefois, l'écart moyen entre les deux courbes est de l'ordre de 10^{-4} .

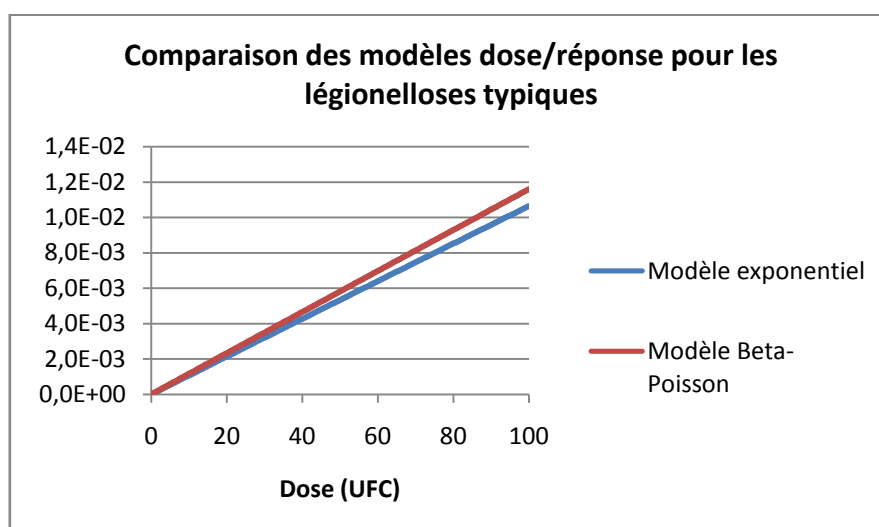


Figure 40 : Courbes dose/réponse pour les légionelloses typiques

8. Risque lié aux légionelles en station d'épuration

Le document [6] est une publication présentant une méthode d'évaluation du risque lié aux légionelles en station d'épuration.

En effet, même si peu de cas d'infections dues aux légionelles ont été signalés parmi le personnel travaillant en station d'épuration, le traitement des eaux usées implique des tâches génératrices d'aérosols.

Utilisation des relations dose/réponse

L'article propose une première approche prédictive du risque d'évaluation. Pour cela, la relation dose/réponse mise en place par T. W. Armstrong est utilisée : il s'agit d'un modèle exponentiel de paramètre 0.06 pour les infections bénignes, et 1.07×10^{-4} pour les légionelloses typiques.

Les auteurs utilisent des résultats de mesures de concentration en légionelles dans l'air ou dans l'eau, réalisés sur des sites de traitement d'eaux usées. Les résultats obtenus par le modèle dose/réponse sont extrêmement élevés ; ils sont incohérents avec les données de surveillance sanitaire nationales, et évaluent le risque de légionellose 10 000 fois plus élevé chez le personnel de station que dans la population générale.

Selon les auteurs, cette incohérence est liée aux types de mesure des concentrations en légionelles.

Ceci rejoint l'approche de D. Ambroise, pour qui la plus grande incertitude porte sur ce paramètre, et discrédite l'approche de T. W. Armstrong, qui n'évoque pas de difficulté à mettre en place un modèle de calcul de la concentration dans l'air très précis.

Approche qualitative

L'article propose une seconde approche permettant l'évaluation du risque lié aux légionelles : elle consiste à évaluer les probabilités des différents événements indépendants concourant à la survenue d'une légionellose. Ces probabilités sont évaluées de manière quantitative : nulle, négligeable, faible, modérée, élevée.

La probabilité de légionellose se déduit en combinant les probabilités des différents événements. Le résultat obtenu par les auteurs est un risque négligeable, ou nul à négligeable.

Cette approche soulève un certain nombre de questions :

- Les événements pris en compte sont-ils réellement indépendants ?

- L'article ne précise pas comment sont évaluées les probabilités de chaque évènement. Les limites entre chaque catégorie (négligeable, faible...) sont-elles bien définies et claires ?
- Le fait de caractériser les probabilités par un qualificatif plutôt que par leur valeur rend le résultat très imprécis. Ne peut-on pas calculer ces probabilités ?
- Les résultats présentés sous cette forme sont-ils exploitables ?
- Seule la probabilité de survenue d'une légionellose est évoquée. Cette méthode est-elle applicable aux formes bénignes d'infection ?

Les auteurs concluent au fait que ces deux approches ne permettent pas de caractériser de manière fiable et précise le risque lié aux légionelloses en station d'épuration.

Bibliographie

- [1] D. Ambroise, Influence de la variabilité de la mesure des bactéries de l'air sur l'évaluation du risque infectieux : exemple de la légionellose. Université H. Poincaré, Nancy-I, Février 2003.
- [2] T. W. Armstrong, A quantitative microbial risk assessment model for human inhalation exposure to *Legionella*. Drexel University, Novembre 2005.
- [3] T. W. Armstrong, C. N. Haas, Quantitative microbial risk assessment model for legionnaires' disease: assessment of human exposures for selected spa outbreaks. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, Août 2007.
- [4] T. W. Armstrong, C. N. Haas, A quantitative microbial risk assessment model for legionnaires' disease: Animal model selection and dose-response modeling. *Risk analysis*, Vol.27, No. 6, 2007.
- [5] T. W. Armstrong, C. N. Haas, Legionnaires' disease: evaluation of a quantitative microbial risk assessment model. *Journal of Water and Health*, Juin 2008.
- [6] O. Schlosser, S. Martin-Ruel, S. Courtois (CIRSEE), *Legionella* en station d'épuration des eaux usées : évaluation et prévention du risque professionnel. L'eau, l'industrie, les nuisances, Février 2009.