



**Dioxyde de titane nanométrique :
de la nécessité de proposer une valeur
limite d'exposition professionnelle**

Dioxyde de titane nanométrique : de la nécessité de proposer une valeur limite d'exposition professionnelle

Stéphane Binet^{a,d}, Myriam Ricaud^b, Sandrine Chazelet^c,
Jean-Raymond Fontaine^c, Laurent Gaté^d, Guy Hedelin^e,
Stéphane Malard^f, Davy Rousset^g et Olivier Witschger^g

^aDirection scientifique, ^bDépartement Expertise et conseil technique,
^cDépartement Ingénierie des procédés, ^dDépartement Toxicologie et
biométrie, ^eDépartement Epidémiologie en entreprise, ^fDépartement
Étude et assistance médicale, ^gDépartement Métrologie des polluants.

NS 349
mars 2017

Dioxyde de titane nanométrique : de la nécessité de proposer une valeur limite d'exposition professionnelle¹

Stéphane Binet^{a,d}, Myriam Ricaud^b, Sandrine Chazelet^c, Jean-Raymond Fontaine^c, Laurent Gaté^d, Guy Hedelin^e, Stéphane Malard^f, Davy Rousset^g et Olivier Witschger^g

^aDirection Scientifique, ^bDépartement Expertise et conseil technique, ^cDépartement Ingénierie des procédés, ^dDépartement Toxicologie et Biométrie, ^eDépartement Epidémiologie en entreprise, ^fDépartement Etude et Assistance médicale, ^gDépartement Métrologie des polluants

Résumé

En 2004, plusieurs experts réunis par la Commission Européenne estimaient par consensus que les risques potentiels des nanomatériaux manufacturés ne pouvaient être prédits ou dérivés des propriétés connues de la même matière sous une forme plus grossière. Ils indiquaient donc que fabriquer un nanomatériau revenait à créer un nouvel agent chimique et recommandaient ainsi de leur attribuer un numéro d'identification spécifique (CAS) différent de celui de l'agent chimique originel [1]. Une telle décision aurait permis d'initier des mesures incluant la détermination de valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP).

En 2005, l'INRS avait également rapporté la nécessité de réévaluer les VLEP des poussières totales et alvéolaires, estimant qu'une réflexion relative aux particules ultrafines devrait par ailleurs être entreprise, en raison de leurs propriétés toxicologiques particulières [2]. Depuis, en France du moins, aucune valeur limite d'exposition professionnelle relative aux nanomatériaux manufacturés n'a été déterminée. Tel n'est pas le cas des Etats-Unis où le National institute for occupational safety and health (NIOSH) a produit dès 2011 une monographie [3] dans laquelle est recommandée une VLEP pour le dioxyde de titane nanométrique.

A partir de l'analyse fine de ces travaux et d'autres initiés en Europe, cette note a pour objectif d'engager des réflexions sur la nécessité de définir des VLEP pour les nanomatériaux et plus précisément pour le dioxyde de titane nanométrique en proposant une démarche pour l'évaluation de l'exposition aux aérosols contenant du TiO₂ ainsi que les principales mesures de prévention à recommander. Enfin, nous aborderons la nécessité de réévaluer les valeurs limites d'exposition professionnelle des poussières réputées « sans effet spécifique ».

¹ Cette NST est la version plus détaillée de l'article paru dans la revue Hygiène et sécurité du travail – n°242 – mars 2016.

Résumé.....	1
1. Les différentes variétés de dioxydes de titane	3
2. Un bref panorama des valeurs limites d'exposition professionnelle proposées en Europe, aux États-Unis et au Japon.....	4
3. La toxicité des dioxydes de titane en fonction de leur taille.....	5
4. L'évaluation de l'exposition professionnelle aux dioxydes de titane	8
5. La réduction des expositions professionnelles : les principales mesures de prévention.....	11
6. Vers une valeur limite d'exposition professionnelle pour le dioxyde de titane nanométrique ?	13
7. De la nécessité de réévaluer les valeurs limites d'exposition professionnelle des poussières réputées « sans effet spécifique »	14
Références bibliographiques	15

1. Les différentes variétés de dioxydes de titane

Le dioxyde de titane (de formule chimique TiO_2), solide blanc réfringent, thermostable et cristallin, est commercialisé depuis le début des années 1920. Sa production mondiale, relativement constante depuis l'an 2000, était d'environ 5 millions de tonnes en 2014. En France, la production totale est d'approximativement 250000 tonnes par an, concentrée sur deux sites de production.

Il existe de multiples variétés de dioxydes de titane qui diffèrent principalement selon leur structure cristalline et leur granulométrie mais également leur pureté, leur porosité, leur charge de surface, *etc.*

Il existe ainsi trois principales variétés allotropiques du dioxyde de titane que sont le rutile, l'anatase et la brookite.

Outre le dioxyde de titane fin (micrométrique) constitué de particules primaires présentant un diamètre moyen généralement compris entre 0,1 et 3 μm et une surface spécifique d'environ 5 à 15 m^2/g (soit 20 à 60 m^2/cm^3) utilisé depuis de très nombreuses années comme pigment dans une large gamme de produits en raison de son pouvoir blanchissant et opacifiant (peintures, plastiques, cosmétiques, papiers, encres, *etc.*), il existe également le dioxyde de titane ultrafin (nanométrique) fabriqué depuis le début des années 1990. Il est composé de particules primaires possédant un diamètre généralement compris entre 10 et 50 nm et une surface spécifique variant de 10 à 300 m^2/g (soit 40 à 1200 m^2/cm^3). Les particules primaires de dioxyde de titane ultrafin se trouvent rarement à l'état individuel : elles ont en effet tendance à former des agglomérats et des agrégats de plus grande dimension (entre 1 à 20 μm). L'état d'agglomération/d'agrégation varie notamment en fonction du milieu où se trouvent les particules (air, fluide biologique, *etc.*).

