

anses

agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Les poussières dites sans effet spécifique (effets sanitaires)

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Novembre 2019 - Édition scientifique

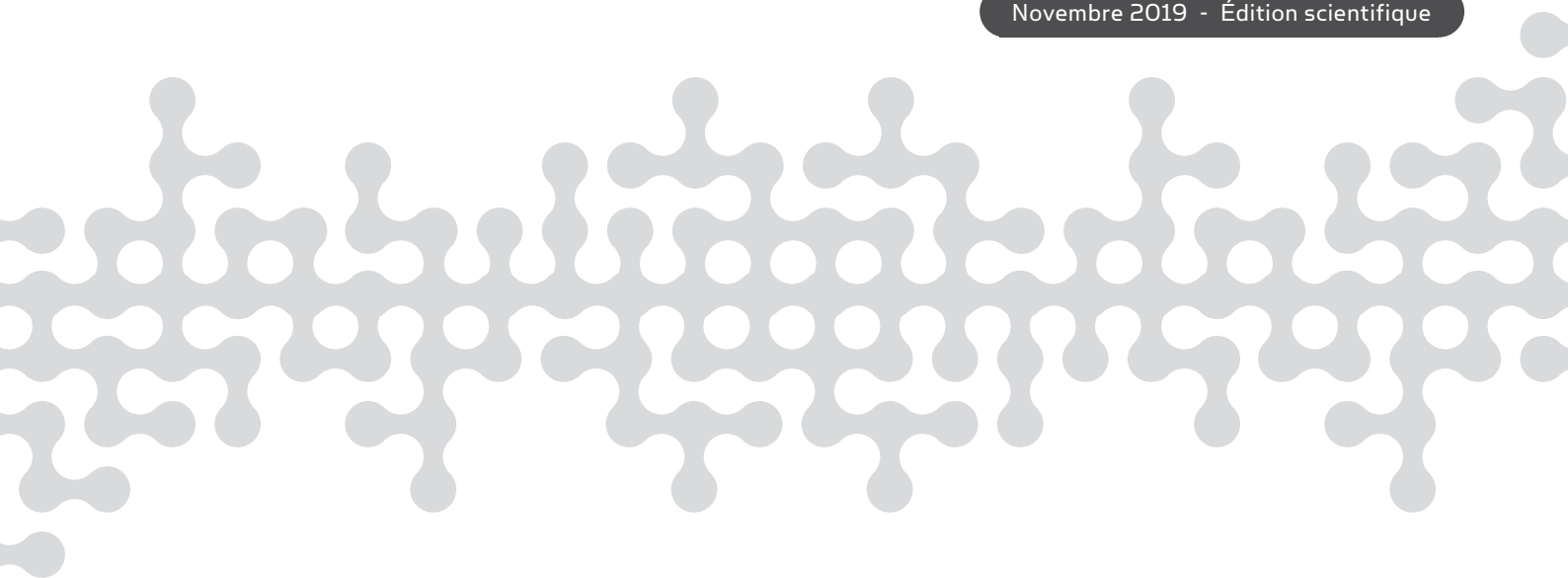


Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel

Les poussières dites sans effet spécifique

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Novembre 2019 - Édition scientifique



Le Directeur général

Maisons-Alfort, le 19 novembre 2019

AVIS **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

relatif à la proposition de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel

Evaluation des effets sur la santé sur le lieu de travail pour les poussières dites sans effet spécifique (PSES)

L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.

L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.

Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.

Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).

Ses avis sont publiés sur son site internet.

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'Anses a été saisie le 18 novembre 2015 par la direction générale du travail (DGT) afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la révision des valeurs limites d'exposition professionnelle pour les poussières dites sans effet spécifique (PSES), c'est-à-dire « qui ne sont pas en mesure de provoquer seules sur les poumons ou sur tout autre organe ou système du corps humain d'autre effet qu'un effet de surcharge » (circulaire DGT du 9 mai 1985).

La France dispose actuellement de valeurs réglementaires contraignantes pour les PSES (article R.4222-10 du code du travail) : une valeur moyenne d'exposition sur 8 heures en poussières totales de 10 mg.m⁻³ et une valeur moyenne d'exposition sur 8 heures pour les poussières alvéolaires de 5 mg.m⁻³.

Suite à la publication de l'avis de l'Anses relatif à la pollution chimique de l'air des enceintes de transports ferroviaires souterrains et des risques associés chez les travailleurs, la DGT a demandé à l'Anses de réévaluer ces valeurs,

Cette demande ayant été qualifiée de prioritaire, la démarche suivie pour recommander de nouvelles valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) s'est appuyée sur une analyse critique des rapports et expertises scientifiques internationaux déjà existants et pas sur une analyse de toute la littérature scientifique existante selon la méthodologie habituellement mise en œuvre.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise – Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

L'expertise collective a été réalisée par les comités d'experts spécialisé (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel » (ou CES VLEP) puis du CES « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) depuis septembre 2017 sur la base d'un rapport initial rédigé par un expert rapporteur et plusieurs agents de l'Anses.

Les travaux d'expertise ont été soumis régulièrement aux CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques.

Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques sur le rapport intitulé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel – Recommandations de Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP) pour les Poussières dites sans effet spécifique (PSES) à partir de recommandations scientifiques existantes » (octobre 2019).

Le CES VSR (mandat 2017-2020) a adopté la synthèse et les conclusions de l'expertise collective le 22 mars 2019. Le rapport et la note d'expertise collective ont fait l'objet d'une consultation publique du 13 mai 2019 au 13 juillet 2019. Les personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés à l'annexe 4 du rapport d'expertise collective. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VSR (mandat 2017-2020) qui a adopté le rapport d'expertise collective ainsi que la note d'expertise collective le 17 octobre 2019.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

■ Définition et données physico-chimiques

Les poussières sans effet spécifique (PSES) sont définies comme des poussières ne présentant pas d'effet autre que ceux résultant des conséquences d'une surcharge pulmonaire, à défaut d'avoir pu démontrer un effet spécifique. D'autres poussières et plus généralement d'autres substances, exclues des critères de définition des PSES, font alors l'objet de VLEP particulières.

Les particules concernées par la définition des PSES présentent les caractéristiques suivantes :

- insolubilité ou très faible solubilité. Par convention, un composé sera dit « pratiquement insoluble » ou insoluble si sa solubilité est inférieure en proportion à 1/10.000 (CRC, 2016) ;
- propriété de surface : les PSES ne présentent pas d'activité de surface (ex. propriété oxydo-réductrice ou catalytique telle que la génération d'espèces réactives de l'oxygène, ROS) ;
- ne sont en particulier ni cytotoxiques, génotoxiques, radio-actives, immunogènes ou réactives chimiquement dans le tissu pulmonaire ; elles sont en revanche susceptibles d'exercer une génotoxicité indirecte via un processus inflammatoire (ILSI, 2000) ;
- forme : particulaire et non pas fibreuse ;
- taille : sont exclues, les particules ultrafines, les agrégats et agglomérats de particules nanométriques y compris s'ils sont de même composition chimique que les PSES.

Il doit être souligné que ces poussières sont considérées comme PSES à défaut d'avoir pu démontrer qu'elles ont un effet spécifique : pour une substance donnée, il s'agit donc d'un classement transitoire susceptible d'être revu si des effets spécifiques sont démontrés. Ce classement n'exclut pas la possibilité qu'une substance donnée ait des effets plus marqués qu'une autre (ex. effets respiratoires survenant à des niveaux d'exposition plus faibles).

Définition des fractions conventionnelles inhalable, thoracique et alvéolaire

Au voisinage des voies respiratoires, les particules d'aérosol¹ peuvent être inhalées. Elles se déposent ensuite le long des voies aériennes (des fosses nasales et de la bouche aux alvéoles pulmonaires). Elles peuvent alors avoir une action soit locale (irritation) soit à distance selon leurs caractéristiques physico-chimiques d'ensemble (forme, espèces chimiques, solubilité, propriétés de surface, ...). La norme NF EN 481 définit plusieurs fractions granulométriques des particules en suspension dans l'air en lien avec leur pénétration dans l'arbre respiratoire, ainsi que les conventions d'échantillonnage de ces fractions. Les trois principales fractions conventionnelles sont les fractions inhalable, thoracique et alvéolaire.

La **fraction inhalable** correspond à la fraction massique des particules totales en suspension dans l'air inhalée par le nez et par la bouche.

La **fraction thoracique** correspond à la fraction massique des particules inhalées pénétrant au-delà du larynx.

La **fraction alvéolaire** correspond à la fraction massique des particules inhalées qui pénètre dans les voies aériennes non ciliées.

