

Noir de carbone

Fiche toxicologique n°264

Généralités

En fonction des matières premières utilisées, des conditions de combustion et de décomposition thermique, il existe plusieurs types de noir de carbone :

- le noir de fourneau (diamètre moyen des particules primaires : de 10 à 400 nm), obtenu par combustion incomplète de résidus pétroliers lourds, est la forme la plus commercialisée (95 %) ;
- le noir d'acétylène (diamètre moyen des particules primaires : de 30 à 50 nm), obtenu par craquage de l'acétylène à des températures de plus de 2000 °C, est un des noirs de carbone les plus purs ; il possède un caractère conducteur marqué ;
- le noir de fumée (diamètre moyen des particules primaires : de 60 à 200 nm), obtenu par combustion incomplète d'hydrocarbures de goudron, possède des qualités exceptionnelles de renforcement des pneumatiques en caoutchouc ;
- le noir thermique (diamètre moyen des particules primaires : de 120 à 500 nm), obtenu par décomposition thermique de gaz naturel présente les particules les moins fines (de 150 à 500 nm) et la surface spécifique la plus faible (de 6 à 15 m²/g) ;
- le noir au tunnel (diamètre moyen des particules primaires : de 10 à 30 nm), produit par combustion incomplète de gaz naturels, n'est pratiquement plus fabriqué actuellement (sauf en Allemagne).

Edition _____ Septembre 2020

Formule :

-

Substance(s)

Nom	Détails
Noir de carbone	Numéro CAS 1333-86-4
	Numéro CE 215-609-9
	Synonymes Noir de fumée ou noir de lampe ; Noir au tunnel ; Noir de fourneau ; Noir thermique ; Noir d'acétylène ; CI7726 ; CI Pigment Black 6 ; CI Pigment Black 7

Etiquette

<p>Noir de carbone</p> <p>-</p> <p>■ Cette substance doit être étiquetée conformément au règlement (CE) n° 1272/2008 dit "règlement CLP".</p> <p>Les conseils de prudence P sont sélectionnés selon les critères de l'annexe 1 du règlement CE n° 1272/2008.</p> <p>215-609-9</p>

Caractéristiques

Utilisations

[1]

Les noirs de carbone commerciaux sont vendus sous forme de poudre (agrégats liés entre eux pour former des agglomérats) ou de billes (agrégats comprimés).

Ils sont principalement utilisés :

- comme agent de renforcement dans les produits en caoutchouc (pneus, boyaux, câbles, courroies...) ;
- comme pigment noir :
 - dans les encres (imprimerie, lithographie, typographie et photographie) ;
 - les peintures, laques, vernis, enduits, plastiques, fibres, céramiques et émaux ;
- dans l'apprêtage du cuir ;
- dans la fabrication de batteries de piles sèches, d'électrodes, de balais de carbone, de conducteurs électriques, de blindage contre l'interférence électromagnétique, de produits en caoutchouc et en plastique conductibles et antistatiques, de vidéodisques et bandes vidéo.

Sources d'exposition

[1]

Les expositions les plus importantes sont observées dans les secteurs professionnels en lien avec la production (emballeurs, agents de nettoyage...).

Ces expositions sont très variables dans les chaînes de production et d'un site géographique à l'autre, toutefois les améliorations techniques ont permis de diminuer leur concentration dans l'atmosphère des lieux de travail ;

Les niveaux d'exposition sont plus faibles chez les travailleurs utilisant des noirs de carbone (NC) dans la fabrication de matériaux en caoutchouc, encres et peintures (à l'exception de ceux qui manipulent de grandes quantités). L'inclusion des NC dans des matrices n'entraînent pas d'exposition significative.

Propriétés physiques

[1 - 3]

Les noirs de carbone se présentent sous l'aspect de poudres inodores formées de carbone élémentaire (> 97 %). Ces poudres sont constituées de particules sphériques de très petite taille (de 10 à 500 nm) qui s'agglomèrent en agrégats (de 100 à 800 nm), chaînes de particules de carbone plus ou moins sphériques ayant fusionné au hasard pour créer une structure en branches. Des forces électriques peuvent maintenir ces agrégats entre eux pour former des agglomérats peu compacts (de 1 à 100 µm). Le noir de carbone commercial se présente sous forme d'agglomérats. Il peut également être transformé en granules (de 0,1 à 1 mm) afin d'en faciliter la manipulation et réduire la formation de poussières.

Les noirs de carbone contiennent de faibles quantités de sous-produits adsorbés à leur surface tels que des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), des dérivés nitrés et soufrés de HAP ainsi que des traces de composés inorganiques (calcium, fer, potassium, plomb, arsenic, chrome, sélénium).

Ils sont insolubles dans l'eau et les solvants organiques.

Nom Substance	Détails
Noir de carbone	N° CAS 1333-86-4
	Etat Physique Solide
	Masse molaire 12
	Point de fusion Environ 3550 °C
	Point d'ébullition 4200 °C
	Densité 1,8 à 2,1

Propriétés tridimensionnelles des noirs de carbone [2] :

Noir de carbone	Diamètre des particules primaires (nm)	Surface spécifique (m ² /g)	Diamètre des agrégats (nm)
Noir de fourneau	10 à 400	12 à 240	50 à 400
Noir thermique	120 à 500	6 à 15	400 à 600
Noir d'acétylène	30 à 50	15 à 70	350 à 400
Noir de fumée	60 à 200	15 à 25	300 à 600
Noir au tunnel	10 à 30	90 à 500	50 à 200

Propriétés chimiques

[1 - 4]

Le noir de carbone peut réagir avec des oxydants forts comme les chlorates, les bromates, les nitrates. Lors de sa combustion, il se forme essentiellement du monoxyde et du dioxyde de carbone et, en quantité moindre, des oxydes de soufre et d'azote.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

Des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) dans l'air des lieux de travail ont été établies pour le noir de carbone.

Substance	Pays	VLEP 8h (mg/m ³)
Noir de carbone	France (VLEP Indicative - circulaire 1993)	3,5
Noir de carbone	États-Unis (ACGIH - 2011)	3

L'INRS a engagé une réflexion sur la possibilité de définir une VLEP pour le noir de carbone nanostructuré et a proposé, *via* la sélection de deux études clés, le calcul de concentrations équivalentes humaine (CEH) à 0,122 et 0,169 mg/m³. Un groupe d'expertise collective pourrait s'appuyer sur ce travail préliminaire à la construction d'une future VLEP française.

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

[5 à 9]

Les méthodes d'évaluation de l'exposition par inhalation aux aérosols de noir(s) de carbone, reposent sur la caractérisation de leur concentration massique dans l'air et doivent être adaptées au caractère ubiquitaire du carbone dans l'atmosphère.

Quand les particules de noir de carbone représentent l'unique source d'exposition et qu'aucun autre aérosol n'est susceptible d'être présent, les méthodes suivantes peuvent être proposées :

- **Soit pour cibler la fraction inhalable des poussières de noir de carbone :**
 - Détermination de la concentration moyenne des poussières par prélèvement sur une membrane filtrante en cassette 37 mm avec une capsule interne (permettant la récupération des particules de noir de carbone sur les parois) à l'aide d'un dispositif adapté, suivi d'une analyse par gravimétrie [5 à 8].
- **Soit pour cibler la fraction alvéolaire des particules de noir de carbone :**
 - Détermination de la concentration moyenne des particules par prélèvement à l'aide d'un cyclone sur membrane filtrante (généralement en PVC), suivi de l'analyse par gravimétrie [10, 11].
 - Détermination de la concentration moyenne des particules par prélèvement à l'aide d'un cyclone sur un filtre en fibre de quartz préalablement décarboné, et dosage du carbone élémentaire à l'aide d'un analyseur spécifique, thermique ou thermo-optique [9, 11].
- **Soit pour effectuer des mesures en continu :**
 - Un micro-aéthalomètre en temps réel, conçu pour la mesure de la concentration des particules de suies dans l'air, est disponible commercialement. Equipé d'un mini cyclone et d'une membrane téflon, il échantillonne une fraction granulométrique proche de la fraction alvéolaire. Le dosage repose sur la mesure de l'atténuation d'intensité d'un faisceau infra-rouge absorbé par les particules collectées et l'appareil fournit en continu une indication assez proche de la concentration en carbone élémentaire [1].

Incendie - Explosion

Le noir de carbone sous forme de poudre ou granulé est un solide combustible. Plus la granulométrie (taille des particules) de la poudre diminue, plus sa combustibilité augmente.

Mises en suspension dans l'air, les poudres les plus fines de noir de carbone (granulométrie inférieure à 500 µm) peuvent générer des atmosphères explosives. Cependant, dans la majorité des cas, seule une source d'inflammation de grande énergie est nécessaire pour enflammer l'atmosphère explosive (plusieurs centaines de joules).

En cas d'incendie, les agents d'extinction préconisés sont principalement l'eau sous forme pulvérisée avec ou sans additif. Des agents extincteurs pouvant remettre en suspension les poudres en combustion sont à proscrire (dioxyde de carbone, poudres chimiques...). En effet, le soulèvement de la poudre par le souffle de projection de l'agent extincteur formera une atmosphère explosive susceptible de s'enflammer en présence de la combustion déjà présente.

En raison de la toxicité des fumées émises lors de la combustion du noir de carbone, les intervenants, qualifiés et informés, seront équipés d'appareils de protection respiratoire autonomes isolants et d'une combinaison de protection spéciale.