Le dioxyde de titane ultrafin est obtenu soit par procédé chimique (synthèse sol-gel), soit par procédé physique (pyrolyse au laser du tétraisopropoxyde de titane), ou encore par procédé mécanique (calcination de gel d'acide métatitanique puis broyage à haute énergie). La plupart des dioxydes de titane ultrafins commerciaux ont subi un traitement de surface qui consiste à recouvrir chaque grain d'oxyde d'une ou plusieurs couches de composés organiques (polyols, esters, silanes, *etc.*) ou inorganiques (alumine, zircon, silice, *etc.*).

Selon les informations publiques issues du dispositif réglementaire de déclaration des « substances à l'état nanoparticulaire » R-Nano², entre 10 000 à 100 000 tonnes³ de dioxyde de titane ultrafin ont été déclarées comme ayant été produites, importées ou distribuées en France en 2014.

Le dioxyde de titane ultrafin est utilisé dans une myriade de secteurs d'activité, principalement en raison de ses propriétés photocatalytiques et d'absorption des rayons ultra-violet (UV) :

- secteur cosmétique : comme absorbeur UV dans les crèmes solaires, comme agent antibactérien dans les déodorants et les équipements de soin (brosses à cheveux, rasoirs électriques, brosses à dents, sèche-cheveux, *etc.*), comme colorant (CI

² <https://www.r-nano.fr/>

³ Intervalle mentionnée dans le rapport « Eléments issus des déclarations des substances à l'état nanoparticulaire, rapport d'étude 2015 » : http://www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_public_R-nano_2015.pdf

77891) dans le maquillage (mascaras, vernis à ongles, fards à paupières, rouges à lèvres, *etc.*), dans les crèmes de soin, dans les colorations et décolorations capillaires et dans le dentifrice ;

- secteur du bâtiment et des travaux publics : comme agent dépolluant et/ou autonettoyant dans divers revêtements intérieurs et extérieurs des bâtiments, ouvrages et routes (ciments, murs, aciers, pierres, vitres, carrelages, bitumes, *etc.*) ;
- secteur des peintures, encres, vernis et laques : comme agent antibactérien, comme agent autonettoyant, comme barrière anti-UV ou agent de meilleure résistance aux rayures ;
- secteur automobile : comme agent dépolluant dans les pots catalytiques ;
- secteur textile : comme agent antibactérien (dans les vêtements à usage médical), comme retardateur de flamme (dans les vêtements destinés aux pompiers), comme barrière anti-UV (dans les vêtements de plage) ;
- secteur de l'ameublement et des équipements intérieurs : comme agent dépolluant dans les épurateurs d'air ;
- secteur emballage : comme barrière anti-UV ou comme agent antibactérien dans les emballages et films (cartonnés, plastiques, *etc.*) ;
- secteur pharmaceutique : comme colorant (CI 77891) dans les médicaments, comme excipient dans les vaccins, *etc.* ;
- secteur agroalimentaire : comme colorant (E 171) dans les aliments et boissons.

Il existe à ce jour très peu de données d'exposition professionnelle aux aérosols émis lors de la fabrication ou de l'utilisation de dioxyde de titane ultrafin. Sur la période 2007-2015, une quinzaine de références issues de la littérature scientifique ou grise prétendent délivrer des données d'exposition. Cependant, parmi celles-ci, seules quelques-unes présentent effectivement des données de concentration en masse de dioxyde de titane ultrafin mesurée en individuel ou à point fixe.

2. Un bref panorama des valeurs limites d'exposition professionnelle proposées en Europe, aux États-Unis et au Japon

En France, il n'existe pas de VLEP spécifique pour le TiO₂ ultrafin. En revanche, il existe pour le TiO₂ une VLEP indicative, issue d'une circulaire datant de 1987, pondérée sur 8 heures par jour et 40 heures par semaine, de 10 mg/m³ (exprimée en Ti, sans précision de la fraction de l'aérosol ni de la granulométrie des particules primaires).

Aux États-Unis, le NIOSH a proposé, en 2011, des VLEP, pondérées sur 10 heures par jour et 40 heures par semaine, différentes selon la granulométrie des particules primaires [3] :

- 2,4 mg/m³ pour le TiO₂ fin (fraction alvéolaire, particules primaires de diamètre supérieur à 100 nm ainsi que leurs agrégats et agglomérats) ;
- 0,3 mg/m³ pour le TiO₂ ultrafin (fraction alvéolaire, particules primaires de diamètre inférieur à 100 nm ainsi que leurs agrégats et agglomérats).

Dans la même période, au Japon, le NEDO (*New Energy and Industrial Technology Development Organization*) a recommandé une VLEP pour le TiO₂ ultrafin [4] de 0,6 mg/m³ (fraction alvéolaire).

Au Royaume-Uni, sur la base de travaux publiés en 2005 par le NIOSH⁴, le BSI (*British Standard Institution*) a proposé en 2007 [5] une valeur limite pour les nanomatériaux insolubles ou peu solubles (tels que le TiO₂ ultrafin) égale à la valeur limite de la substance sous forme micrométrique pondérée par un facteur de sécurité⁵ de 0,066 (concentration exprimée en masse). Appliqué à la valeur limite en vigueur au Royaume-Uni pour le TiO₂ de 4 mg/m³ (fraction alvéolaire), ce facteur de sécurité conduit à une valeur limite de 0,26 mg/m³ pour la forme nanométrique.

En Allemagne, une valeur limite (MAK⁶) de 0,3 mg/m³ (fraction alvéolaire) est préconisée pour les poussières bio persistantes (telles que le TiO₂) pour une densité 1 [6]. Le BAuA (*Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin*) a, quant à lui, proposé en 2013 [7] pour les nanomatériaux biopersistants sans propriété toxicologique spécifique (tels que le TiO₂) une valeur limite d'exposition professionnelle de 0,5 mg/m³ (pour une densité de 2,5). Très récemment, le BAuA [8] a abaissé cette valeur à 0,075 mg/m³ (pour une densité de 1). Faisant l'hypothèse d'une densité moyenne pour les agglomérats de nanomatériaux biopersistants sans propriété toxicologique spécifique comprise entre 1,5 et 2,5, cet institut propose une valeur limite d'exposition professionnelle qui se situerait dans l'intervalle 0,11 à 0,19 mg/m³.

Le fait de formuler des valeurs limites d'exposition professionnelle en nombre [5,9] ne repose pas actuellement sur une assise scientifique suffisante, contrairement aux paramètres « masse » ou « surface ».