Dans le cadre de ces travaux ne sont considérées que **les fractions inhalable et alvéolaire**, dans la mesure où les expertises scientifiques déjà disponibles ne recommandent des VLEP que pour ces deux fractions conventionnelles.

■ **Expertises scientifiques disponibles**

Les expertises scientifiques suivantes ont été identifiées et analysées :

- Maximale Arbeitsplatz-Konzentration (MAK) (fraction alvéolaire : 2011, fraction inhalable : 1997) ;
- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) (2011) : rapport relatif aux expositions professionnelles au dioxyde de titane et recommandant des VLEP ;
- Health & Safety Executive Research Report 141 (HSE) (2003) ;
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) : la dernière publication de la monographie date de 2001 (supprimée des références depuis) et ne fournit plus que des recommandations (donc non prise en considération dans la suite des travaux).

Dans l'ensemble des documents disponibles, les effets critiques retenus pour la recommandation de VLEP sont tous basés sur les conséquences engendrées par une surcharge pulmonaire.

Un tableau récapitulatif ci-dessous permet de constater la cohérence des différentes VLEP proposées, notamment pour la fraction alvéolaire, quel que soit le modèle utilisé pour transposer à l'Homme les données animales :

¹ Le terme « aérosol » désigne tout ensemble de particules solides ou liquides, en suspension dans un milieu gazeux. Les particules sont conventionnellement considérées comme en suspension si leur vitesse limite de chute maximale n'excède pas 0,25m/s (cf INRS ED 984, 2016)

Tableau 1 : Résumé des expertises scientifiques disponibles

Auteur	Effet critique	Etude clé	Concentration critique	Extrapolation animal-Homme	VLEP-8H recommandée chez l'Homme
Recommandations existantes pour la fraction inhalable					
MAK Inhalable 1997	Augmentation d'environ 5% de l'incidence de la bronchite chronique	Etude chez l'Homme de la DFG (1983) réanalysée	3,8 mg.m ⁻³	aucune	4,0 mg.m ⁻³
Recommandations existantes pour la fraction alvéolaire					
MAK Alvéolaire A 2011	Réponse inflammatoire proliférative pulmonaire	Muhle et al. (1991) Etude chez le rat exposé à des poudres de toner ou de TiO ₂	NOAEC = 1 mg.m ⁻³	Modèle MPPD	0,3 mg.m ⁻³ (pour d=1)* : moyenne des 3 valeurs (0,11, 0,25 et 0,50 mg.m ⁻³)
MAK Alvéolaire B 2011	Déplacement du volume de distribution des macrophages alvéolaires < 6%	Plusieurs études chez le rat, 6 particules différentes	$NO(A)EC = \frac{1\mu L}{0.29m^3} \times \frac{\rho}{\int vi} \times \frac{100}{PM_{resp}} \left[\frac{mg}{m^3} \right]$	Modèle MPPD	
NIOSH Alvéolaire	Inflammation et cancer	Plusieurs études chez le rat	Modélisation dose réponse avec calcul de benchmark dose	Conversion avec le ratio des surfaces pulmonaire rat/Homme	2,4 mg.m ⁻³
HSE, Research Report 141 (2003) préparé par "Institute of Occupational Medicine"	Inflammation (<2% de granulocytes neutrophiles dans le liquide de lavage broncho alvéolaire pour 95% de la population)	Sans objet	NOAEC = 4,0 mg.m ⁻³ (obtenue par modélisation)	Modèle PBPK (Tran et al, 1999)	1,3 mg.m ⁻³

*Concernant la VLEP-8h pour la fraction alvéolaire, la Commission MAK recommande la moyenne des 3 valeurs issues des dérivations A et B :

- A : 0,11 mg.m⁻³ pour la poudre de toner
- A : 0,25 mg.m⁻³ pour la poudre de TiO₂
- B : 0,5 mg.m⁻³ sur la base d'une étude utilisant 6 particules différentes

■ Éléments de proposition pour fixer des VLEP

La toxicité générale des PSES résulte de la rétention prolongée dans le poumon des particules, susceptibles au-dessus d'un certain seuil d'entraîner une diminution de la clairance pulmonaire (alvéolaire et bronchique) par surcharge des mécanismes d'épuration conduisant à des conséquences locales telles que l'inflammation.

L'accumulation de poussières inhalables dans les poumons est susceptible d'entraîner des désordres progressifs dont la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). La BPCO est une maladie pulmonaire se caractérisant par une baisse persistante de l'écoulement des gaz inspirés se développant sur des années ou des décennies. Les symptômes s'aggravent progressivement, avec un essoufflement à l'effort finissant par se produire aussi au repos.

Les aérosols dits alvéolaires, y compris les gouttelettes qui contiennent des particules fines peu solubles, appelées aussi poussières fibrogènes, peuvent provoquer des maladies chroniques avec la formation de tissu conjonctif. Le développement de la fibrose étant conditionné par le dépôt des aérosols dans l'espace alvéolaire, la concentration atmosphérique en poussières relative à la fraction alvéolaire est donc à utiliser pour évaluer l'impact des aérosols fibrogènes (MAK and BAT, 2016). Le dépôt est dépendant de la concentration en particules, la densité du matériau, la taille et la forme des particules, la tendance à l'agglomération/agrégation et la granulométrie de l'aérosol. Le lieu de dépôt de l'aérosol dans les voies respiratoires est, en plus des caractéristiques physico-chimiques, fortement influencé par les différences anatomiques inter-individuelles et inter-espèces (ramification de l'appareil bronchique), la respiration via le nez ou la bouche chez l'Homme (travail physique), la fréquence respiratoire et les changements physiopathologiques (ex. maladie chronique obstructive) (MAK and BAT, 2016, chap Vc). Les particules se distribuent différemment chez l'Homme et l'animal (MAK 2012 ; Hofmann et Bergmann, 1998).

Concernant le risque cancérigène, la plupart des groupes d'experts (MAK, ILSI, NIOSH, CIRC) considèrent que si le risque cancérigène n'a pas été démontré chez l'Homme, il ne peut être rejeté en tant que conséquence possible d'une inflammation chronique.

- Choix de VLEP
 - VLEP-8h pour la fraction inhalable

La valeur de la Commission MAK de 4 mg.m^{-3} est la seule actuellement disponible avec un fondement scientifique documenté. La Commission MAK a déterminé une valeur seuil, à partir des données d'une étude chez l'Homme pour l'atteinte de la fonction pulmonaire, correspondant à une augmentation d'environ 5 % de l'incidence de base de la bronchite chronique. Dans les années 1966-1970, l'étude de la Deutsche Forschung Gemeinschaft (DFG) sur la bronchite chronique a été réalisée initialement comme une étude épidémiologique transversale. La collecte de données a été poursuivie dans les années 1972-1977 sous la forme d'une étude longitudinale sur des ouvriers de fonderie. Cette valeur apparaît protectrice dans la mesure où les expositions comprenaient également des poussières à effets spécifiques identifiés.

Le CES VSR, au regard des expertises scientifiques actuellement disponibles, propose donc de retenir la valeur de 4 mg.m^{-3} pour la VLEP-8h de la fraction inhalable des PSES.

- VLEP-8h pour la fraction alvéolaire

L'approche décrite dans le rapport du HSE est différente de celle du NIOSH et de la Commission MAK, par l'utilisation d'un modèle PBPK (Tran *et al.*, 1999). Ce modèle permet de calculer les fractions de masses de particules à différents temps dans différents compartiments pulmonaires, principalement la surface alvéolaire, le tissu interstitiel et les ganglions lymphatiques (eux même divisés en sous compartiments). Cependant, l'inconvénient de cette approche est que la capacité prédictive du modèle PBPK n'a pas été établie chez l'Homme bien qu'il utilise des paramètres physiologiques du corps humain bien établis.

Cette approche n'a donc pas été retenue.

Les principales différences entre les deux approches de la commission MAK (A et B) résident dans le choix de l'effet critique, le nombre d'études clés sélectionnées, le nombre de substances étudiées

et la concentration critique utilisée. Les deux approches se basent sur l'utilisation du logiciel MPPD pour réaliser l'extrapolation animal-Homme.

L'approche MAK A est basée sur la réponse inflammatoire proliférative pulmonaire, c'est à dire que la NOAEC retenue ne devait pas induire une augmentation significative des cellules inflammatoires, des cytokines spécifiques de l'inflammation, des enzymes spécifiques de la cytotoxicité ou de l'hyperplasie de l'épithélium pulmonaire. En comparaison, l'approche MAK B, basée sur l'étude de Pauluhn *et al.*, 2011, présente l'avantage de proposer une valeur issue de 6 types de particules de densités différentes. Elle est également basée sur un mécanisme d'action mieux documenté.