Pathologie - Toxicologie

Le tableau ci-dessous présente les principales caractéristiques des noirs de carbone commercialisés et ayant fait l'objet d'études toxicologiques mentionnées dans cette fiche toxicologique :

Nom commercial	Type de noir de carbone	Diamètre moyen des particules primaires (nm)	Surface spécifique (m ² /g)
Printex ® 90	Noir de fourneau	12 à 16	254 à 337
Huber ® 990	Noir thermique	260	8
Monarch ® 880	Noir de fourneau	16	220
Elftex ® 12	Noir de fourneau	37	43
Flammruss ® 101	Noir de fumée	95	20

Toxicocinétique - Métabolisme

[RST]

Lors d'une exposition professionnelle, le noir de carbone pénètre dans l'organisme essentiellement par inhalation mais aussi par voie orale. Après inhalation, il s'accumule dans le tractus respiratoire et s'élimine lentement par voie pulmonaire et digestive.

Chez l'animal

■ Toxicocinétique

Les particules sont inhalées soit sous forme unitaire, soit nanostructurées en agrégats et/ou agglomérats ce qui affecte leur comportement dans l'air et les probabilités de dépôt dans les différents compartiments de l'appareil respiratoire ainsi que leur cinétique d'élimination ; le dépôt de ces particules dans l'ensemble du tractus respiratoire concerne environ 20-30 % des particules de 100 nm, 40-50 % des particules de 50 nm et près de 90 % des particules de 10 nm [12]. Les particules entre 10 et 100 nm se répartissent majoritairement au niveau alvéolaire avec un pic de dépôt entre 50 et 60 % pour les particules de 10-20 nm.

Les études de toxicocinétique chez l'animal exposé par inhalation ne sont pas exactement transposables à l'homme du fait de différences de géométrie de l'arbre trachéo-bronchique et de localisation d'impaction des particules [13] mais aussi leur devenir au niveau alvéolaire [14].

■ Clairance alvéolaire (demi-vie)

La rétention des particules insolubles ou très peu solubles dans le système respiratoire résulte de la balance entre les vitesses de dépôt et d'élimination (clairance). Les particules se déposant dans l'arbre trachéo-bronchique sont éliminées par la clairance muco-ciliaire qui est relativement rapide. Celles qui se déposent dans le compartiment alvéolaire subissent une phagocytose par les macrophages puis, après migration vers les bronches, sont éliminées par la clairance mucociliaire puis expectorées ou dégluties. La surcharge pulmonaire, un concept qui a été défini par Morrow [15] pour les particules dites sans effet spécifique apparaît lorsque les mécanismes de clairance médiés par les macrophages sont dépassés.

Chez le rongeur [2], les particules ultrafines de NC ont provoqué une diminution dose-dépendante de la clairance par les macrophages alvéolaires, se produisant à des doses plus faibles par rapport aux particules plus grosses (micrométriques).

La clairance alvéolaire du NC Printex 90 (P90, noir de fourneau) a été estimée chez le rat exposé par inhalation (6h/j, 5j/sem, 13 sem) pour différentes concentrations d'exposition : 107 j (1 mg/m³), 329 j (7 mg/m³) et 667 j (50 mg/m³) [16, 17]. La surcharge pulmonaire a été observée dès 7 mg/m³.

■ Translocation

Les études expérimentales ont montré que la taille des particules influence leur probabilité de translocation vers des compartiments extra-pulmonaires tels que les ganglions lymphatiques associés aux poumons, le sang, le foie, la rate, l'encéphale ou les reins [18]. Ainsi, chez le rat la translocation des alvéoles vers la circulation sanguine, le foie, la rate, les reins, le cœur et le cerveau serait comprise entre 0,1-1 %, 24 h après l'inhalation (1h) par voie endotrachéale de nano-agrégats de carbone radio-marqués à l'iridium 192 (¹⁹²Ir) (20-80 nm) [19]. Ce pourcentage pourrait être considéré comme un maximum car ces particules, produites en laboratoire, étaient massivement nanométriques. La translocation des nanomatériaux après instillation intratrachéale, intranasale et aspiration pharyngée est plus élevée que par inhalation et pourrait être la conséquence du débit de dose, la même quantité étant déposée en quelques secondes par instillation et plusieurs jours par inhalation. Selon la revue générale de Kermanizadeh et al. [20], les données actuelles indiquent que l'exposition par inhalation est associée à une translocation faible pour les nanomatériaux pratiquement insolubles comme l'iridium, le noir de carbone, l'or et le polystyrène (0,0001 à 1 % de la dose totale sur 24 h chez la souris).

Chez l'homme, les études d'exposition contrôlées indiquent que la fraction de nanoparticules transloquées serait inférieure à 1 % en masse de la dose délivrée aux poumons [21]. A titre d'exemple, l'étude d'exposition contrôlée chez l'homme [22] : la clairance pulmonaire et la translocation vers la circulation sanguine de particules de carbone de 35 nm radiomarquées au technétium 99 métastable (^{99m}Tc) ont été suivies pendant 24 h chez 15 sujets (neuf en bonne santé et quatre asthmatiques). Aucune différence significative n'a pu être objectivée entre les sujets sains et asthmatiques. La rétention de particules après 24 h était supérieure à 95 % et la translocation inférieure à 1 %.

Les données actuelles montrent qu'après inhalation, la translocation de particules virtuellement insolubles telles que le NC est faible mais pourrait s'avérer significative en cas d'exposition chronique (risque d'accumulation dans certains organes) ou d'inflammation. En effet, les preuves expérimentales disponibles indiquent que la translocation systémique ne se produit pas de manière appréciable à des niveaux d'exposition non inflammatoires [23]. La littérature recense différents effets toxicologiques après translocation pulmonaire des nanoparticules : stress oxydatif, inflammation, cytotoxicité et dysfonctionnement des processus cellulaires et physiologiques.

Mode d'action

Le CIRC [2] a noté que l'exposition prolongée aux particules inhalées à des concentrations suffisamment élevées chez l'animal pouvait entraîner une altération des mécanismes de clairance normale dans la région alvéolaire du poumon, entraînant une accumulation continue de particules, des charges pulmonaires excessives et une inflammation alvéolaire. Cette réponse inflammatoire peut donner lieu à une augmentation de la génération d'espèces réactives d'oxygène, des lésions cellulaires, une prolifération cellulaire, une fibrose, l'induction de mutations et le cancer. Étant donné que nombre de ces étapes se produisent également chez les travailleurs dans des environnements empoussiérés, les données sur le cancer chez les animaux dont la clairance alvéolaire est altérée ont été considérées comme pertinentes pour les humains. En outre, une diminution de la clairance pulmonaire chez les rongeurs exposés à des particules ultrafines se produit à des concentrations de masse beaucoup plus faibles qu'avec des particules fines, ce qui ajoute à la pertinence humaine.

Des rats Fischer 344 ont été exposés par inhalation subchronique (6h/j, 5j/sem, 13sem) à du Printex[®] 90 (1, 7 ou 50 mg/m³ ; 16 nm, surface spécifique 300 m²/g) [24]. Les résultats de cette étude corroborent l'hypothèse de mécanisme concernant les particules ultrafines de faible toxicité selon laquelle les dommages oxydatifs de l'ADN dans les poumons de rat pourraient jouer un rôle dans l'effet tumorigène en raison notamment de leur importante surface spécifique et non de la masse des particules. La cancérogenèse induite chez le rat par les particules nanostructurées de faible toxicité présenterait ainsi un mécanisme en partie comparable à celui identifié pour les particules fines de faible toxicité mais pour une exposition totale plus faible.

Dans l'étude de Gilmour et al. [25] des rats Wistar mâles ont été exposés pendant 7 h par inhalation au NC fin (1,40 mg/m³ ; Huber[®] 990, 260 nm, diamètre médian en nombre (DMN) 268 nm) ou ultra-fin (1,66 mg/m³ ; NC P90, 14 nm, DMN 114 nm). La concentration en nombre des particules du P90 était plus de 10 fois supérieure à celle du Huber[®]. Les données ont été recueillies immédiatement, 16 et 48 h après l'exposition. Le P90 ultrafin a provoqué une augmentation du nombre total de leucocytes dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire (LLBA). Ainsi une exposition unique de 7 heures, qui entraînerait selon les auteurs un dépôt de seulement 3,9 µg dans le poumon profond, était responsable d'une inflammation pulmonaire modeste mais détectable contrairement à une exposition similaire au NC fin. Une leucocytose sanguine a également été détectée chez les rats exposés au P90 suggérant qu'une inflammation locale stimulait la libération de granulocytes par la moelle osseuse.

Par instillation intratrachéale, Chen et al. [26] ont exposé des souris C57BL/6 à 20 µg de NC ultrafin (7-12 nm, agglomérats moyen 190 nm). La très grande surface spécifique (800 m²/g) induisant une forte inflammation confirme l'importance du paramètre surface dans l'évaluation du potentiel inflammatoire des particules nanostructurées. Selon les résultats de cette étude, les macrophages alvéolaires ne seraient pas impliqués dans l'initiation de la réponse inflammatoire alors que les cellules épithéliales alvéolaires de type II (ATII) qui induisaient une forte et précoce expression de cytokines inflammatoires (chémioattractants neutrophiles), pourraient au contraire être le moteur de l'inflammation neutrophile aiguë lors d'une exposition pulmonaire au NC ultrafin.

La charge pulmonaire exprimée en fonction de la surface des particules instillée semble être ainsi un indicateur commun pour le seuil de surcharge susceptible d'être généralisé aux particules de faible toxicité [27].