3. La toxicité des dioxydes de titane en fonction de leur taille

3.1 Cohérence homme-animal et mécanismes d'action

Dans sa conclusion, la commission MAK soulignait en 2009 [10], relativement au dioxyde de titane fin, que : « *les effets cancérigènes du dioxyde de titane dans les études animales sont principalement induits par des réactions inflammatoires prolifératives provoquées par les particules déposées dans les poumons. Il peut être conclu que l'exposition qui ne produit pas de réaction inflammatoire n'est pas associée à un risque accru de cancer* ». Le NIOSH a conclu de même en 2011 [3] pour le choix de cet effet critique ajoutant que : « *le mécanisme le plus plausible de la carcinogenèse par le TiO₂ est une interaction spécifique, de nature non chimique, de la particule avec les cellules dans le poumon, caractérisée par une inflammation persistante conduisant à des processus de génotoxicité secondaire* ».

Le NIOSH, après avoir évalué les études expérimentales par inhalation et épidémiologiques disponibles, a conclu que les meilleures données à l'appui d'une évaluation quantitative des risques pour le TiO₂ proviennent d'études chroniques [11], [12], [13] et subchroniques [14], [15], [16], [17] par inhalation chez le rat. Ces études ont fourni des données sur l'inflammation et la tumorigénicité en fonction des expositions, utilisables comme base pour l'évaluation quantitative des risques.

⁴ Travaux ayant conduit à un document préliminaire du NIOSH pour commentaires publics proposant des TLV de 1,5 mg/m³ pour le TiO₂ fin et de 0,1 mg/m³ pour le TiO₂ ultrafin (<http://www.cdc.gov/niosh/docket/archive/docket033.html>)

⁵ TLV pour le TiO₂ fin / TLV pour le TiO₂ ultrafin : 1,5 mg/m³ / 0,1 mg/m³ = 0,066

⁶ Maximale arbeitsplatz konzentrationen

Dans les études d'inhalation chronique chez les rats, le TiO₂ était sous forme de particules fines [11], [12] ou ultrafines [13]. Dans la seule étude long terme menée par inhalation avec du dioxyde de titane ultrafin [13], aucune concentration sans effet nocif observable (NOAEC) n'a pu être déterminée : la seule concentration testée était de fait une dose minimale induisant un effet nocif observable (tumeurs pulmonaires, concentration moyenne de 10 mg /m³ en TiO₂). Il est donc difficile de choisir des facteurs d'ajustement pour prévenir la survenue d'une cancérogénicité provenant de l'inflammation chronique. La différence entre les propositions MAK et NIOSH tient au fait que le NIOSH a pris en compte toutes les données expérimentales long terme par inhalation menées avec des dioxydes de titane fin et ultrafin, a établi une relation surface de particules déposées/cancer pulmonaire, et a pu obtenir un calcul d'excès de risque conduisant à une préconisation de valeur limite d'exposition professionnelle (TLV).

Enfin, des travaux paraissent démontrer que le rat serait plus sensible que l'homme ou le singe [18] aux réponses pro-inflammatoires d'une exposition chronique du fait essentiellement d'une différence de localisation des particules inhalées : majoritairement alvéolaires chez le rat et dans l'interstitium pulmonaire chez l'homme. Il pourrait ainsi être estimé que toute VLEP basée sur des données chez le rat intégrerait de fait un facteur de sécurité pour l'homme.

Quant aux études épidémiologiques sur les effets du TiO₂, elles sont extrêmement rares, souvent indirectes, faisant intervenir des co-expositions à d'autres nanoparticules et la plupart du temps sur des populations générales. Les quelques études en milieu professionnel sont peu concluantes même si certaines montrent des effets sur des biomarqueurs respiratoires ou cardiovasculaires. Une revue récente de la littérature [19] pointe bien les faiblesses de ces études essentiellement transversales et montre le besoin de nouvelles études avant de pouvoir conclure sur les effets des expositions professionnelles.

3.2 Construction des valeurs limites d'exposition professionnelle

Le SCOEL (Comité scientifique européen en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques) prévoit une future monographie SUM/185 sur le TiO₂, le TiO₂ anatase et le TiO₂ rutile qui pourrait comprendre un volet sur la fraction nanoparticulaire. En attendant cette monographie et sa transposition en droit français, l'analyse scientifique supportant les valeurs du NIOSH [3] est la plus argumentée dont nous disposons à l'heure actuelle.

Le NIOSH a conclu que le rat est une espèce appropriée pour fonder son évaluation quantitative des risques pour le TiO₂ [3]. Bien qu'il n'y ait pas de preuve suffisante que la surcharge de la clairance pulmonaire chez le rat se produise aussi chez l'homme, des charges pulmonaires équivalentes ont déjà été observées chez l'homme (exemple : mineurs de charbon). Il semble que chez l'homme comme chez le rat, l'inhalation de particules augmente la réponse inflammatoire, laquelle est susceptible d'augmenter le risque de cancer. Cependant, le mécanisme d'action de l'inflammation chronique laisse ouverte la possibilité de différences entre les espèces : il est plausible mais non certain que le mécanisme de génotoxicité secondaire proposé (l'accumulation de TiO₂ insoluble dans le poumon entraîne une inflammation chronique laquelle peut conduire à la formation d'espèces réactives de l'oxygène et une prolifération épithéliale induisant éventuellement des mutations puis la formation tumorale) intervienne chez l'homme exposé à la poussière de TiO₂.