La Commission MAK a recommandé comme VLEP-8h la moyenne des 3 valeurs issues des deux approches. Cependant, l'approche B de la Commission MAK, aboutissant à une VLEP-8h de 0,50 mg.m⁻³ (pour d=1), a été préférée à l'approche A par le CES VSR pour les raisons mentionnées ci-dessus.

Les principales différences entre les approches MAK et NIOSH résident également dans le choix de l'effet critique, le nombre d'études clés sélectionnées, le nombre et la nature des substances étudiées et la concentration critique utilisée.

Un avantage important de l'approche B de la Commission MAK est que la valeur est basée sur 6 particules de nature différente, contrairement au NIOSH qui se base sur des études réalisées uniquement sur le TiO₂. Le CES VSR estime que les deux approches sont très comparables qualitativement et que le fait que la Commission MAK utilise 6 particules de densités différentes est un élément clé pour retenir préférentiellement cette approche. Cependant, le CES VSR estime également qu'il est important de corriger cette valeur par la densité, la Commission MAK ne l'ayant pas fait afin de laisser aux utilisateurs l'opportunité d'utiliser la densité de la particule d'intérêt.

Faute d'études ou de données de terrain permettant d'obtenir des informations sur la densité des poussières sans effet spécifique sur les lieux de travail, le CES VSR a choisi de rester en cohérence avec les données de l'étude expérimentale utilisée pour dériver la valeur de l'approche MAK B et d'être protecteur en corrigeant par la densité la plus faible des 6 particules utilisées, hors nanomatériaux (Pauluhn *et al.*, 2011). A partir de l'étude de Pauluhn *et al.* (2011), la densité la plus faible des particules à la base du calcul hors nanomatériaux est celle du noir de carbone, de 1,8 g.cm⁻³. Considérant les points forts de cette approche décrits plus haut, le CES VSR a donc fait le choix de retenir la valeur de l'approche B de la Commission MAK, corrigée par la densité de 1,8 pour la dérivation de la VLEP-8h pour la fraction alvéolaire.

La valeur retenue pour recommander une VLEP-8h pour la fraction alvéolaire pour les PSES est donc $0,5 \times 1,8 = 0,9$ mg.m⁻³. Cette valeur s'utilise donc sans considération de la densité des particules présentes dans l'atmosphère de travail.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

Conformément aux conclusions de son Comité d'Experts Spécialisés (CES) « Valeurs Sanitaires de Référence », l'Anses recommande, sur la base d'une analyse critique des rapports et expertises scientifiques internationaux déjà existants, la fixation de valeurs limites d'exposition professionnelle sur huit heures (VLEP-8h) de **4 mg.m⁻³ pour la fraction inhalable** et de **0,9 mg.m⁻³ pour la fraction alvéolaire** pour les poussières dites sans effet spécifique (PSES).

L'Anses tient à souligner que ces valeurs pourront être revues sur la base d'une analyse de toute la littérature scientifique existante selon la méthodologie habituellement mise en œuvre, si cela est jugé nécessaire dans le cadre du protocole d'accord relatif à l'organisation entre l'Anses et le ministère chargé du travail pour la mise en œuvre du programme de travail d'expertise scientifique en matière de valeurs limites atmosphériques et biologiques pour les expositions professionnelles

signé en juillet 2018. Ces valeurs constituent néanmoins une base permettant une première révision des valeurs réglementaires des PSES actuellement en vigueur.

Compte tenu du continuum granulométrique rencontré dans les milieux de travail, et bien que les VLEP recommandées concernent spécifiquement des particules de taille supérieure à 100 nm, il est proposé de les appliquer à toute exposition à des poussières inhalables ou alvéolaires qui n'ont pas d'effet spécifique suspecté, quelle qu'en soit la distribution granulométrique.

Dr Roger GENET

References

- CRC 2016. CRC Handbook of Chemistry and Physics, 97th Edition (Internet Version 2017), W. M. Haynes, ed., CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton, FL.
- Hofmann W., Bergmann R., (1998) Predictions Of Particle Deposition Patterns In Human And Rat Airways. *Inhalation Toxicology*, 10:6, 557-583. DOI: 10.1080/089583798197547
- HSE (1999) Investigation into the pulmonary effects of low toxicity dusts parts I and II. Prepared by the Institute of Occupational Medicine and the Department of Biological Sciences Napier University for the Health and Safety Executive. Contract Research Report 216/1999.
- HSE (2003). Risk assessment of inhaled particles using a physiologically based mechanistic model. Prepared by the Institute of Occupational Medicine for the Health and Safety Executive. HSE Research Report 141.
- IARC. 1997. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 68, Silica, Some Silicates, Coal Dust and para-Aramid Fibrils. Lyon: IARC.
- ILSI. Relevance of the rat lung response to particle overload for human risk assessment. A Workshop Consensus Report. *Inhalation Toxicology* 2000; 12:1-17.
- MAK [2009]. Titanium dioxide (respirable fraction). The MAK-Collection Part I, MAK Value Documentations 2014.
- MAK. 1997. General Threshold Limit Value for Dust. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 240–270.
- MAK. 2012. General threshold limit value for dust (R fraction) (Biopersistent granular dusts). The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 1–78.
- MAK [2016]. MAK- und BAT-Werte-Liste Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Deutsche Forschungsgemeinschaft 2016. Consulté le 21/06/2017
- Muhle H, Bellmann B, Creutzenberg O, Dasenbrock C, Ernst H, Kilpper R, MacKenzie JC, Morrow P, Mohr U, Takenaka S, Mermelstein R (1991). Pulmonary response to toner upon chronic inhalation exposure in rats. *Fund Appl Toxicol*; 17:280–299.
- NIOSH (2011). Occupational Exposure to titanium dioxide. *Nano Current Intelligence Bulletin* 63, DHHS (NIOSH) Publication No. 2011–160.
- NF EN 481 (Novembre 1993) Atmosphères des lieux de travail - Définition des fractions de taille pour le mesurage des particules en suspension dans l'air.
- Pauluhn J. Poorly soluble particulates: Searching for a unifying denominator of nanoparticles and fine particles for DNEL estimation. *Toxicology* 2011; 279: 176–188.
- 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.

MOTS-CLES

VLEP, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, effets sur la santé, lieux de travail, valeur de référence, poussières dites sans effet spécifique, PSES

KEY WORDS

OEL, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, health effects, workplaces, reference value, dust without specific effect, DWSE.

Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel

**Recommandations de Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP) pour les
Poussières dites sans effet spécifique (PSES) à partir de recommandations
scientifiques existantes**

**Mission permanente VLEP
Saisine n° 2017-SA-0148**

RAPPORT d'expertise collective

Comité d'experts spécialisé

« Valeurs sanitaires de référence »

Octobre 2019

Mots clés

VLEP, valeurs limites, niveaux d'exposition, milieu professionnel, agents chimiques, lieux de travail, poussières dites sans effets spécifiques, particules, surcharge pulmonaire, inflammation.

OEL, limit values, exposure levels, occupational, chemical agents, workplaces, dusts without specific effect, particles, lung overload, inflammation.

Présentation des intervenants

PRÉAMBULE : Les experts membres de comités d'experts spécialisés, de groupes de travail ou désignés rapporteurs sont tous nommés à titre personnel, *intuitu personae*, et ne représentent pas leur organisme d'appartenance.

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « EXPERTISE EN VUE DE LA FIXATION DE VALEURS LIMITEES A DES AGENTS CHIMIQUES EN MILIEU PROFESSIONNEL » (CES VLEP) (2014 – 2017)

Président

M. Claude VIAU – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, IBE, hygiène industrielle, métrologie des polluants

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, chimie ; également membre du CES « caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence ».

M. Stéphane BINET – Expert toxicologue à la direction scientifique (INRS) - Compétences : toxicologie.

Mme Irina CANU – Epidémiologiste toxicologue (Institut universitaire romand de santé au travail) - Compétences : Epidémiologie, toxicologie.

Mme Anne CHEVALIER – Retraitée – Compétences : Epidémiologie ; également membre du CES « caractérisation des dangers des substances et valeurs toxicologiques de référence ».

Mme Carole DUPLAINE – Toxicologue (Sud Loire santé au travail) habilitée intervenant en prévention des risques professionnels (IPRP) - Compétences : toxicologie ; a démissionné le 13/09/2016.

Mme Perrine HOET – Professeur à l'université catholique de Louvain – Compétences : médecine, toxicologie industrielle.