En résumé, selon Carter et al. [28], le modèle de réponse génotoxique indirecte survient à des niveaux d'exposition générant une inflammation chronique. L'effet résultant est un environnement favorable aux transformations néoplasiques, à la progression de la fibrose et la formation de tumeurs. Aux niveaux inférieurs à ceux générant l'inflammation, aucun risque ne devrait être anticipé selon ce modèle mécanistique.

Toxicité expérimentale

[1]

Chez les rongeurs, les réponses pulmonaires indésirables au NC inhalé sont de type effet-dose et comprennent une inflammation, une lésion des cellules épithéliales pulmonaires et des lésions pulmonaires plus sévères et prolongées chez les rats comparativement aux souris et hamsters. La génotoxicité directe du NC a été évaluée et s'est révélée négative dans la plupart des tests de mutagenicité in vitro ou in vivo. Chez le rat, contrairement aux deux autres espèces de rongeurs, un effet cancérigène est observé qui serait lié au dépassement du seuil de surcharge pulmonaire.

Toxicité aiguë

Les particules de noir de carbone sont faiblement solubles et peu toxiques ; elles provoquent, en exposition aiguë, une inflammation des poumons.

- Sensibilisation
 - Cutanée : le Comité scientifique européen pour la sécurité du consommateur (CSSC) [29] a estimé qu'il était difficile de conclure à partir des tests de sensibilisation cutanée vu la faible probabilité que les particules de NC aient pénétré la peau pour atteindre les cibles cellulaires du système immunitaire. Le potentiel de sensibilisation du NC ne peut donc pas être exclu notamment dans les cas de peau endommagée.
 - Respiratoire : l'administration par instillation intra-trachéale de NC ultrafin (P90) chez la souris sensibilisée à l'OVA n'ont pas aggravé de manière aiguë l'inflammation allergique établie des voies respiratoires [30].

Toxicité subchronique, chronique

La surcharge pulmonaire en particules induit, à terme, une réaction inflammatoire chronique, une prolifération fibroblastique et des dépôts accrus de collagène.

Un NOAEL à 1 mg/m³ pour les rats, souris et hamsters après une exposition de 13 semaines (6h/j, 5j/sem) à du P90 (surface spécifique estimée à 300 m²/g) a été estimé [31] : aucune variation morphologique ou inflammatoire n'était observée. Ce n'était pas le cas des concentrations plus élevées (7 et 50 mg/m³) qui provoquaient des altérations pathologiques du poumon chez les souris et les rats persistantes au bout de la période de récupération soit 11 mois après l'exposition. Ce NOAEL confirmait celui de Driscoll et al. [32] obtenu antérieurement chez le rat avec un NC de fourneaux (Monarch @ 880, 16 nm, 220 m²/g) : l'inhalation (6h/j, 5j/sem, 13sem) suivie d'une période de récupération de 3 et 8 mois à 1,1 mg/m³ en NC n'avait entraîné aucun effet indésirable (inflammation, histologie, mutation, clairance) détectable sur les poumons.

En ce qui concerne la toxicité chronique pour les effets non cancérigènes, Nikula et al. [33] ont exposé des rats des deux sexes durant 24 mois, 16 h/jour, 5 j/sem à du NC ultrafin (Elfex @12 furnace black, 37 nm, 43 m²/g) à 2,5 ou 6,5 mg/m³. Ces auteurs ont observé des réponses morphologiques non néoplasiques dont notamment une inflammation chronique, une fibrose et une métaplasie alvéolaire. Des lésions pulmonaires graves survenaient pour les deux sexes à 2,5 et 6,5 mg/m³.

■ Effets cardiovasculaires :

Chez l'homme et l'animal de laboratoire, les particules inhalées induisent localement une réponse inflammatoire pulmonaire menant à la libération de médiateurs pro-inflammatoires et/ou pro-thrombotiques dans la circulation [34]. En raison de leur taille, certaines nanoparticules pourraient également passer la barrière alvéolo-capillaire puis affecter l'homéostasie et l'intégrité cardiovasculaire en interagissant avec des cellules ou des macromolécules de la circulation sanguine ou d'organes secondaires [18]. Chez la souris, en accord avec des travaux antérieurs, Ganguly et al. [35] ont estimé que les effets cardiovasculaires observés après une inhalation de 4 ou 24h d'un aérosol très massivement nanométrique de NC (0,44 mg/m³ ; 800 m²/g ; décharge d'étincelle) seraient plus la conséquence d'une réponse inflammatoire pulmonaire que d'une translocation des particules. L'exposition de souris par instillation endotrachéale à des nanoparticules de NC conduisait à une accélération de la formation de plaques d'athérome chez des animaux déficients pour l'Apolipoprotéine E [36].

Effets ototoxiques

Effets génotoxiques

Le mécanisme de génotoxicité le plus probable relève de l'attaque oxydative de l'ADN par les espèces réactives de l'oxygène ou de l'azote générées au cours d'une inflammation provoquée par des particules.

Selon le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) [2], les études de génotoxicité primaire (altération génétique, en l'absence d'inflammation) se sont révélées essentiellement négatives dans nombre de tests et le mécanisme le plus probable relève d'une génotoxicité secondaire résultant de l'attaque oxydative de l'ADN par les espèces réactives de l'oxygène ou de l'azote générées au cours d'une inflammation provoquée par des particules.

Il est habituellement considéré que la génotoxicité secondaire implique un seuil dont la valeur est estimée par le niveau d'exposition qui déclenche l'inflammation et surcharge les capacités antioxydantes et de réparation de l'ADN dans les poumons.

A titre d'exemple, l'étude subchronique par inhalation menée par Carter et al. [28] concluait sur l'absence d'augmentation de la fréquence de mutations (test Hprt des cellules du LLBA de rats, de souris et de hamsters exposés à 1 mg/m³ (NOAEL basé sur l'absence d'inflammation pulmonaire) contrairement à l'exposition à 7 mg/m³. Des études ont été aussi réalisées par instillation intratrachéale démontrant des cassures de l'ADN des cellules du LLBA mais à des doses déclenchant un processus inflammatoire [37]. Par ailleurs, du P90 administré par aspiration pharyngée (162 µg/souris) pouvait induire des dommages à l'ADN au niveau hépatique, ces effets ont été associés à la capacité du Printex[®] d'induire des espèces réactives de l'oxygène.

Effets cancérigènes

Le noir de carbone a été classé par le CIRC dans le groupe 2B (l'agent est peut-être cancérigène pour l'homme). Sa cancérigénicité in vivo chez le rat serait expliquée par une génotoxicité secondaire induite par une surcharge pulmonaire : lorsque le seuil de surcharge pulmonaire est dépassé, une inflammation chronique s'installe et les rats développent des tumeurs pulmonaires.

Le CIRC [2] estime que les études de cancérogénicité *in vivo* chez le rat confirment l'hypothèse selon laquelle la génotoxicité secondaire du NC serait basée sur un mécanisme de surcharge conduisant à la génération d'espèces réactives de l'oxygène à partir de cellules inflammatoires infiltrées, à l'oxydation de bases d'ADN, à des cassures de l'ADN, à une peroxydation lipidique, à la sécrétion de médiateurs inflammatoires. Lorsque le seuil de surcharge pulmonaire est dépassé, une inflammation chronique s'installe et les rats développent des tumeurs pulmonaires.

A titre d'exemple, le NC Eftex® 12 (43 m²/g) a été administré chez le rat par inhalation chronique à 0, 2,5 ou 6,5 mg/m³ (16h/j, 5j/sem, 24 mois). Des augmentations significatives de l'incidence des adénomes et adénocarcinomes pulmonaires ont été observées à 2,5 et 6,5 mg/m³ chez les femelles et particulièrement à la plus forte concentration ; aucune augmentation tumorale significative n'a été constatée chez les rats mâles [33]. Les auteurs estimaient une concentration minimale avec effet (LOAEC) chez les rats des deux sexes à 2,5 mg/m³ basée sur les données d'histopathologie. Il est très vraisemblable qu'à la concentration 6,5 mg/m³, les rats aient été en surcharge pulmonaire : le CIRC [2] considérerait qu'une exposition à 7,1 mg/m³ pendant seulement 13 semaines induisait une altération de la clairance pulmonaire.

La cancérogénicité pulmonaire du NC a été testée chez le rat et la souris, par inhalation et par voie intratrachéale. Le CSSC [29] et le CIRC [2] estiment que le NC peut provoquer des tumeurs malignes chez les rats après une exposition par inhalation ou instillations intratrachéales. Le CSSC note que les études par instillation sont souvent positives du fait de forts dosages administrés aux animaux et ne peuvent pas être utilisées pour la caractérisation quantitative des risques liés à l'exposition humaine par inhalation ; cependant ces études fournissent des informations sur la capacité des nanoparticules de NC à induire des tumeurs. Les données issues des études de cancérogénicité chez l'animal ne permettent pas de préciser une concentration seuil sans effet néfaste observable (NOAEC).

Effets sur la reproduction

[38]

L'exposition maternelle au noir de carbone peut potentiellement affecter le développement du fœtus, aussi bien directement qu'indirectement.

D'après les résultats des études expérimentales sur les nanoparticules (NP) insolubles, la translocation des NP déposées dans les poumons vers la circulation systémique est faible (< 1 % pour le NC) et la majorité des NP transférées s'accumulent dans des organes cibles secondaires tels que le foie, la rate et le placenta. Des études montrent que la translocation des NP insolubles à travers le placenta est très faible (0,005 à 0,018 %), d'où un transfert des particules très limité vers le fœtus [39]. Ainsi, l'exposition maternelle au NC peut potentiellement affecter le développement du fœtus, aussi bien directement qu'indirectement. La fertilité chez les femelles n'a été abordée dans aucune étude [29].