La valeur limite d'exposition professionnelle plus basse retenue pour l'ultrafin traduit le risque qu'à exposition massique égale, le risque s'accroît proportionnellement à la diminution de la taille des particules et à l'augmentation de la surface spécifique. En effet, pour des rats exposés au TiO₂ dans les études de toxicité subchronique par inhalation, aucune différence dans la réponse inflammatoire pulmonaire n'a été observée entre particules fines et ultrafines, après ajustement en fonction des surfaces, même pour des structures cristallines différentes (exemple : 99% rutile contre 80% anatase - 20% rutile) [16], [17]. La même observation a été faite pour la réponse tumorale pulmonaire après inhalation chronique chez le rat [11], [13]. Par ailleurs, il a été suggéré que pour des particules faiblement solubles et faiblement toxiques, une réponse inflammatoire chez le rat pouvait apparaître dès lors que la charge pulmonaire dépassait 1 cm² de particules par cm² de région alvéolaire proximale (région la plus proche des bronchioles terminales) [20]. Il y a peu d'informations chez l'homme sur la cinétique ou la réponse physiologique spécifique aux particules de TiO₂ mais les données disponibles chez toutes les espèces testées suggèrent que l'inhalation de quantités équivalentes à une faible surface de TiO₂ n'est pas susceptible d'entraîner une cancérogénicité. Ce concept se reflète dans l'évaluation quantitative des risques, dans laquelle la courbe de la relation dose/réponse curviligne prédit que les faibles expositions entraînent des risques considérablement inférieurs à ceux induits par des expositions élevées.

Les valeurs limites recommandées par le NIOSH pour les fractions fine et ultrafine de TiO₂ sont d'ailleurs dérivées d'une procédure prenant en compte la relation dose-réponse de cancers pulmonaires chez le rat extrapolée aux expositions professionnelles :

- dose critique retenue dans les poumons chez le rat (exprimée en surface) entraînant une réponse (tumeur ou inflammation) (benchmark dose pour l'inflammation, % neutrophiles dans le lavage broncho alvéolaire) ;
- transposition du rat vers l'homme sur la base d'une réponse équivalente à dose équivalente ;
- calcul de l'exposition équivalente chez l'homme en m²/g de poumon, sur la base du ratio surface pulmonaire rat (0,41 m²) / homme (102,2 m²) ;
- modèle de dosimétrie pulmonaire (modèle MPPD⁷ version 2.11) : estimation de la concentration atmosphérique vie-entière associée avec la charge pulmonaire critique.

En conséquence de ces calculs, le NIOSH a recommandé une VLEP pour la fraction alvéolaire de 2,4 mg/m³ pour le TiO₂ fin et de 0,3 mg/m³ pour l'ultrafin (10 heures par jour, 40 heures par semaine). En l'absence d'autre monographie aussi bien argumentée, ces valeurs peuvent être utilisées comme point de départ pour l'élaboration de valeurs limites en Europe et en France en considérant notamment que le NIOSH a attribué un risque 1/1000, supérieur à celui habituellement retenu dans le contexte français.

Enfin, pour tenir compte de la co-exposition aux TiO₂ fin et ultrafin dans les environnements professionnels, le NIOSH propose de combiner les mesures de ces deux fractions avec la formule additive suivante :

$$\frac{TiO_2^{[UF]}}{0,3} + \frac{TiO_2^{[F]}}{2,4} \leq 1$$

⁷ Multiple-path particle dosimetry model

Cette convention d'additivité est fréquemment utilisée en France dans le cas d'expositions à plusieurs agents chimiques [21] ; elle est par ailleurs réglementaire dans le cas de la silice cristalline (articles R. 4412-154 et R. 4412-155 du code du Travail). La difficulté dans le cas des TiO₂ fin et ultrafin est de pouvoir distinguer quantitativement les particules ultrafines présentes sous la forme d'agrégats et/ou d'agglomérats (souvent de taille micrométrique) des particules fines de même taille. La méthode proposée par le NIOSH [3] présente plusieurs limites (prélèvement séparé, méthode d'analyse coûteuse, longue et fastidieuse, correction d'une concentration en masse par une distribution en nombre) qui restreint l'applicabilité pratique de la formule. Dans l'attente de méthodes d'analyse dédiées, l'évaluation des expositions aux aérosols de TiO₂ doit être ajustée pour prendre en compte une exposition aux particules fines et ultrafines.

4. L'évaluation de l'exposition professionnelle aux dioxydes de titane

Une approche alternative, qui s'applique en principe à toute situation pouvant être rencontrée en entreprise ou en laboratoire de recherche, est ici recommandée. Elle est en accord avec les différentes stratégies d'évaluation des expositions déjà préconisées, que ce soient celles portant sur les agents chimiques en général, dans lesquelles sont notamment décrites les notions de constitution des groupes d'exposition similaire (GES) et de diagnostic de dépassement ou non de la VLEP (décret 2009-1570 du 15 décembre 2009 ; [22] ; [23]), que les stratégies concernant la caractérisation des expositions aux aérosols émis lors d'opérations mettant en œuvre des nanomatériaux [24], [25].

Dans une première phase, une étude de situation complétée par une visite initiale doivent être conduites dans l'objectif de distinguer les différentes situations possibles décrites dans la Figure 1. Pour l'étude de situation, toutes les sources d'informations d'ordre technique, scientifique, bases de données *etc.* listées dans la fiche « stratégie de prélèvement » du guide méthodologique MétroPol [23] doivent être consultées. Pour la visite, le carnet d'observation technique développé pour le repérage des postes potentiellement exposant aux nanomatériaux dans le cadre du dispositif EpiNano peut être utilisé [26]. L'étude de situation devra être complétée par des analyses physicochimiques (mesure de la surface spécifique, de la cristallinité, de la distribution en taille de particules, *etc.*) sur des échantillons prélevés dans l'entreprise ou le laboratoire pour définir de manière certaine la situation (A, B ou C). Dans le cas contraire, la situation C sera considérée par défaut, *i.e.*, présence de TiO₂ avérée et présence de TiO₂ ultrafin ne pouvant être exclue de manière certaine.