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste (InVS) – Compétences : épidémiologie des risques professionnels, médecine.

Mme Anne MAITRE – Professeur des universités – praticien hospitalier (PU-PH) (CHU Grenoble) ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations » (faculté de médecine de Grenoble) – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle.

M. Fabrizio PARISELLI – Toxicologue (CNRS) - Compétences : toxicologie ; également membre du CES « Substances chimiques visées par les règlements REACH et CLP ».

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie (INRS) – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE – décédée en mars 2019

M. Frank RIVIERE – Médecin du travail (Service de santé des armées) – Compétences : médecine du travail, toxicologie.

M. Davy ROUSSET : Responsable du laboratoire d'analyse inorganique et de caractérisation des aérosols (INRS) – Compétences : métrologie des polluants dans l'air des lieux de travail, chimie inorganique.

M. David VERNEZ – Directeur de l'Institut universitaire romand de santé au travail (IST); Professeur associé à l'Université de Lausanne– Compétences : Hygiène industrielle.

M. Raymond VINCENT – Retraité -) Compétences : chimiste, métrologie des polluants.

M. Adolf VYSKOCIL – Professeur associé à l'université de Montréal – Compétences : toxicologie, IBE, hygiène industrielle.

Les travaux, objets du présent rapport ont été adoptés par les CES suivant :

COMITE D'EXPERTS SPECIALISE « VALEURS SANITAIRES DE REFERENCE » (CES VSR) (2017-2020)

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue à l'Association Interentreprises pour la Santé au Travail 19 – Compétences : Médecine du travail, toxicologie

Vice-président

M. Raymond VINCENT - Retraité (anciennement Chargé de mission à la Direction Déléguée aux Applications (INRS)) - Compétences : chimie, métrologie des polluants, évaluation des risques professionnels

Membres

M. Marc BARIL – Professeur associé à l'Université de Montréal – Compétences : Chimiste toxicologue, hygiène industrielle

M. Stéphane BINET – Pharmacien toxicologue à la Direction des Études et Recherches à l'INRS – Compétences : toxicologie générale et industrielle

Mme Michèle BISSON – Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : Pharmacien toxicologue, toxicologie générale

Mme Anne CHEVALIER – Retraîtée de l'Institut de Veille Sanitaire - Compétences : épidémiologie

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Section des Monographies du CIRC (IMO). Centre International de Recherche sur le Cancer - Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

Mme Mounia EL-YAMANI – Responsable d'unité à Santé publique France – Compétences : biochimie, toxicologie – démission juin 2019

M. Claude EMOND – Professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal – Compétences : Toxicologie, modèle PBPK, toxicocinétique, nanotoxicologie, perturbateurs endocriniens

M. Rex FITZGERALD – Expert en toxicologie réglementaire au Centre Suisse de Toxicologie Humaine Appliquée - Compétences : toxicologie de la reproduction, neurotoxicité du développement, évaluation des risques humains

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Centre antipoison de Paris - Compétences : Toxicologie médicale, médecine du travail

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain. IREC – Compétences : médecine, toxicologie industrielle et environnementale

Mme Yuriko IWATSUBO – Médecin épidémiologiste à Santé publique France – Compétences : épidémiologie des risques professionnels

Mme Cécile KAIRO – Évaluateur de risques sanitaires à Santé publique France - Compétences : Docteur en pharmacie spécialisé en environnement, toxicologie générale et évaluation des risques

Mme Laila LAKHAL – Ingénieur INRA unité Toxalim - Compétences : Toxicologie, métabolisme, perturbateurs endocriniens

M. Frédéric LIRUSSI – Maître de Conférences des Universités– Praticien Hospitalier (MCU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHU de Dijon - Compétences : Toxicologie Clinique, Toxicologie analytique, Immunité Innée, Reprotoxicité

Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : médecine, toxicologie, IBE, métrologie des polluants, hygiène industrielle

Mme Florence PILLIERE – Conseiller médical en toxicologie à l'INRS – Compétences : médecine du travail, toxicologie, IBE – décédée en mars 2019

Mme Anne PLATEL – Maître de conférences à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille – Laboratoire de Toxicologie Génétique, Institut Pasteur de Lille - Compétences : Toxicologie, Génotoxicité, QSAR

M. Henri SCHROEDER – Professeur associé à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine– Laboratoire CALBINOTOX, EA 7488 - Pharmacien neurobiologiste - Compétences : Neurotoxicité, polluants environne taux, comportement animal, développement cérébral, exposition périnatale

M. Olivier SORG – Chef de groupe de recherche à l'Université de Genève - Compétences : Docteur es science en biochimie, toxicologie expérimentale, dermatotoxicologie

M. Jérôme THIREAU – Chargé de recherche au CNRS - Compétences : Docteur es science, physiologie animale, biologie cellulaire, cardiotoxicité

M. Claude VIAU – Professeur titulaire retraité, actuellement Professeur associé du Département de santé environnemental et santé au travail, École de santé publique à l'université de Montréal – Compétences : Toxicologie, Indicateurs Biologiques d'Exposition, hygiène industrielle, métrologie des polluants

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Aurélie MATHIEU-HUART

Mme Fatoumata SISSOKO

Contribution scientifique

M. Laurent BODIN

Mme Dominique BRUNET

Mme Pauline GUILLOU

M. Christophe ROUSSELLE

Secrétariat administratif

Mme Séverine BOIX-PETRE

Mme Patricia RAHYR

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions	9
Sigles et abréviations	21
Liste des tableaux.....	22
Liste des figures	22
Préambule	23
1 Eléments de contexte.....	25
2 Les poussières sans effet spécifique.....	27
2.1 Identification.....	27
2.1.1 Définition	27
2.1.2 Propriétés physico-chimiques	28
2.1.3 Définition des fractions conventionnelles inhalable, thoracique et alvéolaire.....	29
2.2 Présentation des VLEP réglementaires et des recommandations scientifiques en matière de VLEP existantes.....	30
2.3 Toxicocinétique.....	31
2.3.1 Dépot.....	31
2.3.2 Clairance	33
2.3.3 Transfert vers le tissu interstitiel	35
2.4 Toxicité générale.....	35
2.4.1 Toxicité subchronique et chronique	35
2.4.2 Génotoxicité et cancérogénicité.....	37
2.4.3 Cohérence animal-Homme	38
2.4.3.1 Effets subchroniques et chroniques	38
2.4.3.2 Cancérogénicité	39
3 Expertises scientifiques disponibles recommandant des VLEP pour les PSES	41
3.1 Expertises scientifiques	41
3.1.1 Allemagne – Commission MAK	41
3.1.1.1 VLEP-8h recommandée par la Commission MAK pour la fraction inhalable	42
3.1.1.2 VLEP-8h recommandée par la Commission MAK pour la fraction alvéolaire	44
3.1.1.2.1 <i>Dérivation A de la valeur MAK sur la base de l'étude d'inhalation chronique de Muhle et al. (1991) chez le rat avec des poudres de toner et de TiO₂.....</i>	<i>44</i>
3.1.1.2.2 <i>Dérivation B de la valeur MAK basée sur le NOAEC chez le rat (inhalation) et sur une charge volumique n'excédant pas 6% du volume des macrophages alvéolaires</i>	<i>46</i>
3.1.1.2.3 <i>Résumé des dérivations A et B.....</i>	<i>49</i>
3.1.2 USA-NIOSH	50
3.1.3 USA-ACGIH	51
3.1.4 Health & Safety Executive Research Report	52
3.2 Autres documents disponibles	54
3.2.1 Allemagne - Comité des substances dangereuses (AGS du BAuA)	54
3.2.2 AOIH (Australian Institute of Occupational Hygienists)	55

3.3	Tableau récapitulatif	56
4	Position du CES – Choix de VLEP	57
4.1	VLEP-8h pour la fraction inhalable	57
4.2	VLEP-8h pour la fraction alvéolaire	58
5	Conclusions	63
6	Bibliographie.....	64
ANNEXES	68
Annexe 1	: Lettre de saisine.....	69
Annexe 2	: Dérivation de valeurs limites d'exposition à partir de données animales. Schéma tiré du rapport TiO ₂ du NIOSH (2011)	71
Annexe 3	: Comparaison des différentes approches concernant la recommandation de VLEP-8H pour la fraction alvéolaire.....	72
Annexe 4	: Consultation publique	75
Annexe 5	: Suivi des actualisations du rapport	76

Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions

relatives à l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel

portant sur la recommandation de valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) pour les Poussières dites sans effet spécifique (PSES) à partir de recommandations scientifiques existantes

Ce document synthétise les travaux des comités d'experts spécialisés « valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) et « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES VLEP)

Présentation de la question posée

L'Anses a été saisie le 18 novembre 2015 par la direction générale du travail (DGT) afin de mener les travaux d'expertise nécessaires à la révision des valeurs limites d'exposition professionnelle pour les poussières dites sans effet spécifique (PSES), c'est-à-dire « qui ne sont pas en mesure de provoquer seules sur les poumons ou sur tout autre organe ou système du corps humain d'autre effet qu'un effet de surcharge » (circulaire DGT du 9 mai 1985).