La revue générale d'Ema et al. [38] fait état d'une atteinte de la spermatogénèse chez des souris adultes après instillation intratrachéale de P90 et Flammruss® 101. Cette même publication rapporte, également dans cette espèce, des effets sur le développement de la descendance touchant plusieurs organes ou fonctions dont le système immunitaire, le cerveau, le testicule et le rein. Des effets génotoxiques et sur le comportement sont notamment rapportés. L'exposition maternelle aux particules peut avoir des effets sur les lignées germinales des générations suivantes, avec une sensibilité différente selon qu'il s'agit de mâles ou de femelles. En particulier, dans plusieurs études réalisées par instillation intratrachéale chez des souris gestantes, les petits mâles présentaient une diminution de la production journalière de sperme et des modifications histopathologiques testiculaires (vacuolisation des tubes séminifères et diminution de l'adhérence cellulaire de l'épithélium séminifère). Pour certains de ces travaux, des informations insuffisantes étaient fournies sur la toxicité maternelle or celle-ci est classiquement susceptible de provoquer des effets sur la descendance.

Ces résultats n'ont cependant pas été confirmés par Skovmand et al. [39, 40]. La publication de 2018 (instillation intratrachéale avec du P90 ou du Flammruss® 101 (1x100 µg/sem, 7 semaines consécutives) montre qu'en dépit d'une réponse inflammatoire pulmonaire prolongée, cette exposition n'a pas affecté la production quotidienne de sperme ni la concentration de testostérone chez les souris mâles adultes exposées. La publication de 2019, n'a pas objectivé l'apparition des effets transgénérationnels de la 1^{ère} à la 4^e génération (F1 à F4) sur la fonction de reproduction des mâles, provenant de souris femelles (F0) exposées par inhalation corps entier à 4,6 et 37 mg/m³ de P90, 45 min/jour entre les 4^e et 18^e jours de la gestation. Aucune inflammation pulmonaire ni réponse aiguë en termes d'afflux de neutrophiles n'a été constatée chez les mères ni aucun changement significatif dans aucune des quatre générations de la lignée germinale mâle ou dans la 2^e génération provenant de la lignée germinale femelle. Bien que les résultats obtenus par inhalation soient rassurants, il serait prématuré de conclure, en termes de transposition à l'homme, que l'exposition aux particules de carbone ne présente aucun risque pour la reproduction masculine.

Dans l'étude de Umezawa et al. [41], des souris femelles ont été exposées par inhalation à un aérosol de P90 (14 nm, 182 à 338 m²/g), 45 min/jour à 0, 4,6 ou 37 mg/m³ de P90 du 4^e au 18^e jour de gestation. Chez les mâles de 6 semaines, a été constatée une altération dose-dépendante des macrophages périvasculaires cérébraux et des astrocytes. Lors du test en champ libre (open field), le comportement a été modifié à l'âge de 90 jours ; les auteurs remarquent que certains des effets observés présentent des similitudes frappantes avec ceux décrits dans des modèles murins de troubles du développement neurologique. L'absence de mesure pendant l'exposition ou immédiatement à la fin des expositions n'exclut pas une inflammation pulmonaire maternelle lors de la gestation contribuant aux effets constatés chez leur descendance.

Toxicité sur l'Homme

Des symptômes respiratoires et une altération de la fonction pulmonaire, associés à une augmentation des marqueurs circulants de l'inflammation ont été mis en évidence dans les études épidémiologiques. Dans les études les plus anciennes où les travailleurs étaient exposés aux niveaux les plus importants, des tableaux de pneumoconioses ont été observés. Les données épidémiologiques, analysées dans leur ensemble, ne sont pas suffisamment probantes pour conclure à la cancérogénicité du noir de carbone inhalé chez l'homme. Des modifications réversibles des paramètres de l'inflammation pulmonaire et systémique, ainsi que de certains paramètres cardiovasculaires ont été observées à faible dose dans le cadre d'expositions contrôlées de courte durée.

Toxicité aiguë

Les poussières de noir de carbone peuvent causer une irritation mécanique des yeux et des voies respiratoires.

Il a été observé des pigmentations de la conjonctive palpébrale après des applications régulières, pendant au moins deux ans, de produits cosmétiques oculaires à base de noirs de carbone (eye-liner et mascara).

Aucun cas de sensibilisation cutanée ou respiratoire n'a été décrit chez l'homme.

Toxicité chronique

Les données d'exposition au noir de carbone rapportées dans les études épidémiologiques sont très variables tant du point de vue qualitatif que quantitatif. Les niveaux d'expositions ont notamment considérablement diminué au fil du temps, pouvant être sensiblement différents en fonction des secteurs et des périodes d'exposition. Les principaux symptômes respiratoires rapportés sont une toux et des expectorations chroniques, une respiration sifflante et un essoufflement, parfois associés à une altération de la fonction pulmonaire caractérisée par une obstruction bronchique ou un syndrome restrictif, ainsi qu'à une augmentation des taux sériques de cytokines pro-inflammatoires et d'autres marqueurs précoces de toxicité pulmonaire. Dans les études les plus anciennes où les travailleurs étaient exposés aux niveaux les plus importants, des tableaux de pneumoconioses ont été observés. Les études relatives aux particules de carbone ultrafin en conditions

d'exposition contrôlée de courte durée chez des volontaires sains, asthmatiques ou diabétiques, mettent en évidence, à faibles doses, une légère altération temporaire et réversible de la fonction pulmonaire, ainsi que des modifications réversibles de marqueurs de l'inflammation pulmonaire et systémique et de certains paramètres cardiovasculaires. Néanmoins, il n'y a pas de relation dose-effet claire et il est difficile de savoir si les phénomènes observés sont à caractère adaptatif et transitoire ou représentent un effet qui en devenant chronique serait susceptible d'entraîner des états morbides.

Des études réalisées dans cette industrie aux États-Unis et en Europe occidentale après la fin des années 1970 ont montré que l'exposition moyenne géométrique personnelle à la poussière inhalable était inférieure à 5 mg/m³. Vers le milieu des années 90, les niveaux géométriques moyens de poussières inhalables et respirables étaient respectivement inférieurs à 2 mg/m³ et 0,5 mg/m³. L'exposition dans les industries utilisatrices est difficile à évaluer en raison du manque de données et de l'exposition concomitante à de nombreuses autres particules, mais les niveaux d'exposition sont supposés être plus faibles, à l'exception peut-être des travailleurs qui manipulaient du NC. L'exposition au NC ne se produit pas lors de l'utilisation de produits dans lesquels le NC est lié à d'autres matériaux, tels que le caoutchouc, les encres d'imprimerie ou les peintures.

Parmi les effets respiratoires non cancérogènes chez les travailleurs expertisés par le CIRC [2] figurent la toux, la production d'expectorations, la bronchite, les opacités radiographiques thoraciques (par exemple, la pneumoconiose) et la diminution de la fonction pulmonaire. Les asthmatiques présentaient un dépôt total plus élevé de particules de carbone ultrafines dans les voies respiratoires par rapport aux individus en bonne santé. La quantité de NC déposée peut également augmenter avec l'augmentation du volume minute, par exemple chez les personnes qui font de l'exercice ou lors de lourdes charges de travail. Des charges pulmonaires massives et une diminution de la clairance pulmonaire ont été observées chez les mineurs.

Plus récemment, l'étude chinoise de Zhang et al. [42] a été réalisée chez 81 travailleurs employés depuis au moins 1 an (en moyenne 12,5 ans) dans un atelier de conditionnement de NC, afin d'évaluer les effets du NC ultrafin (taille des particules unitaires comprise entre 30 et 50 nm ; 50,8 % des particules inférieures à 523 nm et 96,7 % inférieures à 1 µm) sur la fonction pulmonaire, comparativement à un groupe de 104 travailleurs non exposés, issus d'une autre entreprise de la ville. Chez les sujets exposés, le niveau d'exposition moyen évalué en fraction inhalable à l'aide de prélèvements individuels chez 15 volontaires était de 14,9 mg/m³. Tous les sujets du groupe exposé présentaient une toux et/ou une expectoration chronique sans anomalie particulière sur les radiographies de thorax standards. Après ajustement sur l'âge, l'index de masse corporelle, le statut tabagique et la consommation de boissons alcoolisées, une altération significative de différents paramètres respiratoires, en faveur d'une obstruction bronchique, a été mise en évidence chez les travailleurs exposés au NC, comparativement aux sujets du groupe témoin. Ces altérations fonctionnelles étaient associées à des modifications des taux sériques de diverses cytokines pro-inflammatoires (IL-1β, IL-6, IL-8, MIP-1β, TNF-α).

L'actualisation de cette étude par Yang et al. [2019] et son extension à 99 travailleurs exposés (médiane 9 ans) et 115 non exposés a permis de mettre en évidence, après ajustement sur l'âge, l'index de masse corporelle, le statut tabagique et la consommation de boissons alcoolisées, une altération significative de différents paramètres fonctionnels respiratoires, en faveur d'une obstruction des petites voies aériennes, chez les travailleurs exposés au NC comparativement aux sujets du groupe témoin [43]. Ces altérations fonctionnelles étaient associées à des modifications des taux sériques de 2 biomarqueurs précoces de toxicité pulmonaire : une diminution des taux de protéine CC16 et une augmentation des taux de protéine SP-A.