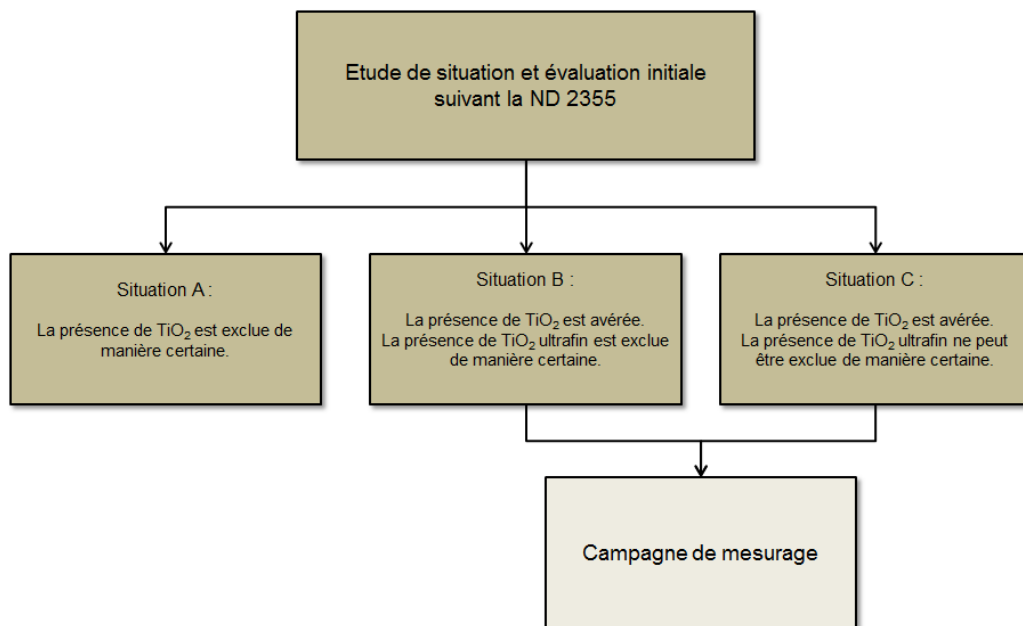


Figure 1. Les trois situations pouvant être rencontrées [24]

La deuxième phase concerne la campagne de mesurages. Cette phase est nécessaire uniquement pour les situations B et C (Figure 1). L'objectif premier étant d'évaluer l'exposition des travailleurs, l'utilisation d'un dispositif de prélèvement individuel dans la zone respiratoire, plus représentatif de l'exposition réelle, doit donc être privilégié. Les dispositifs de type cyclone en fraction alvéolaire sont les mieux adaptés dans ce cas. Néanmoins, la mise en œuvre de prélèvement à point fixe n'est pas à proscrire, notamment pour établir une cartographie des concentrations en TiO_2 dans l'unité de travail, ou lorsque les concentrations en TiO_2 attendues sont inférieures à la limite de quantification de la méthode de prélèvement et d'analyse. Dans ce cas, le dispositif de prélèvement CATHIA-A pour le prélèvement à point fixe peut être utilisé (débit de prélèvement de $10 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$).

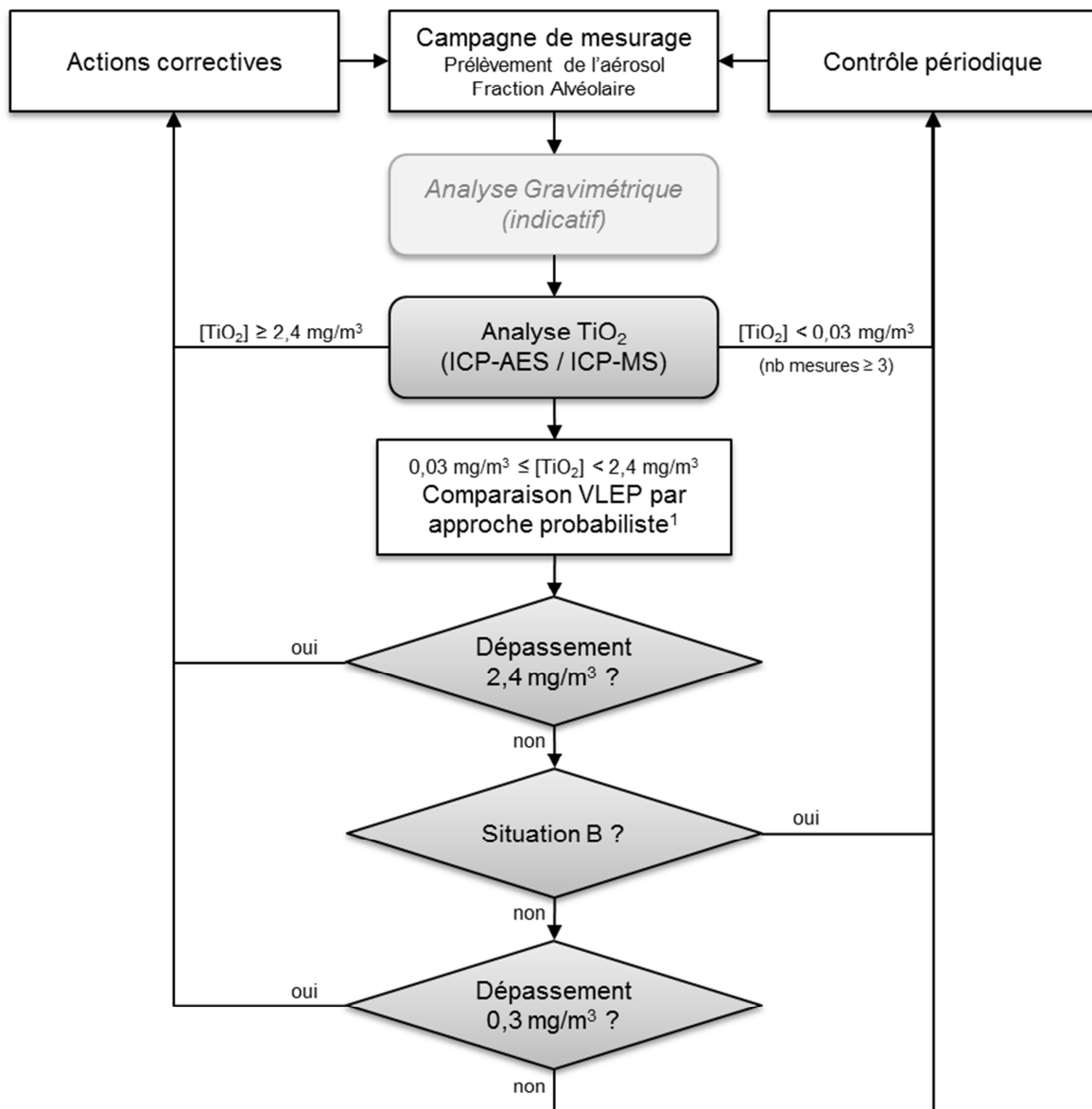
La Figure 2 illustre la démarche opérationnelle recommandée. Une fois le prélèvement d'aérosol en fraction alvéolaire effectué, une analyse gravimétrique du support ayant collecté les particules peut éventuellement être réalisée afin de déterminer la concentration en masse ([M]). Pour déterminer la concentration en TiO_2 ($[\text{TiO}_2]$), la méthode la plus généralement utilisée consiste à mettre en solution les particules présentes sur le filtre et les parois du porte-filtre, et à doser le titane par spectrométrie atomique (ICP-AES ou ICP-MS en fonction de la sensibilité nécessaire). Plusieurs protocoles basés sur cette méthode ont notamment été validés pour la mise en solution et l'analyse du dioxyde de titane [27], [28], [29], [30].