La France dispose actuellement de valeurs réglementaires contraignantes pour les PSES (article R.4222-10 du code du travail) : une valeur moyenne d'exposition sur 8h en poussières totales de 10 mg.m^{-3} et une valeur moyenne d'exposition sur 8h pour les poussières alvéolaires de 5 mg.m^{-3} .

La DGT a demandé à l'Anses de réévaluer prioritairement ces valeurs, suite à la publication de l'avis de l'Anses relatif à la pollution chimique de l'air des enceintes de transports ferroviaires souterrains et des risques associés chez les travailleurs.

La demande de mise en priorité pour la révision de ces valeurs a conduit à proposer une organisation des travaux d'expertise en deux temps :

- dans un premier temps, la recommandation de nouvelles VLEP-8h sur la base d'une analyse critique des rapports et expertises scientifiques internationaux déjà existants ;
- dans un second temps, la réalisation d'une analyse de toute la littérature scientifique existante afin de recommander des valeurs selon la méthodologie de construction des VLEP habituellement mise en œuvre à l'Anses.

Le présent document constitue une réponse à la première étape des travaux d'expertise.

Contexte scientifique

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;

- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, en fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST), puis à l'Anses suite à la fusion de l'Afsset et de l'Afssa en 2010.

Les VLEP telles que recommandées par le CES « valeurs sanitaires de référence » selon sa méthodologie de construction, sont des niveaux de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Ces niveaux de concentrations sont déterminés par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques, de toxicologie animale, etc. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessitent généralement d'appliquer des facteurs d'ajustement aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Trois types de valeurs sont recommandées par le CES :

- valeur limite d'exposition 8 heures : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur au cours d'un poste de 8 heures. Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie, etc.), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré ;
- valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleurs sur une période de référence de 15 minutes pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition ;
- valeur plafond : il s'agit de la limite de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur, qui ne doit être dépassée à aucun moment de la période de travail. Cette valeur est appliquée aux substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme.

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

- soit en mg.m^{-3} , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;
- soit en mg.m^{-3} uniquement, pour les aérosols liquides et solides ;
- soit en f.cm^{-3} , c'est-à-dire en fibres par cm^3 pour les matériaux fibreux.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois :

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée ;
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée significative a été identifiée (Anses, 2014). Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). En effet, la pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également la nécessité d'attribuer ou non une mention « bruit » signalant un risque d'atteinte auditive en cas de co-exposition au bruit et à la substance en dessous des limites d'exposition recommandées afin que les préventeurs mettent en place des mesures appropriées (collective, individuelle et médicale).

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. La qualité de ces méthodes et leur applicabilité à la mesure des expositions aux fins de comparaison à une VLEP ont été évaluées notamment sur leur conformité aux exigences de performance de la NF-EN 482 et de leur niveau de validation.

Organisation de l'expertise

L'Anses a confié aux comités d'experts spécialisés (CES) « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel » (CES « VLEP ») puis au CES « Valeurs Sanitaires de référence » (CES « VSR ») l'instruction de cette saisine. Les travaux d'expertise ont été soumis régulièrement aux CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques.

Le rapport produit tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres des CES.

Ces travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. Ils ont été réalisés dans le respect de la norme NF X 50-110 « qualité en expertise ».

Prévention des risques de conflits d'intérêts

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont rendues publiques *via* le site internet de l'Anses (www.anses.fr).

Description de la méthode

Pour la partie relative à la recommandation de valeurs :

Un rapport de synthèse a été élaboré par un expert et soumis aux CES qui l'ont commenté et complété. Plusieurs agents de l'Anses ont également contribué à ces travaux et se sont chargés de la coordination scientifique des différents groupes d'experts.

Le présent document constitue une réponse à la première phase des travaux d'expertise : il est basé sur un inventaire des rapports et expertises collectives scientifiques disponibles à la date d'avril 2017 dans l'objectif de faire un choix de VLEP pouvant être recommandées à partir de recommandations scientifiques déjà existantes sans que ne soit réalisée une recherche bibliographique complète ; les publications citées dans ce rapport pour permettre une compréhension des problématiques en jeu sont des publications support par ailleurs référencées au sein des documents d'expertise analysés.

Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective concernant la partie effets sanitaires ont été adoptées par le CES « VSR » le 22 mars 2019.

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 13/05/2019 au 13/07/2019. Les personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe 4. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VSR qui a adopté cette version finalisée le 17/10/2019.

Résultat de l'expertise collective concernant la recommandation de VLEP à partir de recommandations scientifiques existantes

Définition et données physico-chimiques

Les poussières sans effet spécifique (PSES) sont définies comme des poussières ne présentant pas d'effet autre que ceux résultant des conséquences d'une surcharge pulmonaire, à défaut d'avoir pu démontrer un effet spécifique. D'autres poussières et plus généralement d'autres substances, exclues des critères de définition des PSES, font alors l'objet de VLEP particulières.

Les particules concernées par la définition des PSES présentent les caractéristiques suivantes :

- Insolubilité ou très faible solubilité. Par convention, un composé sera dit « pratiquement insoluble » ou insoluble si sa solubilité est inférieure en proportion à 1/10.000 (CRC, 2016) ;
- Propriété de surface : les PSES ne présentent pas d'activité de surface (ex. propriété oxydo-réductrice ou catalytique telle que la génération d'espèces réactives de l'oxygène, ROS) ;
- Ne sont en particulier ni cytotoxiques, génotoxiques, radio-actives, immunogènes ou réactives chimiquement dans le tissu pulmonaire ; elles sont en revanche, susceptibles d'exercer une génotoxicité indirecte via un processus inflammatoire (ILSI, 2000) ;
- Forme : particulaire et non pas fibreuse ;
- Taille : sont exclues, les particules ultrafines, les agrégats et agglomérats de particules nanométriques y compris s'ils sont de même composition chimique que les PSES.

Il doit être souligné que ces poussières sont considérées comme PSES à défaut d'avoir pu démontrer qu'elles ont un effet spécifique : pour une substance donnée, il s'agit donc d'un classement transitoire susceptible d'être revu si des effets spécifiques sont démontrés. Ce classement n'exclut pas la possibilité qu'une substance donnée ait des effets plus marqués qu'une autre (ex. effets respiratoires survenant à des niveaux d'exposition plus faibles).

Définition des fractions conventionnelles inhalable, thoracique et alvéolaire

Au voisinage des voies respiratoires, les particules d'aérosol¹ peuvent être inhalées. Elles se déposent ensuite le long des voies aériennes (des fosses nasales et de la bouche aux alvéoles pulmonaires). Elles peuvent alors avoir une action soit locale (irritation) soit à distance selon leurs caractéristiques physico-chimiques d'ensemble (forme, espèces chimiques, solubilité, propriétés de surface, ...). La norme NF EN 481 définit plusieurs fractions granulométriques des particules en suspension dans l'air en lien avec leur pénétration dans l'arbre respiratoire, ainsi que les conventions d'échantillonnage de ces fractions. Les trois principales fractions conventionnelles sont les fractions inhalable, thoracique et alvéolaire.

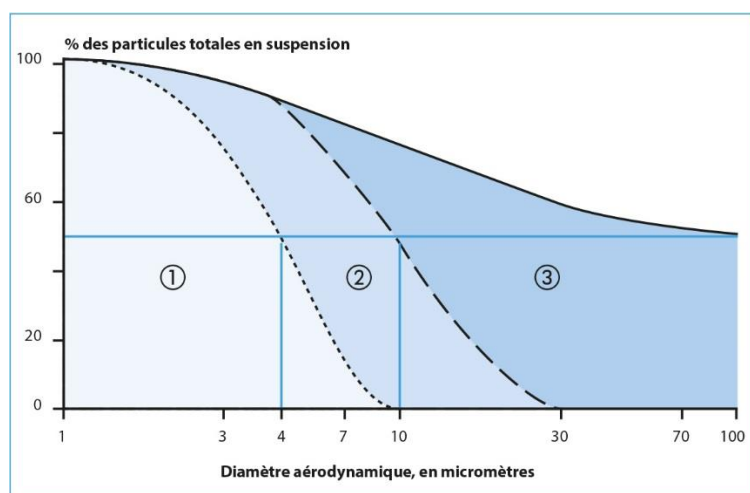


Figure 1 : Les fractions conventionnelles sont représentées par les zones que délimitent les courbes

① : alvéolaire ; ① + ② : thoracique ; ① + ② + ③ : inhalable (INRS, 2016).