Une étude transversale iranienne a été réalisée chez 72 travailleurs exposés ou ayant été exposés au NC dans une entreprise fabriquant des pneus et des chambres à air, et 69 employés de bureau en bonne santé, non exposés et sélectionnés au hasard [44]. Les niveaux d'exposition aux poussières de NC inhalables et respirables ont été estimés à 6,2 ± 1,75 mg/m³ et 2,3 ± 0,29 mg/m³ respectivement (moyenne ± écart-type). Les symptômes respiratoires tels que toux régulière, expectorations, respiration sifflante et essoufflement étaient significativement plus fréquents chez les travailleurs exposés. En outre, des diminutions significatives de certains paramètres de la fonction pulmonaire, évocatrices d'un trouble ventilatoire restrictif, étaient observées entre le début et la fin du poste de travail chez les travailleurs exposés.

Une méta-analyse publiée en 2016, portant sur 3 cohortes de travailleurs exposés au NC dans le secteur de la production aux États-Unis, au Royaume-Uni et en Allemagne s'est intéressée à la mortalité cardiovasculaire. Aucun excès de risque statistiquement significatif de mortalité n'a été mis en évidence pour les 3 causes de décès considérées (maladies cardiaques, cardiopathies ischémiques, infarctus du myocarde) [45].

Une étude épidémiologique transversale réalisée en Chine chez 106 employés travaillant sur une chaîne de conditionnement d'une usine de production de NC (particules unitaires de 30 à 50 nm de diamètre associées à des agglomérats de 200 à 400 nm), et 112 sujets témoins non exposés appariés sur le sexe, l'âge et le statut tabagique. L'évaluation de l'exposition était réalisée à l'aide de prélèvements individuels sur les travailleurs. Chez les travailleurs employés sur la chaîne de conditionnement, les niveaux d'exposition aux PM_{2,5}, carbone total et carbone élémentaire étaient respectivement de 800, 696 et 657 µg/m³ (versus 71, 42 et 4 µg/m³ respectivement chez les témoins). Après ajustement sur le tabagisme, une augmentation statistiquement significative du taux d'éosinophiles circulants a été mise en évidence chez les sujets exposés comparativement aux sujets du groupe témoin [46].

Etudes sur les particules ultrafines de noir de carbone en conditions expérimentales :

- Plusieurs études ont été réalisées aux États-Unis par différentes équipes, consistant à évaluer les effets potentiels de l'inhalation de faibles doses de particules de carbone ultrafin chez des sujets sains, asthmatiques ou diabétiques.
 - Une série de 4 études randomisées en double aveugle a été réalisée par une même équipe, afin d'évaluer l'effet d'un aérosol de particules de carbone ultrafin sur la fonction et l'inflammation pulmonaires [47]. Chaque sujet, sain ou légèrement asthmatique, a été exposé à de l'air filtré et à un aérosol de carbone ultrafin (diamètre médian en nombre = 23 - 28 nm) pendant 2 heures avec 2 à 3 semaines de repos entre deux séances d'exposition. Les sujets sains ont été exposés à 10, 25 et 50 µg/m³ et les asthmatiques à 10 µg/m³. Aucune différence n'a été montrée chez les sujets sains ou asthmatiques exposés à 10 ou 25 µg/m³ pour les paramètres de la fonction pulmonaire ou d'inflammation des voies respiratoires. En revanche, les auteurs ont observé, 21 heures après l'exposition de sujets sains à la plus haute concentration de 50 µg/m³, une réduction du débit expiratoire maximal médian (témoin d'une légère résistance des petites voies aériennes) et de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone. Ces réductions étaient temporaires et réversibles, puisqu'elles n'étaient plus observées lors des tests effectués 45 heures après l'exposition.
 - Une autre étude en conditions d'exposition contrôlée a été réalisée chez des volontaires sains et des sujets asthmatiques afin d'évaluer l'impact de l'inhalation de particules ultrafines de carbone élémentaire en termes d'inflammations pulmonaire et systémique [Frampton et al., 2004]. Le protocole de l'étude consistait à exposer 12 volontaires sains au repos à de l'air ou à 10 µg/m³ de particules ultrafines de carbone, 12 volontaires sains pendant un exercice physique à de l'air ou à 10 et 25 µg/m³ de particules ultrafines de carbone, et enfin 16 volontaires asthmatiques pendant un exercice physique à de l'air ou à 10 µg/m³ de particules ultrafines de carbone. La durée de chaque exposition était de 2 heures, et l'intervalle entre chaque exposition de 2 à 3 semaines. Aucun effet significatif n'a été observé au repos chez les sujets sains. À l'effort, chez les sujets sains ayant inhalé 25 µg/m³ de particules ultrafines de carbone, une baisse du taux de monocytes et une activation des lymphocytes T, une réduction dose-dépendante de l'expression de la molécule d'adhésion ICAM-1 sur les monocytes, ainsi qu'une réduction transitoire du tonus parasympathique et des troubles de la repolarisation à l'ECG étaient constatés. Chez les sujets asthmatiques, l'inhalation de 10 µg/m³ de particules ultrafines de carbone était associée à une baisse des taux sanguins d'éosinophiles et de lymphocytes T CD4⁺, à une réduction de l'expression du cluster de différenciation CD11b sur les monocytes et les éosinophiles, à une baisse de l'expression de la molécule d'adhésion ICAM-1 sur les polynucléaires neutrophiles, ainsi qu'à une atteinte de la variabilité de la repolarisation à l'ECG. Aucun effet significatif n'était constaté en termes de symptomatologie, de fonction pulmonaire, de marqueurs d'inflammation des voies aériennes, et de marqueurs solubles d'inflammation systémique et de coagulation.

- Une étude complémentaire a été réalisée par la même équipe selon un protocole comparable, à l'exception du fait qu'un groupe supplémentaire avait été ajouté comprenant 16 sujets exposés lors d'un exercice intermittent à de l'air ou à 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de particules ultrafines de carbone, afin d'évaluer l'impact de l'exposition aux particules ultrafines de carbone sur l'expression des molécules d'adhésion à la surface des leucocytes circulants [48]. Chez les sujets sains exposés à l'effort, une réduction de l'expression des molécules d'adhésion CD54 et CD18 était mise en évidence sur les monocytes ainsi que des molécules CD18 et CD49d sur les granulocytes. Il y avait également une réduction dose-dépendante des taux de monocytes, basophiles et éosinophiles, ainsi qu'une augmentation de l'expression du marqueur d'activation lymphocytaire CD25. Chez les asthmatiques, une réduction de l'expression des marqueurs CD11b sur les monocytes et les éosinophiles et CD54 sur les granulocytes était constatée, ainsi que des taux circulants de lymphocytes T CD4⁺, de basophiles et d'éosinophiles. Au total, l'inhalation de faibles doses de particules ultrafines de carbone modifie la distribution des leucocytes périphériques et altère l'expression des molécules d'adhésion.
- Deux groupes de 12 volontaires sains et non-fumeurs (18 à 40 ans) ont été exposés à des particules ultrafines de carbone élémentaire (diamètre moyen de 25 nm) pendant 2 heures, au repos (12 sujets) ou à l'effort (12 sujets), afin de déterminer si l'exposition entraînait des modifications électrocardiographiques en particulier en termes de variabilité du rythme cardiaque et de repolarisation. Aucun effet cardiaque significatif n'a été observé aux doses testées (10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ au repos ; 10 et 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ à l'effort), bien que pour certains sujets il ait été observé une tendance à l'augmentation du tonus du système nerveux autonome parasympathique et des troubles de la repolarisation ventriculaire infra-cliniques [49].
- Dix-neuf sujets atteints de diabète de type 2, non-fumeurs, ont été exposés pendant 2 heures, au repos, à de l'air et à une dose unique de 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de particules ultrafines (diamètre moyen de 32 nm) de carbone élémentaire, afin d'évaluer les éventuels effets sur l'activation plaquettaire et sur l'endothélium vasculaire. L'exposition aux particules de carbone ultrafin était associée, 3,5 heures après la fin de l'exposition, à une élévation transitoire de l'expression du ligand CD40 sur les plaquettes et du nombre de conjugués leucocyte/plaquette et à une diminution du taux de ligand CD40 soluble. Une augmentation du taux plasmatique de facteur Willbrand était également observée immédiatement après cessation de l'exposition [50]. Un ECG était également enregistré afin de déterminer si cette exposition avait un effet sur la fréquence et la variabilité du rythme cardiaque. L'exposition aux particules ultrafines de carbone était associée à une réduction significative de la variabilité du rythme cardiaque. A distance de l'exposition (21 à 45 heures post-exposition), la fréquence cardiaque était légèrement mais significativement plus élevée dans le cas de l'inhalation des particules ultrafines de carbone par rapport à l'inhalation d'air [51].

Effets génotoxiques

Il n'existe aucune donnée humaine publiée à la date d'édition de la fiche toxicologique.

Effets cancérogènes

Dans sa dernière évaluation datant de 2010, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé le noir de carbone (NC) dans le groupe 2B des cancérogènes possibles chez l'homme en raison de preuves suffisantes de cancérogénicité chez l'animal, mais inadéquates chez l'homme.