Le résultat de l'analyse gravimétrique ne peut être qu'indicatif. En effet, dans le protocole standard, les particules éventuellement déposées au sein du système porte-filtre en aval du sélecteur granulométrique ne sont pas prises en compte. La concentration en masse ne peut ainsi être utilisée pour une comparaison à la valeur limite mais donne néanmoins une bonne indication sur la quantité de matière prélevée.

Les concentrations en TiO_2 mesurées dans l'air des lieux de travail vont ensuite être comparées aux valeurs limites retenues à savoir $0,3 \text{ mg}/\text{m}^3$ pour le dioxyde de titane ultra fin et $2,4 \text{ mg}/\text{m}^3$ pour le dioxyde de titane fin (avec un risque 1/1000), en accord avec les

référentiels réglementaires ou normatifs pour lesquels plusieurs mesurages sont nécessaires (décret 2009-1570 du 15 décembre 2009 ; [22]). Différentes situations sont alors possibles. Dans le cas où les concentrations en TiO_2 obtenues sont comprises entre $0,03 \text{ mg/m}^3$ (correspondant au $1/10^{\text{ème}}$ de la valeur limite la plus faible de $0,3 \text{ mg/m}^3$) et $2,4 \text{ mg/m}^3$ (valeur limite la plus élevée), le diagnostic final repose sur la situation telle qu'elle a pu être évaluée lors de la première phase (situation B ou C). Dans le cas où la présence de TiO_2 ne peut être exclue (situation C), la valeur limite à laquelle les concentrations mesurées devront être comparées correspondra au cas le plus défavorable, soit $0,3 \text{ mg/m}^3$ (présence de TiO_2 ultrafin uniquement).

La démarche opérationnelle proposée repose exclusivement sur une approche conventionnelle en termes de prélèvement et d'analyse. Si elle permet de répondre à un objectif de diagnostic de respect ou dépassement des VLEP recommandées dans cette note pour les fractions fines et ultrafines de TiO_2 , elle ne permet pas à elle seule de répondre, par exemple, aux besoins des études de postes destinés aux travaux épidémiologiques sur les effets sur la santé liés aux nanomatériaux où des données relatives à d'autres paramètres des aérosols auxquels sont potentiellement exposés les travailleurs sont essentiels (concentration en surface et/ou nombre, granulométrie des aérosols, morphologie des particules, évolution temporelle des concentrations, etc.). Dans ce cas, la stratégie devra également intégrer d'autres aspects et techniques de mesure décrits par ailleurs [24], [25].



¹ Evaluation du risque de dépassement de la VLEP par approche probabiliste (logiciel ALTREX disponible sur www.inrs.fr)

Figure 2. Démarche pour l'évaluation de l'exposition aux aérosols contenant du TiO₂.

5. La réduction des expositions professionnelles : les principales mesures de prévention

Les travaux de recherche entrepris sur les effets toxicologiques du dioxyde de titane ultrafin pointent la nécessité de réduire l'exposition des salariés au niveau le plus bas possible par la mise en œuvre de solutions de prévention adaptées.

Il est ainsi recommandé d'adopter le principe d'une double barrière de protection entre les particules ultrafines émises 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, etc.) ou immatérielle (confinement dynamique réalisé par une enceinte ventilée ou un dispositif de captage inducteur) [31].

Les moyens de protection collective à utiliser sont, par ordre décroissant d'efficacité, les enceintes de confinement, les systèmes de captage inducteurs et la ventilation générale des locaux (barrières de pression).

La littérature actuelle montre que les enceintes de confinement et les dispositifs de captage inducteurs présentent une efficacité similaire pour les gaz et pour les aérosols nanométriques [32].

Il convient ainsi de mettre en place de préférence des équipements permettant de confiner les procédés de manipulation des particules nanométriques (sorbonnes, postes de sécurité pour cytotoxiques, enceintes ventilée en dépression, etc.) ; ceux-ci sont particulièrement bien adaptés aux installations de type laboratoires.

Pour les installations industrielles, des dispositifs de captage inducteurs (anneaux aspirants pour le remplissage de sacs ou containers, dossier aspirants, cabines ouvertes, etc.) peuvent être utilisés ; certains dispositifs décrits dans le guide de ventilation « Emploi de matériaux pulvérulents » [33] sont transposables au cas des nanoparticules. Le degré de confinement des procédés devra être adapté à l'intensité des émissions générées par la manipulation de TiO_2 ainsi qu'aux valeurs limites retenues pour l'évaluation des risques [34], [35], [36].

Les dispositifs de ventilation comprendront un étage de filtration à très haute efficacité (filtre au minimum de classe H13, selon la norme NF EN 1822-1) situé au plus proche de la source potentielle d'émission afin d'éviter la contamination des équipements.

Le comportement aérodynamique des nanoparticules favorise leur captage par des systèmes de ventilation et par des filtres mais également leur dépôt sur les surfaces. Il importe donc d'établir des procédures de maintenance et de nettoyage des dispositifs notamment de ventilation et de filtration qui intègrent le risque d'exposition aux particules ultrafines.

En ce qui concerne les protections individuelles, indispensables par exemple lors des opérations précédemment citées 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 à ventilation assistée en fonction de l'exposition attendue (concentration en nanoparticules, durée, etc.) ainsi que des vêtements de protection contre le risque chimique de type 5 et des gants [31].