La fraction inhalable (①+②+③) correspond à la fraction massique des particules totales en suspension dans l'air inhalée par le nez et par la bouche. Pour échantillonner cette fraction, le pourcentage (I) de particules de diamètre aérodynamique (D_{ae}) en suspension dans l'air à collecter, est défini conventionnellement par la relation suivante :

$$I = 50 [1 + \exp(-0,06 \cdot D_{ae})] \text{ pour } D_{ae} \leq 100 \mu\text{m}$$

La fraction thoracique (①+②) correspond à la fraction massique des particules inhalées pénétrant au-delà du larynx. L'échantillonnage de cette fraction doit être conforme à la convention suivante : le pourcentage de la convention inhalable à collecter, est donné par une distribution log-normale cumulée dont le D_{ae} médian est 11,64 µm et l'écart type géométrique 1,5. Le diamètre de coupure² par rapport à l'aérosol ambiant est de 10 µm.

La fraction alvéolaire (①) correspond à la fraction massique des particules inhalées qui pénètre dans les voies aériennes non ciliées. Conventionnellement, l'échantillonnage de cette fraction doit être tel que le pourcentage de la fraction inhalable à collecter, est défini par une distribution log-normale cumulée dont le D_{ae} médian est 4,25 µm et l'écart type géométrique 1,5. Le diamètre de coupure par rapport à l'aérosol ambiant est de 4 µm.

¹ Le terme « aérosol » désigne tout ensemble de particules solides ou liquides, en suspension dans un milieu gazeux. Les particules sont conventionnellement considérées comme en suspension si leur vitesse limite de chute maximale n'excède pas 0,25m/s (cf INRS ED 984, 2016)

² Diamètre de coupure = valeur du D_{ae} telle que 50% des particules ont un D_{ae} inférieur.

Deux autres fractions et conventions peuvent être déduites des précédentes :

La fraction extrathoracique (③) correspond à la fraction massique des particules totales en suspension dans l'air inhalée qui ne peuvent pas pénétrer au-delà du larynx. La fraction conventionnelle extrathoracique se déduit des conventions inhalable et thoracique par différence.

La fraction trachéobronchique (②) correspond à la fraction massique des particules totales en suspension dans l'air inhalée qui pénètrent au-delà du larynx mais ne peuvent pas pénétrer dans les voies aériennes non ciliées. La fraction conventionnelle trachéobronchique se déduit des conventions thoracique et alvéolaire par différence.

Dans le cadre de ces travaux ne sont considérées que les fractions inhalable et alvéolaire, dans la mesure où les expertises scientifiques déjà disponibles ne recommandent des VLEP que pour ces deux fractions conventionnelles.

Données de toxicocinétique

Au niveau du tractus respiratoire, la cinétique des PSES ne dépend que du dépôt et de la clairance.

Dépôt

Le dépôt est dépendant de la concentration en particules, la densité du matériau, la taille et la forme des particules, la tendance à l'agglomération/agrégation et la granulométrie de l'aérosol. Le lieu de dépôt de l'aérosol dans les voies respiratoires est, en plus des caractéristiques physico-chimiques, fortement influencé par les différences anatomiques inter-individuelles et inter-espèces (ramification de l'appareil bronchique), la respiration via le nez ou la bouche chez l'Homme (travail physique), la fréquence respiratoire et les changements physiopathologiques (ex. maladie chronique obstructive) (MAK and BAT, 2016, chap Vc).

Les particules se distribuent donc différemment chez l'Homme et l'animal (MAK 2012 ; Hofmann et Bergmann, 1998).

Les rats respirent par voie nasale uniquement. Leur filtre nasal est très efficace pour les particules de $D_{ae} > 5 \mu\text{m}$ ou $< 0,1 \mu\text{m}$. Chez l'Homme, la filtration nasale est beaucoup moins efficace et la respiration par voie orale se déclenche à partir d'une respiration à 35 L/min.

Les différences de lieu et de densité des dépôts sont aussi fonction de la typologie des bifurcations bronchiques entre le rat et l'Homme. Les différences anatomiques entre différentes espèces ont été décrites dans l'article de Miller (1993). Ainsi, chez l'Homme et quelles que soient leurs tailles, les PSES se déposent massivement au niveau de la carina et des aires proches des bifurcations bronchiques. Chez le rat et le chien, un dépôt plus intense et plus uniforme est observé dans la périphérie pulmonaire, bronchioles terminales et zones alvéolaires immédiatement adjacentes (MAK 2012).

Clairance

La clairance pulmonaire, dont la fonction est d'épurer les poumons, obéit à différents mécanismes : les particules sont épurées des régions alvéolaires et trachéo-bronchiques selon différentes demi-vies. Chez l'Homme (non-fumeur en bonne santé), la clairance pulmonaire des poussières quasi insolubles intervient en deux phases : la première est basée sur la clairance mucociliaire ; la demi-vie des particules est de quelques heures à quelques jours. La seconde phase est essentiellement basée sur la clairance alvéolaire et la demi-vie des particules est d'environ 400 jours (MAK, 2012). Une partie des particules déposées dans les bronches et les

bronchioles ont donc des demi-vies d'élimination supérieures à une journée de travail (MAK, 1997).

Lors d'une charge en particules plus importante, on observe un afflux de monocytes et les demi-vies d'élimination augmentent car les macrophages, chargés en particules, ne fonctionnent plus de façon optimale et leur migration vers l'escalator mucociliaire est réduite. Les particules migrent alors de façon croissante à travers les cellules alvéolaires de type I (ou entre elles) et atteignent l'interstitium ; elles peuvent aussi migrer vers le système lymphatique.

La diminution de la clairance alvéolaire, marque distinctive d'une surcharge pulmonaire en particules, a été tout d'abord corrélée avec le volume de particules internalisées dans le pool de macrophages alvéolaires (Morrow, 1988). Actuellement, la communauté scientifique débat toujours sur le paramètre le plus susceptible de pertinence en terme d'évaluation du risque : surface ou volume (Borm *et al.*, 2015).

Selon Pauluhn (2011), la demi-vie d'élimination alvéolaire est dépendante de la concentration d'exposition (exprimée en volume par m³). Par exemple pour une exposition cumulée qui passerait de 1 µL/m³ à 10 µL/m³, la T_{1/2} d'élimination passerait de 60 jours à plus d'un an chez le rat.

Transfert vers le tissu interstitiel

Les analyses morphométriques de sections histologiques d'Hommes et de singes ont confirmé que les particules sont, de façon prédominante, retenues dans le tissu interstitiel et que le pourcentage de rétention augmente avec l'accroissement des doses pouvant conduire à une fibrose. En revanche, chez le rat, les particules sont retrouvées principalement dans la région alvéolaire, plus particulièrement dans les macrophages (MAK, 2012).

Données de toxicité

Toxicité subchronique et chronique

Les agents particuliers, en général, peuvent entraîner diverses pathologies du système respiratoire résultant de la surcharge pulmonaire ou d'effets cancérigènes, fibrogéniques, allergéniques ou irritants. Ces effets dépendent notamment des caractéristiques physico-chimiques et dimensionnelles et du lieu du dépôt des particules.

Les aérosols dits alvéolaires, y compris les gouttelettes qui contiennent des particules fines peu solubles, appelées aussi poussières fibrogènes, peuvent provoquer des maladies chroniques avec la formation de tissu conjonctif. Le développement de la fibrose étant conditionné par le dépôt des aérosols dans l'espace alvéolaire, la concentration atmosphérique en poussières relative à la fraction alvéolaire est donc à utiliser pour évaluer l'impact des aérosols fibrogènes (MAK and BAT, 2016).