Des excès de risque de cancer du poumon ont été observés dans 2 des 3 études de cohortes réalisées dans le secteur de la production de NC, sans toutefois qu'il soit identifié de corrélation claire avec les niveaux d'exposition au NC ou la durée de l'emploi. Une méta-régression récente sur les 3 études de cohortes dans le secteur de la production du NC est en défaveur d'un lien causal entre l'exposition au NC et la survenue de cancers du poumon. Des résultats isolés ont par ailleurs indiqué des risques excédentaires de cancers de la vessie, des reins, de l'estomac et de l'œsophage, mais ces données sont insuffisantes pour évaluer la cancérogénicité chez l'homme.

Au total, les données épidémiologiques, analysées dans leur ensemble, ne sont pas suffisamment probantes pour conclure à la cancérogénicité du noir de carbone inhalé chez l'homme.

Chez l'homme, les données les plus informatives sont celles qui sont issues des études de cohortes réalisées dans le secteur de la production de noir de carbone en Allemagne, au Royaume-Uni et aux États-Unis. Les deux études menées en Allemagne et au Royaume-Uni ont révélé un risque excédentaire par rapport aux références externes. La confusion causée par le tabagisme ne pouvait être exclue, même s'il était peu probable qu'elle explique tout le risque excédentaire. Cependant, dans les deux cohortes, les analyses internes par niveau d'exposition au NC ont donné des résultats équivoques mais principalement nuls. L'étude sur les travailleurs du NC aux États-Unis n'a suggéré aucune surmortalité, mais n'a pas évalué le risque en fonction du niveau d'exposition. Dans les études évaluant les risques de cancer du poumon parmi les industries utilisatrices, l'étude la plus informative sur les travailleurs allemands de l'industrie du caoutchouc a montré des signes d'excès de risque qui ont disparu avec l'ajustement sur l'amiante et le talc dans l'analyse. Parmi les études restantes, deux autres ont montré des excès non significatifs (cohorte de formaldéhyde aux États-Unis et étude cas-témoins basée sur une communauté canadienne) et une ne présentait aucun risque excessif de cancer du poumon lié à la manipulation du NC (dockers italiens). Pour les cancers de la vessie, des reins, de l'estomac et de l'œsophage, des résultats isolés indiquent des risques excédentaires, mais ils ne sont pas suffisants pour appuyer une évaluation de la cancérogénicité chez l'homme. Il n'existe aucune preuve d'un effet du NC sur d'autres cancers. En conclusion, deux des trois études sur les travailleurs de la production de NC ont observé un excès de risque de cancer du poumon et d'autres études ont fourni des preuves mitigées d'un risque accru de cancer du poumon et d'autres cancers. Les quelques études ayant évalué une relation dose-réponse, y compris les deux études ayant observé des risques excessifs par rapport à la population générale, ont fourni des preuves faibles ou peu concluantes. Globalement, le CIRC [2] a considéré que les résultats épidémiologiques étaient incohérents et ne permettaient pas de déterminer de manière suffisante si le NC était cancérogène chez l'homme.

Plusieurs autres études sur la cancérogénicité du noir de carbone ont été publiées postérieurement au rapport du CIRC [2]. Une nouvelle analyse statistique des données issues des études cas-témoins québécoises réalisées dans la population de Montréal, portant uniquement sur le risque de cancer du poumon, ne retrouve pas d'excès de risque statistiquement significatif de cancer du poumon en relation avec les expositions au NC [Ramanakumar et al., 2008]. Une méta-analyse des études de mortalité réalisées dans le secteur de la production du NC en Allemagne, au Royaume-Uni et aux États-Unis n'a pas mis en évidence d'excès de risque significatif de cancers des appareils respiratoire et urinaire en lien avec les expositions au NC [53].

L'étude de mortalité américaine réalisée initialement sur une cohorte de 5011 travailleurs employés dans 18 usines de production de NC [54] a été actualisée avec un suivi jusqu'en 2011, ce qui a conduit à une cohorte globale de 6634 sujets. Une estimation de l'exposition individuelle cumulée a été réalisée à partir d'une matrice emploi-exposition. La relation entre l'exposition cumulée au NC (fraction inhalable) et la survenue d'un cancer du poumon a été analysée. Aucune surmortalité par cancer du poumon ou par maladie respiratoire non maligne n'a été mise en évidence. Par ailleurs, les auteurs considèrent les résultats en accord avec ceux des études réalisées au Royaume-Uni et en Allemagne, qui ne montraient aucun profil cohérent d'augmentation du risque de cancer du poumon par rapport aux estimations de l'exposition au NC, ou à la durée de l'emploi. Les estimations des risques relatifs (RR) par rapport à une population de référence (<20 mg.an/m³) étaient les suivants RR=1 [IC 95 % : 0,6-1,6] pour 20-50 mg.an/m³, RR=1,3 [IC 95 % : 0,8-2,1] pour 50-100 mg.an/m³, et RR=1,4 [IC 95 % : 0,9-2,1] pour 100 mg.an/m³ ou plus. Les auteurs concluent que les niveaux d'exposition (10 à 50 mg/m³) qui prévalaient dans l'industrie du NC aux États-Unis dans les années 1970-1990 ne sont pas associés au risque de cancer du poumon [55].

Pour pallier le manque d'évaluation quantitative des trois études sur les cohortes des salariés de l'industrie de production du NC, et surtout pour élargir la plage des niveaux d'exposition, Yong et al. [56] ont fait une méta-régression. Ils notent une augmentation du RR de 1,03 [IC 95 % : 0,96 - 1,10], non statistiquement significative, pour une augmentation de l'exposition de 10 mg.an/m³. Les analyses de sensibilité, incluant entre autres la prise en compte d'une latence de 20 ans avant l'apparition du cancer du poumon, ne modifient pas les estimations. Les auteurs concluent qu'un lien causal entre exposition au NC et cancer du poumon n'est pas confirmé par les observations sur les salariés des trois grandes cohortes (plus de 9000 personnes sur plusieurs dizaines d'années).

Une méta-analyse publiée en 2016, portant sur 3 cohortes de travailleurs exposés au NC dans le secteur de la production aux États-Unis, au Royaume-Uni et en Allemagne s'est intéressée à la mortalité cardiovasculaire. Aucun excès de risque statistiquement significatif de mortalité n'a été mis en évidence pour les 3 causes de décès considérées (maladies cardiaques, cardiopathies ischémiques, infarctus du myocarde) [45].

Une étude épidémiologique transversale réalisée en Chine chez 106 employés travaillant sur une chaîne de conditionnement d'une usine de production de NC (particules unitaires de 30 à 50 nm de diamètre associées à des agglomérats de 200 à 400 nm), et 112 sujets témoins non exposés appariés sur le sexe, l'âge et le statut tabagique. L'évaluation de l'exposition était réalisée à l'aide de prélèvements individuels sur les travailleurs. Chez les travailleurs employés sur la chaîne de conditionnement, les niveaux d'exposition aux PM_{2,5}, carbone total et carbone élémentaire étaient respectivement de 800, 696 et 657 µg/m³ (versus 71, 42 et 4 µg/m³ respectivement chez les témoins). Après ajustement sur le tabagisme, une augmentation statistiquement significative du taux d'éosinophiles circulants a été mise en évidence chez les sujets exposés comparativement aux sujets du groupe témoin [46].

Effets sur la reproduction

Il n'existe aucune donnée humaine publiée.

Cohérence des réponses biologiques chez l'homme et l'animal

Les études épidémiologiques chez les travailleurs américains du noir de carbone n'ont montré aucun excès de cancer du poumon. Les études chez l'animal sont contrastées : positives chez le rat, négatives chez la souris ou le hamster. Plusieurs études expérimentales par inhalation ont montré que le NC induisait des tumeurs pulmonaires chez le rat lorsqu'il est administré à des doses entraînant une surcharge pulmonaire en particules, ainsi qu'une inflammation chronique et une hyperplasie épithéliale. Bien que le mécanisme de cancérogenèse chez le rat ne soit pas en totalité transposable à l'homme du fait de différences en termes de toxicocinétique et de sensibilité à l'induction d'une réponse inflammatoire pulmonaire, ce résultat positif a conduit le CIRC [2] à ne pouvoir exclure chez l'homme le risque des conséquences résultant d'une surcharge pulmonaire et à classer le NC comme potentiellement cancérogène pour l'homme (Groupe 2B) : cette évaluation reposait sur des preuves insuffisantes chez l'homme et suffisantes chez l'animal de laboratoire.

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : Septembre 2020

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

Prévention des incendies et des explosions

- Articles R. 4227-1 à R. 4227-41 du Code du travail.
- Articles R. 4227-42 à R. 4227-57 du Code du travail.
- Articles R. 557-1-1 à R. 557-5-5 et R. 557-7-1 à R. 557-7-9 du Code de l'environnement (produits et équipements à risques).

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Circulaire du 13 mai 1987 modifiant la circulaire du ministère du Travail du 19 juillet 1982 (non parues au JO).

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

Classification et étiquetage

a) **substance** noir de carbone :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. Le noir de carbone n'est pas inscrit à l'annexe VI du règlement CLP et ne possède pas d'étiquetages officiels harmonisés au niveau de l'Union européenne.

Cependant, certains fournisseurs proposent l'auto-classification suivante :

- Cancérogénicité, catégorie 2 (par inhalation) ; H351

Pour plus d'informations, se reporter au site de l'ECHA (<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/cl-inventory-database>).

b) des **mélanges** contenant du noir de carbone :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié.

Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

Les mesures de prévention à mettre en œuvre comprennent des mesures de protection collective (dispositifs de confinement, systèmes de captage, ventilation des locaux), complétées si nécessaire par le port d'équipements de protection individuelle (appareil de protection respiratoire filtrant anti-aérosols, vêtements de protection contre le risque chimique), notamment lorsque le principe de double barrière entre les nanoparticules et l'opérateur n'est pas assuré. Une information et une formation des opérateurs doivent accompagner ces mesures.

Au point de vue technique

- **Manipulation** : mettre le matériel, notamment le matériel électrique, y compris l'éclairage, en conformité avec la réglementation en vigueur. Prendre toutes dispositions pour éviter l'accumulation d'électricité statique.
- **Les moyens de protection collective** : les dispositifs de confinement, les systèmes de captage inducteurs et la ventilation des locaux (barrières de pression). Les dispositifs de ventilation comprendront un étage de filtration à très haute efficacité (filtre H14, selon NF EN 1822-1) situé au plus proche de la source pour éviter la contamination des équipements.

Plusieurs résultats de la littérature montrent que **les enceintes de confinement et les dispositifs de captage** ont une efficacité similaire lorsqu'ils sont utilisés pour maîtriser les émissions de gaz ou d'aérosols nanométriques [58]. Des équipements permettant de confiner les procédés de production ou de manipulation des poudres nanométriques (sorbonnes, Poste de Sécurité Cytotoxique, enceintes ventilées en dépression...) seront utilisées de préférence ; ceux-ci sont particulièrement bien adaptés aux installations de type laboratoire (de dimensions réduites). Pour les procédés industriels, des dispositifs de captage inducteur (anneaux aspirants pour le remplissage de sacs ou containers, dossierers aspirants, cabines ouvertes...) pourront aussi être utilisés ; certains dispositifs décrits dans le guide de ventilation "Emploi de matériaux pulvérulents" [59] sont transposables au cas des nanoparticules. Le degré de confinement des procédés devra être adapté à l'intensité des sources générées par la fabrication ou la manipulation de NC ainsi qu'aux valeurs limites retenues pour l'évaluation des risques [60, 61, 62].

Dans le cas des nanoparticules, il est recommandé d'adopter le principe d'une double barrière de protection entre les nanoparticules et l'opérateur, la première barrière devant être placée au plus près de la source potentielle d'émission. La barrière peut être matérielle (conteneur, boîte à gants, réacteur fermé) ou immatérielle (confinement dynamique réalisé par une enceinte ventilée ou un captage inducteur) [63].

- **Equipements de protection individuelle** :
 - **choix de l'Appareil de Protection Respiratoire (APR)** : lorsque la double barrière de confinement n'est pas assurée, le port de protections individuelles peut s'avérer indispensable (par exemple lors des opérations de maintenance et de nettoyage). Il est recommandé de porter un appareil de protection respiratoire filtrant anti-aérosols (filtre de classe 3) à ventilation libre ou assistée en fonction de l'exposition attendue (concentration en nanoparticules, durée, etc.).
 - **vêtements de protection contre le risque chimique de type 5 et des gants** [63].
- **Stocker le noir de carbone** dans des locaux bien ventilés, à l'abri de toute source de chaleur ou d'ignition (flammes, étincelles...) et à l'écart des produits incompatibles (oxydants forts...). Le sol des locaux sera incombustible, imperméable et formera une cuvette de rétention afin qu'en cas de déversement accidentel, le produit ne puisse se répandre au-dehors.

Au point de vue médical

A ce jour, il n'existe pas de recommandation française en matière de suivi de l'état de santé des personnes exposées ou ayant été exposées professionnellement au noir de carbone. L'exposition au noir de carbone n'entre pas dans la liste des postes à risque relevant d'un suivi individuel renforcé (SIR) (liste définie à l'article R. 4624-23 alinéa I du Code du Travail). Les modalités du suivi de l'état de santé sont déterminées par le médecin du travail en fonction des résultats de l'évaluation des risques et de l'état de santé du salarié. Certaines études suggèrent un retentissement possible de l'exposition au noir de carbone sur la fonction respiratoire et le système cardiovasculaire.

- **Lors des visites initiale et périodiques** :
 - **Examen clinique et anamnèse** : Rechercher particulièrement des antécédents ou signes fonctionnels respiratoires (asthme, BPCO, dyspnée, toux, expectorations, hémoptysie...), un tabagisme (le cas échéant, inciter le sevrage), une co-exposition à des cancérogènes broncho-pulmonaires (ex : amiante), ainsi que des antécédents ou signes fonctionnels de maladie cardiovasculaire (cardiopathie ischémique ou rythmique, palpitations...)
 - **Examens complémentaires** : L'examen clinique initial peut être complété par une radiographie pulmonaire, des épreuves fonctionnelles respiratoires avec courbe débit-volume, et un ECG qui serviront d'examen de référence. La fréquence des examens médicaux périodiques et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique, de l'appréciation de l'importance de l'exposition au noir de carbone et de la présence de co-expositions.

Conduites à tenir en cas d'urgence

- **En cas de projection oculaire**, laver immédiatement et abondamment à l'eau, les paupières bien écartées, pendant 10 à 15 minutes afin d'éliminer toutes les poussières. Si une irritation oculaire apparaît, une consultation ophtalmologique sera nécessaire.
- **En cas d'inhalation massive de poussières**, évacuer la victime de la zone polluée. En cas de gêne respiratoire, la transférer en milieu hospitalier pour surveillance et traitement symptomatique.

Bibliographie

- 1 | S. Binet, E. et al - Noir de carbone nanostructuré : vers une valeur limite d'exposition professionnelle. Grand angle. *Réf Santé Trav.* 2019 (www.rst-sante-travail.fr/).
- 2 | Guide de l'utilisateur du noir de carbone, Information sur la santé, la sécurité et l'environnement (AINC), 2016. (<http://www.carbon-black.org/images/docs/2016-ICBA-Carbon-Black-Users-Guide-French.pdf>).
- 3 | Carbon black, titanium dioxide and talc. In : IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2010, vol. 93 (<https://monographs.iarc.fr/>).
- 4 | Carbon black. In : ICSC n°0471, Avril 2017 (<http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics0471.htm>).
- 5 | Aérosols en fraction inhalable M-264. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2016 (www.inrs.fr/metropol/).
- 6 | Aérosols en fraction inhalable M-274. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2016 (www.inrs.fr/metropol/).
- 7 | Carbon Black. Method 5100. In : NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), 5th edition. NIOSH, 2015 (www.cdc.gov/niosh/nmam).
- 8 | Prélèvement des aérosols par cassette fermée. Guide méthodologique. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2015 (www.inrs.fr/metropol/).
- 9 | Particules émises par des moteurs diesel M-341, In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2016 (www.inrs.fr/metropol/).
- 10 | Aérosols en fraction alvéolaire M-278. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2016 (www.inrs.fr/metropol/).
- 11 | Prélèvement des aérosols par cyclone. Guide méthodologique. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2019 (www.inrs.fr/metropol/).
- 12 | ICRP - Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection. International Commission on Radiological Protection (ICRP Publication 66), Edinburgh, 1994.
- 13 | EPA - Methods for derivation of inhalation reference concentrations and application of inhalation dosimetry. EPA/600/8-90/066F, 1994, 389p. (https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-11/documents/rfc_methodology.pdf)
- 14 | Kreyling WG, M Semmler-Behnke, S Takenaka, Moller W - Differences in the biokinetics of inhaled nano- versus micrometer-sized particles. *Acc Chem Res* 2013 ; 46:714-22.
- 15 | Morrow PE - Possible mechanisms to explain dust overloading of the lungs. *Fund Appl Toxicol.* 1988 ; 10 : 369-384.
- 16 | Pauluhn J. Subchronic 13-week inhalation exposure of rats to multiwalled carbon nanotubes : toxic effects are determined by density of agglomerate structures, not fibrillar structures. *Toxicol Sci.* 2010 Jan ; 113(1) : 226-42.
- 17 | Pauluhn J. Poorly soluble particulates : searching for a unifying denominator of nanoparticles and fine particles for DNEL estimation. *Toxicology* 2011 ; 279 : 176-188.
- 18 | Levy L, Chaudhuri IS, Krueger N, McCunney RJ - Does Carbon Black Disaggregate in Lung Fluid ? A critical assessment. *Chem Res Toxicol.* 2012 ; 25 : 2001-2006.
- 19 | Kreyling WG, Semmler-Behnke M, Seitz J, Scymczak W et al - Size dependence of the translocation of inhaled iridium and carbon nanoparticle aggregates from the lung of rats to the blood and secondary target organs. *Inhal Toxicol.* 2009 ; 21 : 55-60.
- 20 | Kermanizadeh A, Balharry B, Wallin H, Loft S et al. - Nanomaterial translocation - the biokinetics, tissue accumulation, toxicity and fate of materials in secondary organs - a review. *Crit Rev Toxicol.* 2015 ; 45 : 837-872.
- 21 | Geiser M, Kreyling WG - Deposition and biokinetics of inhaled nanoparticles. *Part Fibre Toxicol.* 2010 ; 7 : 2.
- 22 | Wiebert P, Sanchez-Crespo A, Falk R, Philipson K et al - No significant translocation of inhaled 35-nm carbon particles to the circulation in humans. *Inhal Toxicol.* 2006 ; 18:741-747.
- 23 | DFG Report - Nanomaterials. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, 2013, 95p.
- 24 | Gallagher J, Sams R, Inmon J, Gelein R et al - Formation of 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine in rat lung DNA following subchronic inhalation of carbon black. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2003 ; 190 : 224-231.
- 25 | Gilmour PS, Ziesenis A, Morrison ER, Vickers MA et al - Pulmonary and systemic effects of short-term inhalation exposure to ultrafine carbon black particles. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004 ; 195 : 35-44.
- 26 | Chen S, Yin R, Mutze K, Yu Y et al. - No involvement of alveolar macrophages in the initiation of carbon nanoparticle induced acute lung inflammation in mice. *Part Fibre Toxicol.* 2016 ; 13 : 33.
- 27 | Schmid O, Stoeger T. Surface area is the biologically most effective dose metric for acute nanoparticle toxicity in the lung. *J Aerosol Sci.* 2016 ; 99:133-143.
- 28 | Carter JM, Corson N, Driscoll KE, Elder A et al. - A comparative dose-related response of several key pro- and antiinflammatory mediators in the lungs of rats, mice, and hamsters after subchronic inhalation of carbon black. *J Occup Environ Med.* 2006 ; 48 : 1265-78.
- 29 | SCCS. Opinion on Carbon black (nano-form). European Union Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), Second revision of 15 December 2015. (http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_144.pdf)
- 30 | Lindner K et al. - Low dose carbon black nanoparticle exposure does not aggravate allergic airway inflammation in mice irrespective of the presence of surface polycyclic aromatic hydrocarbons. *Nanomaterials (Basel)* 2018 ; 8 : 1-18.
- 31 | Elder A, Gelein R, Finkelstein JN, Driscoll KE et al - Effects of subchronically inhaled carbon black in three species. I. Retention kinetics, Lung inflammation, and Histopathology. *Toxicol. Sci.* 2005 ; 88 : 614-629.
- 32 | Driscoll KE, Carter JM, Howard BW, Hassenbein DG et al. - Pulmonary inflammatory, chemokine, and mutagenic responses in rats after subchronic inhalation of carbon black. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1996 ; 136 : 372-380.