6. Vers une valeur limite d'exposition professionnelle pour le dioxyde de titane nanométrique ?

Le NIOSH a recommandé en 2011 une valeur limite d'exposition professionnelle de $0,3 \text{ mg/m}^3$ pour la fraction ultrafine d'un aérosol de dioxyde de titane (10 heures par jour, 40 heures par semaine) avec un risque additionnel de 1/1000.

Par « fraction ultrafine », le NIOSH entend toutes particules unitaires de diamètre inférieur à 100 nm mais aussi tous agrégats ou agglomérats de taille supérieure, nanostructurés, c'est à dire composés de particules unitaires de diamètre inférieur à 100 nm et pouvant atteindre le compartiment alvéolaire des poumons. Le NIOSH estime en effet que ces structures se comportent biologiquement comme les particules unitaires nanométriques qui les constituent du fait de leur grande surface spécifique. Cette valeur a été calculée par modélisation à partir de la relation dose-réponse des tumeurs pulmonaires observées chez le rat, puis extrapolée à l'homme exposé professionnellement.

Cette valeur limite d'exposition professionnelle de $0,3 \text{ mg/m}^3$ peut être utilisée comme une base de travail contribuant à l'établissement d'une future VLEP française pour le dioxyde de titane ultrafin. Il est nécessaire de considérer que le NIOSH a retenu le risque de cancer 1/1000 qui est supérieur au risque habituellement retenu en France. Dans le contexte français, les valeurs limites proposées dans le tableau 4-7 de la monographie du NIOSH [3] pour d'autres valeurs de risque calculé pourraient également être envisagées (exemple : valeur limite de $0,07 \text{ mg/m}^3$ au risque calculé à 1/10000) tout en considérant que le NIOSH a estimé que le risque réel de cancer est très inférieur à ce risque calculé de 1/1000 pour une exposition à $0,3 \text{ mg/m}^3$.

Il est également intéressant de relever que les valeurs limites proposées par le BAuA de $0,11 \text{ mg/m}^3$ et $0,19 \text{ mg/m}^3$ correspondent respectivement aux valeurs recommandées par le NIOSH pour un risque de cancer de 1/5 000 et de 1/2 000.

7. De la nécessité de réévaluer les valeurs limites d'exposition professionnelle des poussières réputées « sans effet spécifique »

Les VLEP françaises relatives aux poussières réputées « sans effet spécifique » sont issues de l'article R. 4222-10 : dans les locaux à pollution spécifique, les concentrations moyennes en poussières totales et alvéolaires de l'atmosphère inhalée par un travailleur, évaluées sur 8 heures, ne doivent pas dépasser respectivement 10 et 5 mg/m³ d'air. Une circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 précise que ces poussières « *ne sont pas en mesure de provoquer seules sur les poumons ou sur tout autre organe ou système du corps humain d'autre effet que celui de surcharge* ». Ces valeurs réglementaires contraignantes ont été adoptées par le décret 84-1093 du 7 décembre 1984 sans justification scientifique publiée et correspondent à des empoussièrtements jugés depuis longtemps comme excessifs en hygiène industrielle [2].

Ces poussières réputées « sans effet spécifique » doivent répondre aux critères suivants :

- les agents chimiques concernés n'ont pas de VLEP applicables ;
- ils sont insolubles ou très faiblement solubles dans l'eau ou les fluides biologiques notamment pulmonaire ;
- ils ne sont ni cytotoxiques, génotoxiques, radioactifs, immunogènes ou réactifs chimiquement dans le tissu pulmonaire ; ils ne provoquent pas d'effets toxiques autres qu'une inflammation secondaire liée à une surcharge pulmonaire.

Le dioxyde de titane fin a longtemps été considéré comme une matière inerte, peu toxique et donc souvent classée parmi les poussières réputées « sans effet spécifique ». Par ailleurs, son profil toxicologique a été exploré par de nombreuses études tant chez l'animal que chez l'homme. Ces travaux ont notamment démontré que le dioxyde de titane fin n'était pas cancérogène chez l'homme.

La recommandation proposée par le NIOSH d'une valeur limite d'exposition professionnelle de 2,4 mg/m³ pour le dioxyde de titane fin (10 heures par jour, 40 heures par semaine, diamètre unitaire des particules supérieur à 100 nm) pourrait ainsi contribuer à la réévaluation des valeurs limites des poussières réputées « sans effet spécifique ».

Références bibliographiques

- [1] Nanotechnologies: a preliminary risk analysis. Workshop organized in Brussels on 1–2 March 2004 by the Health and Consumer Protection Directorate General of the European Commission, 143 pages
- [2] Hervé-Bazin B, INRS, Valeurs limites « poussières totales et alvéolaires » : nécessité d'une réévaluation, Hygiène et Sécurité au Travail, PR 16, 2005
- [3] NIOSH, Current intelligence bulletin n°63. Occupational exposure to titanium dioxide, 2011
- [4] NEDO, Risk assessment of manufactured nanomaterials : titanium dioxide, 2011
- [5] BSI Nanotechnologies, Part 2: Guide to safe handling and disposal of manufactured nanomaterials, PD 6699-2, 2007
- [6] MAK, General threshold limit value for dust (respirable fraction) (Biopersistent granular dusts), 2011
- [7] BAuA, Announcement on hazardous substances 527, Manufactured nanomaterials, 2013
- [8] BAuA, Assessment criterion (reference value) for granular biopersistent particles without known significant specific toxicity (nanoscaled GBP) (respirable dust) generated from manufactured ultrafine particles, 2015
- [9] IFA, Criteria for assessment of the effectiveness of protective measures:
<http://www.dguv.de/ifa/Fachinfos/Nanopartikel-am-Arbeitsplatz/Beurteilung-von-Schutzma%C3%9Fnahmen/index-2.jsp>
- [10] MAK, Titanium dioxide (respirable fraction), MAK value documentation 2009
- [11] Lee KP, Trochimowicz HJ, Reinhardt CF, Pulmonary response of rats exposed to titanium dioxide (TiO₂) by inhalation for two years. Toxicol Appl Pharmacol 79:179–192, 1985
- [12] Muhle H, Bellmann B, Creutzenberg O, Dasenbrock C, Ernst H, Kilpper R, MacKenzie JC, Morrow P, Mohr U, Takenaka S, Mermelstein R, Pulmonary response to toner upon chronic inhalation exposure in rats. Fund Appl Toxicol 17:280–299, 1991
- [13] Heinrich U, Fuhst R, Rittinghausen S, Creutzenberg O, Bellmann B, Koch W, Levsen K, Chronic inhalation exposure of Wistar rats and two different strains of mice to diesel engine exhaust, carbon black, and titanium dioxide. Inhal Toxicol 7(4):533–556, 1995
- [14] Cullen RT, Jones AD, Miller BG, Tran CL, Davis JMG, Donaldson K, Wilson M, Stone V, Morgan A, Toxicity of volcanic ash from Montserrat. Edinburgh, UK: Institute of Occupational Medicine. IOM Research Report TM/02/01, 2002
- [15] Tran CL, Cullen RT, Buchanan D, Jones AD, Miller BG, Searl A, Davis JMG, Donaldson K, Investigation and prediction of pulmonary responses to dust. Part II. In: Investigations into the pulmonary effects of low toxicity dusts. Parts I and II. Suffolk, UK: Health and Safety Executive, Contract Research Report 216/1999, 1999