L'hypothèse de la surcharge pulmonaire est définie en termes de conséquences liées à l'accumulation en poussières alvéolaires. Les signes de surcharge apparaissent dès lors que les macrophages, les cellules épithéliales de type II ou les cellules épithéliales bronchiques sécrètent des signaux (cytokines et chimiokines), entraînant une accumulation distincte et persistante des phagocytes. Après la multiplication et l'activation des macrophages alvéolaires, les lymphocytes et les granulocytes neutrophiles deviennent aussi les porteurs de l'inflammation pulmonaire. Leur nombre augmente considérablement. Les mécanismes physiologiques sont dépassés et différents éléments apparaissent qui signalent une surcharge en particules (MAK, 2012) :

- augmentation du nombre de particules libres dans les alvéoles non phagocytées par les cellules de type I (très peu d'assimilation par les type II) ;
- les macrophages endommagés peuvent entrer en apoptose et relâcher les particules précédemment internalisées ;

- les cellules épithéliales et les macrophages relarguent des médiateurs pro-inflammatoires (ex interleukines, chimiokines et mitogènes) ;
- les cellules épithéliales alvéolaires sont endommagées ce qui entraîne par compensation une prolifération des cellules de type II. Les médiateurs sécrétés par les macrophages et les cellules épithéliales alvéolaires ont un effet mitogène sur l'épithélium. Ces deux effets, prolifération compensatoire et mitogénicité directe, sont susceptibles de promouvoir une tumorigénicité ;
- les particules qui traversent la barrière épithéliale, pénètrent dans l'interstitium pulmonaire et stimulent indirectement une fibrose via des médiateurs de fibrogenèse sécrétés par les macrophages ayant internalisé des particules ;
- les particules atteignent les noyaux lymphatiques de façon plus importante.

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 surfacique dépassait 1 cm² de particules/cm² de région alvéolaire proximale (région la plus proche des bronchioles terminales) (Donaldson, 2008).

L'accumulation de poussières inhalables dans les poumons est susceptible d'entraîner des désordres progressifs dont la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). La BPCO est une maladie pulmonaire se caractérisant par une baisse persistante de l'écoulement des gaz inspirés se développant sur des années ou des décennies. Les symptômes s'aggravent progressivement, avec un essoufflement à l'effort finissant par se produire aussi au repos. Elle tend à être sous diagnostiquée et elle peut engager le pronostic vital.

Green (2000) a comparé les réactions tissulaires de l'Homme et du rat aux poussières granulaires biopersistantes : des réactions comparables ont été décrites pour l'accumulation de la poussière, l'encapsulation, fibrose interstitielle diffuse, la lipoprotéinose et l'hyperplasie des alvéoles et des bronchioles. Une hausse de la morbidité et de la mortalité causée par des troubles respiratoires non néoplasiques (pneumoconiose et maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)) a été observée chez l'Homme après une exposition massive aux poussières granulaires biopersistantes. Les poussières granulaires biopersistantes sont généralement moins fibrogènes que l'amiante et la silice cristalline mais ont un potentiel plus élevé de provoquer une MPOC. Comme chez les rats, l'exposition à des concentrations élevées conduit à une surcharge entraînant un effondrement de la clairance alvéolaire, mais l'inflammation aiguë et les réactions prolifératives semblent moins prononcées chez l'Homme.

Cancérogénicité

Les particules faiblement solubles provoquent des tumeurs chez les rats lorsque le dépôt dépasse les mécanismes de clairance du poumon caractérisant une condition dite de "surcharge". Puisque la réactivité du modèle rat en situation de surcharge pulmonaire dépend à la fois de l'inflammation chronique et de la prolifération cellulaire, alors aucun risque de cancer du poumon n'est attendu aux doses pulmonaires plus basses non susceptibles d'induire une inflammation chronique ou une prolifération cellulaire (ILSI, 2000).

En conclusion sur le risque cancérogène, il semble qu'il ne soit pas actuellement transposable à l'Homme en tout cas comme un risque prouvé. Néanmoins si la souris et le hamster ne développent pas de cancer aux PSES, on doit retenir que le rat est, dans ce cas, l'espèce la plus sensible. La plupart des groupes d'experts (MAK, ILSI, NIOSH, CIRC) considèrent que si le risque cancérogène n'a pas été démontré chez l'Homme, il ne peut être rejeté en tant que conséquence possible d'une inflammation chronique.

Expertises scientifiques disponibles

Les expertises scientifiques suivantes ont été identifiées :

- Maximale Arbeitsplatz-Konzentration (MAK) (fraction alvéolaire : 2011, fraction inhalable : 1997).
- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) (2011) : rapport relatif aux expositions professionnelles au dioxyde de titane et recommandant des VLEP ;
- Health & Safety Executive Research Report 141 (HSE) (2003);
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH): la dernière publication de la monographie date de 2001 (supprimée des références depuis) et ne fournit plus que des recommandations.

Dans l'ensemble des documents disponibles, les effets critiques retenus pour la recommandation de VLEP sont tous basés sur les conséquences engendrées par une surcharge pulmonaire.

Un tableau récapitulatif ci-dessous permet de constater la cohérence des différentes VLEP proposées, notamment pour la fraction alvéolaire, quel que soit le modèle utilisé pour transposer à l'Homme les données animales :

Tableau 1 : Résumé des expertises scientifiques disponibles

Auteur	Effet critique	Etude clé	Concentration critique	Extrapolation animal-Homme	VLEP-8H recommandée chez l'Homme
MAK Inhalable 1997	Augmentation d'environ 5% de l'incidence de la bronchite chronique	Etude chez l'Homme de la DFG (1983) réanalysée	3,8 mg.m ⁻³	aucune	4,0 mg.m ⁻³
MAK Alvéolaire A 2011	Réponse inflammatoire proliférative pulmonaire	Muhle et al. (1991) Etude chez le rat exposé à des poudres de toner ou de TiO ₂	NOAEC = 1 mg.m ⁻³	Modèle MPPD	0,3 mg.m ⁻³ (d=1) * : moyenne des 3 valeurs (0,11, 0,25 et 0,50 mg.m ⁻³)
MAK Alvéolaire B 2011	Déplacement du volume de distribution des macrophages alvéolaires < 6%	Plusieurs études chez le rat, 6 particules différentes	$NO(A)EC = \frac{1\mu L}{0.29m^3} \times \frac{\rho}{\int v_i} \times \frac{100}{PM_{i,esp}} \left[\frac{mg}{m^3} \right]$	Modèle MPPD	
NIOSH Alvéolaire	Inflammation et cancer	Plusieurs études chez le rat	Modélisation dose réponse avec calcul de benchmark dose	Conversion avec le ratio des surfaces pulmonaires	2,4 mg.m ⁻³

				rat/Homme	
HSE, Research Report 141 (2003) préparé par "Institute of Occupational Medicine"	Inflammation (>2% de granulocytes neutrophiles dans le liquide de lavage broncho alvéolaire pour 95% de la population)	Sans objet	NOAEC = 4,0 mg.m ⁻³ (obtenue par modélisation)	Modèle PBPK (Tran et al, 1999)	1,3 mg.m ⁻³

*Concernant la VLEP-8h pour la fraction alvéolaire, la Commission MAK recommande la moyenne des 3 valeurs issues des dérivations A et B :

- A : 0,11 mg.m⁻³ pour la poudre de toner
- A : 0,25 mg.m⁻³ pour la poudre de TiO₂
- B : 0,5 mg.m⁻³ sur la base d'une étude utilisant 6 particules différentes

Choix de VLEP

VLEP-8h pour la fraction inhalable

La valeur de la Commission MAK de 4 mg.m⁻³ est la seule actuellement disponible avec un fondement scientifique documenté. La Commission MAK a déterminé une valeur seuil, à partir des données d'une étude chez l'Homme pour l'atteinte de la fonction pulmonaire, correspondant à une augmentation d'environ 5 % de l'incidence de base de la bronchite chronique. Dans les années 1966-1970, l'étude DFG sur la bronchite chronique a été réalisée initialement comme une étude épidémiologique transversale. La collecte de données a été poursuivie dans les années 1972-1977 sous la forme d'une étude longitudinale sur des ouvriers de fonderie. Cette valeur apparaît protectrice dans la mesure où les expositions comprenaient également des poussières à effets spécifiques identifiés.

Le CES VSR, au regard des expertises scientifiques actuellement disponibles, propose donc de retenir une valeur de 4 mg.m⁻³ pour la VLEP-8h de la fraction inhalable des PSES.

VLEP-8h pour la fraction alvéolaire

L'approche du HSE est différente du NIOSH et de la Commission MAK, par l'utilisation d'un modèle PBPK (Tran *et al.*, 1999). Ce modèle permet de calculer les fractions de masses de particules à différents temps dans différents compartiments pulmonaires, principalement la surface alvéolaire, le tissu interstitiel et les ganglions lymphatiques (eux même divisés en sous compartiments). Cependant, l'inconvénient de cette approche est que la capacité prédictive du modèle PBPK n'a pas été établie chez l'Homme bien qu'il utilise des paramètres physiologiques du corps humain bien établis.