- 33 | Nikula KJ, Snipes MB, Barr EB, Griffith WC et al - Comparative pulmonary toxicities and carcinogenicities of chronically inhaled diesel exhaust and carbon black in F344 rats. *Fundam Appl Toxicol.* 1995 ; 25 : 80-94.
- 34 | Seaton A, MacNee W, Donaldson K, Godden D - Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet.* 1995 ; 345 (8943) : 176-8.
- 35 | Ganguly K, Ettehadi D, Upadhyay S, Takenaka S et al - Early pulmonary response is critical for extra-pulmonary carbon nanoparticle mediated effects : comparison of inhalation versus intra-arterial infusion exposures in mice. *Part Fibre Toxicol.* 2017 ; 14:19.
- 36 | Christophersen DV, Jacobsen NR, Jensen DM, Kermadizadeh A et al - Inflammation and vascular effects after repeated intratracheal instillations of carbon black and lipopolysaccharide. *PLoS One.* 2016 ; 11(8) : e0160731.
- 37 | Modrzynska J, Berthing T, Ravn-Haren G. et al. - Primary genotoxicity in the liver following pulmonary exposure to carbon black nanoparticles in mice. *Part Fibre Toxicol.* 2018 ; 15 : 2.
- 38 | Ema M, Hougard KS, Kishimoto A, Honda K - Reproductive and developmental toxicity of carbon-based nanomaterials : A literature review. *Nanotoxicology.* 2016 ; 10 : 391-412.
- 39 | Skovmand A, Jacobsen Lauvås A, Christensen P, Vogel U et al - Pulmonary exposure to carbonaceous nanomaterials and sperm quality. *Part Fibre Toxicol.* 2018 ; 15:10.
- 40 | Skovmand A, Jensen ACØ, Maurice C, Marchetti F et al - Effects of maternal inhalation of carbon black nanoparticles on reproductive and fertility parameters in a four-generation study of male mice. *Part Fibre Toxicol.* 2019 ; 16:13.
- 41 | Umezawa M, Onoda A, Korshunova I, Jensen ACØ, Koponen IK, Jensen KA, Khodosevich K, Vogel U, Hougard KS. Maternal inhalation of carbon black nanoparticles induces neurodevelopmental changes in mouse offspring. *Part Fibre Toxicol.* 2018 ; 15:36.
- 42 | Zhang R, Dai Y, Zhang X, Niu Y et al. - Reduced pulmonary function and increased pro-inflammatory cytokines in nanoscale carbon black-exposed workers. *Part Fibre Toxicol.* 2014 ; 11 : 73.
- 43 | Yang M, Li Y, Meng T, Zhang L et al. - Ultrafine CB-induced small airway obstruction in CB-exposed workers and mice. *Sci Total Environ.* 2019 ; 671 : 866-873.
- 44 | Neghab M, Mohraz MH, Hassanzadeh J. Symptoms of respiratory disease and lung functional impairment associated with occupational inhalation exposure to carbon black dust. *J Occup Health.* 2011 ; 53(6) : 432-438.
- 45 | Morfeld P, Mundt KA, Dell LD, Sorahan T et al. - Meta-analysis of cardiac mortality in three cohorts of carbon black production workers. *Int J Environ Res Public Health.* 2016 ; 13(3) : 302.
- 46 | Dai Y, Niu Y, Duan H, Bassig BA et al. - Effects of occupational exposure to carbon black on peripheral white blood cell counts and lymphocyte subsets. *Environ Mol Mutagen.* 2016 ; 57 : 615-622.
- 47 | Pietropaoli AP, Frampton MW, Hyde RW, Morrow PE et al. - Pulmonary function, diffusing capacity, and inflammation in healthy and asthmatic subjects exposed to ultrafine particles. *Inhal Toxicol.* 2004 ; 16(suppl. 1) : 59-72.
- 48 | Frampton MW, Stewart JC, Oberdörster G, Morrow PE et al. - Inhalation of ultrafine particles alters blood leucocyte expression of adhesion molecules in humans. *Environ Health Perspect.* 2006 ; 114(1) : 51-58.
- 49 | Zareba W, Couderc JP, Oberdörster G, Chalupa D et al. - ECG parameters and exposure to carbon ultrafine particles in young healthy subjects. *Inhal Toxicol.* 2009 ; 21(3) : 223-233.
- 50 | Stewart JC, Chalupa DC, Delvin RB, Frasier LM et al. - Vascular effects of ultrafine particles in persons with type 2 diabetes. *Environ Health Perspect.* 2010 ; 118(12) : 1692-1698.
- 51 | Ramanakumar AV, Parent ME, Latreille B, Siemiatycki J - Risk of lung cancer following exposure to carbon black, titanium dioxide and talc : results from two case-control studies in Montreal. *Int J Cancer.* 2008 ; 122 : 183-189.
- 52 | Vora R, Zareba W, Utell MJ, Pietropaoli AP et al. - Inhalation of ultrafine carbon particles alters heart rate and heart rate variability in people with type 2 diabetes. *Part Fibre Toxicol.* 2014 ; 11 : 31.
- 53 | Rota M, Bosetti C, Boccia S, Boffetta P et al. - Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons and respiratory and urinary tract cancers : an updated systematic review and a meta-analysis to 2014. *Arch Toxicol.* 2014 ; 88 : 1479-1490.
- 54 | Dell LD, Mundt KA, Luippold RS, Nunes AP et al. - A cohort mortality study of employees in the U.S. carbon black industry. *J Occup Environ Med.* 2006 ; 48 (12) : 1219-1229.
- 55 | Dell LD, Gallagher AE, Crawford L, Jones RM et al. - Cohort study of carbon black exposure and risk of malignant and nonmalignant respiratory disease mortality in the US carbon black industry. *J Occup Environ Med.* 2015 ; 57(9) : 984-997.
- 56 | Yong M, Anderle L, Levy L, McCunney RJ. Carbon black and lung cancer mortality - A meta-regression analysis based on three occupational cohort studies. *J Occup Environ Med.* 2019 ; 61(11) : 949-954.
- 57 | Ling M, Chio C, Chou W, Chen W et al. - Assessing the potential exposure risk and control for airborne titanium dioxide and carbon black nanoparticles in the workplace. *Environ Sci Pollut Res.* 2011 ; 18 : 877-889.
- 58 | Cesard V, Belut E, Prevost C, Taniere A et al. - Assessing the containment efficiency of a microbiological safety cabinet during the simultaneous generation of a nanoaerosol and a tracer gas. *Ann Occup Hyg.* 2013 ; 57 (3) : 345-359.
- 59 | Guide pratique de ventilation 17 : Emploi de matériaux pulvérulents. INRS, ED 767 (<http://www.inrs.fr/>).
- 60 | Lee JH, Kwon M, Ji JH, Kang CS, Ahn KH et al. - Exposure assessment of workplaces manufacturing nanosized TiO₂ and silver. *Inhal Toxicol.* 2011 ; 23 : 226-236.
- 61 | Heitbrink WA, Lo LM, Dunn KH - Exposure controls for nanomaterials at three manufacturing sites. *J Occup Environ Hyg.* 2015 ; 12 : 1, 16-28.
- 62 | Old L, Methner MM. Engineering Case Reports : Effectiveness of local exhaust ventilation (LEV) in controlling engineered nanomaterial emissions during reactor cleanout operations. *J Occup Environ Hyg.* 2008 ; 5 : D63-D69.
- 63 | Ricaud M, Chazelet S, Belut E, Bemer D et al. Nanomatériaux – Ventilation et filtration de l'air des lieux de travail, INRS 2014 ; ED 6181, Paris.

Historique des révisions

1 ^{ère} Edition	2007
2 ^è Edition	Août 2020