- [16] Bermudez E, Mangum JB, Asgharian B, Wong BA, Reverdy EE, Janszen DB, Hext PM, Warheit DB, Everitt JI, Long-term pulmonary responses of three laboratory rodent species to subchronic inhalation of pigmentary titanium dioxide particles. *Toxicol Sci* 70(1):86–97, 2002
- [17] Bermudez E, Mangum JB, Wong BA, Asgharian B, Hext PM, Warheit DB, Everitt JI, Pulmonary responses of mice, rats, and hamsters to subchronic inhalation of ultrafine titanium dioxide particles. *Toxicol Sci* 77:347–357, 2004
- [18] Warheit DB, How to measure hazards/risks following exposures to nanoscale or pigment-grade titanium dioxide particles. *Toxicol Lett.* 220(2):193-204, 2013
- [19] Liou SH, Tsai CSJ, Pelclova D, Schubauer-Berigan MK, Schulte PA, Assessing the first wave of epidemiological studies of nanomaterial workers. *J Nanopart Res* 17(10). doi={10.1007/s11051-015-3219-7}, 2015
- [20] Donaldson K, Concordance between in vitro and in vivo dosimetry in the proinflammatory effects of low-toxicity, low-solubility particles: the key role of the proximal alveolar region. *Inhal. Toxicol.* 20(1):53-62, 2008
- [21] INRS, Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. Aide-Mémoire Technique, ED 984, 32 p., 2012
- [22] AFNOR, Air des lieux de travail – conduite d'une intervention en vue d'estimer l'exposition professionnelle aux agents chimiques par prélèvement et analyse de l'air des lieux de travail. NF X43-298, Paris, 29 p., 2013
- [23] INRS, Stratégie de prélèvement. Guide méthodologique MétroPol, 2015 (Disponible sur <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=outil49>)
- [24] Witschger O, Le Bihan O, Reynier M, Durand C, Marchetto A, Zimmermann E, Charpentier D, INRS, Préconisations en matière de caractérisation des potentiels d'émission et d'exposition professionnelle aux aérosols lors d'opérations mettant en œuvre des nanomatériaux. *Hygiène et Sécurité au Travail*, ND 2355, 226:41-55, 2012
- [25] OCDE, Harmonized tiered approach to measure and assess the potential exposure to airborne emissions of engineered nano-objects and their agglomerates and aggregates at workplaces. *ENV/JM/MONO(2015)19*, 51 p., 2015
- [26] Guseva-Canu I, Ducamp S, Delabre L, Audignon-Durand S, Ducros C, Durand C, Iwatsubo Y, Jezewski-Serra D, Le Bihan O, Malard S, Radauceanu A, Reynier M, Ricaud M, Witschger O, Proposition de méthode d'identification et d'observation des postes de travail potentiellement exposants aux nanomatériaux. *Références en Santé au Travail*, TM 35, 143:33-62, 2015
- [27] NIOSH, Element by ICP (Nitric/Perchloric acid ashing). NMAM Method 7300, <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/7300.pdf>, 2003
- [28] AFNOR, Air des lieux de travail. Détermination des métaux et métalloïdes dans les particules en suspension dans l'air par spectrométrie d'émission atomique avec plasma à couplage inductif (3 parties). NF EN ISO 15202, 2010
- [29] INRS, Métaux et métalloïdes M-122. Base de données MétroPol, 2015 (Disponible sur <http://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html>)
- [30] Mudunkotuwa IA, Anthony TR, Grassian VH, and Peters TM, Accurate quantification of TiO₂ nanoparticles collected on air filters using a microwave-assisted acid digestion method. *J. Occup. Environ. Hyg* 13(1):30-39, 2016
- [31] Ricaud M, Chazelet S, Belut E, Bemmerl D, Thomas D, INRS, Nanomatériaux – Ventilation et filtration de l'air des lieux de travail, ED 6181, 2014

- [32] Cesard V, Belut E, Prevost C, Taniere A, Rimbert N, Assessing the containment efficiency of a microbiological safety cabinet during the simultaneous generation of a nanoaerosol and a tracer gas. *Ann Occup Hyg* 57(3):345-359, 2013
- [33] *Emploi de matériaux pulvérulents – guide pratique de ventilation 17*, INRS, ED 767, 2004
- [34] Lee JH, Kwon M, Ji JH, Kang CS, Ahn KH, Han JH, Yu IJ, Exposure assessment of workplaces manufacturing nanosized TiO₂ and silver. *Inhal Toxicol* 23(4):226-236, 2011
- [35] Heitbrink WA, Lo LM, Dunn KH, Exposure controls for nanomaterials at three manufacturing sites. *J Occup Environ Hyg* 12(1):16-28, 2015
- [36] Old L, Methner MM, Engineering case reports. *J Occup Environ Hyg* 5(6):D63-D69, 2008