Cette approche n'a donc pas été retenue.

Les principales différences entre les deux approches de la commission MAK (A et B) résident dans le choix de l'effet critique, le nombre d'études clés sélectionnées, le nombre de substances étudiées et la concentration critique utilisée. Les deux approches se basent sur l'utilisation du logiciel MPPD pour réaliser l'extrapolation animal-Homme.

L'approche MAK A est basée sur la réponse inflammatoire proliférative pulmonaire, c'est à dire que la NOAEC retenue ne devait pas induire une augmentation significative des cellules

inflammatoires, des cytokines spécifiques de l'inflammation, des enzymes spécifiques de la cytotoxicité ou de l'hyperplasie de l'épithélium pulmonaire. En comparaison, l'approche MAK B, basée sur l'étude de Pauluhn *et al.*, 2011, présente l'avantage de proposer une valeur issue de 6 types de particules de densités différentes. Elle est également basée sur un mécanisme d'action mieux documenté.

La Commission MAK a recommandé comme VLEP-8h la moyenne des 3 valeurs issues des deux approches. Cependant, l'approche B de la Commission MAK, aboutissant à une VLEP-8h de $0,50 \text{ mg.m}^{-3}$ ($d=1$), a été préférée à l'approche A par le CES VSR pour les raisons mentionnées ci-dessus.

Les principales différences entre les approches MAK et NIOSH résident également dans le choix de l'effet critique, le nombre d'études clés sélectionnées, le nombre et la nature des substances étudiées et la concentration critique utilisée.

Un avantage important de l'approche B de la Commission MAK est que la valeur est basée sur 6 particules différentes, contrairement au NIOSH qui se base sur des études réalisées uniquement sur le TiO_2 . Le CES VSR estime que les deux approches sont très comparables qualitativement et que le fait que la Commission MAK utilise 6 particules de densités différentes est un élément clé pour retenir préférentiellement cette approche. Cependant, le CES VSR estime également qu'il est important de corriger cette valeur par la densité, la Commission MAK ne l'ayant pas fait afin de laisser aux utilisateurs l'opportunité d'utiliser la densité de la particule d'intérêt.

Faute d'études ou de données de terrain permettant d'obtenir des informations sur la densité des poussières sans effet spécifique sur les lieux de travail, le CES a choisi de rester en cohérence avec les données de l'étude expérimentale utilisée pour dériver la valeur de l'approche MAK B et d'être protecteur en corrigeant par la densité la plus faible des 6 particules utilisées, hors nanomatériaux (Pauluhn *et al.*, 2011). A partir de l'étude de Pauluhn *et al.* (2011), la densité la plus faible des particules à la base du calcul hors nanomatériaux est celle du noir de carbone, de $1,8 \text{ g.cm}^{-3}$. Considérant les points forts de cette approche décrits plus haut, le CES a donc fait le choix de retenir la valeur de l'approche B de la Commission MAK, corrigée par la densité de 1,8 pour la dérivation de la VLEP-8h pour la fraction alvéolaire.

La valeur retenue pour recommander une VLEP-8h pour la fraction alvéolaire pour les PSES est donc $0,5 \times 1,8 = 0,9 \text{ mg.m}^{-3}$. Cette valeur s'utilise sans considération de la densité des particules présentes dans l'atmosphère de travail.

Conclusions de l'expertise collective

VLEP-8h recommandée pour la fraction inhalable à partir des expertises scientifiques existantes : 4 mg.m^{-3}

VLEP-8h recommandée pour la fraction alvéolaire à partir des expertises scientifiques existantes : $0,9 \text{ mg.m}^{-3}$ (à utiliser sans considération de la densité des particules présentes dans l'atmosphère de travail)

Le CES VSR tient à souligner que ces valeurs pourront être revues de façon plus précises à l'issue de la seconde phase des travaux à mener, mais elles constituent néanmoins une base permettant une première révision des valeurs réglementaires des PSES actuellement en vigueur.

Compte tenu du continuum granulométrique rencontré dans les milieux de travail, et bien que la présente VLEP concerne spécifiquement des particules de taille supérieure à 100 nm, le CES suggère d'appliquer cette VLEP à toute exposition à des poussières inhalables ou alvéolaires qui n'ont pas d'effet spécifique suspecté, quelle qu'en soit la distribution granulométrique.

Sigles et abréviations

ACGIH : American Conference of Governmental Industrial Hygienists

AGS : Ausschuss für Gefahrstoffe

AGW : Arbeitsplatzgrenzwerte

AIOH : Australian Institute of Occupational Hygienists

Anses : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CEH : Concentration Equivalente Humaine

CES : Comité d'Experts Spécialisés

CIRC : Centre international de Recherche sur le Cancer

DAF : Dosimetric Adjustment Factor (facteur d'ajustement dosimétrique)

DFG : Deutsche Forschungsgemeinschaft

EFS : enceintes ferroviaires souterraines

CVF : Capacité vitale forcée

GSD : déviation géométrique standard

HSE : Health and Safety Executive

ICRP : International Commission on Radiological Protection

ILO : International Labour Organization

ILSI : International Life Sciences Institute

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire

MA : Macrophages Alvéolaires

MAK : Maximale Arbeitsplatz-Konzentration

MMAD : Mass Median Aerodynamic Diameter

MPOC : Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique

MPPD : Multiple-Path Particle Dosimetry Model

NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health

NOAEC : No-Observed-Adverse-Effect Concentration

OTEC : Overload Threshold Exposure Concentration

PM_{Alv} : volume de particules retenues au niveau alvéolaire

PLST (EU) : Poor Solubility Low Toxicity

PNOS (ACGIH): Particles (insoluble or poorly soluble) Not Otherwise Specified

PNOR (OSHA) Particulates Not Otherwise Regulated (Total Dust)

PSES : Poussières dites « sans effet spécifique »

TLV : Threshold Limit Value

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

VLCT : Valeur Limite Court Terme

VLEP : Valeur Limite d'Exposition Professionnelle

Liste des tableaux

Tableau 1 : Résumé des expertises scientifiques disponibles _____	17
Tableau 3 : Valeurs limites génériques pondérées sur 8 heures pour les poussières (mg.m ⁻³) _____	30
Tableau 4 : VLCT-15 min pour les poussières (mg.m ⁻³) _____	31
Tableau 5 : Caractéristiques des particules utilisées dans la publication de Pauluhn et al., 2011 _____	47
Tableau 6 : Résumé des expertises scientifiques disponibles _____	56
Tableau 7 : Comparaison des approches A et B de la Commission MAK _____	60
Tableau 8 : Comparaison des approches NIOSH et MAK B _____	61

Liste des figures

Figure 1 : Les fractions conventionnelles sont représentées par les zones que délimitent les courbes _____	13
Figure 2 : Les fractions conventionnelles sont représentées par les zones que délimitent les courbes _____	Erreur ! Signet non défini.
Figure 3 : Prédiction du dépôt total et régional des particules en fonction de leur taille dans les voies respiratoires chez l'Homme (Witschger et Fabriès, 2005) _____	32
Figure 4 : Modèles anatomiques des voies respiratoires (Miller, 1993) _____	33
Figure 5 : Dépôt alvéolaire des particules chez l'Homme et le rat (MAK, 1997) _____	33
Figure 6 : Facteurs de clairance pour des particules γ -marquées ou des particules de toner dans les poumons de rats en fonction du volume retenu de différents matériaux tests _____	34
Figure 7 : Ratios de concentrations poussières totales vs fines (CG/CF) en fonction de différentes catégories de poussières. _____	42
Figure 8 : Comparaison des concentrations obtenues selon un échantillonnage d'ambiance ou individuel _____	43

Préambule

Le dispositif français d'établissement des VLEP comporte trois phases clairement distinctes :

- une phase d'expertise scientifique indépendante (seule phase confiée à l'agence) ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, fonction de problèmes de faisabilité technico-économique.

L'organisation de la phase d'expertise scientifique nécessaire à la fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) a été confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST), puis à l'Anses suite à la fusion de l'Afsset et de l'Afssa en 2010.

Les VLEP telles que recommandées par le CES, sont des niveaux de concentration en polluants dans l'atmosphère des lieux de travail à ne pas dépasser sur une période de référence déterminée et en deçà desquels le risque d'altération de la santé est négligeable. Même si des modifications physiologiques réversibles sont parfois tolérées, aucune atteinte organique ou fonctionnelle de caractère irréversible ou prolongée n'est admise à ce niveau d'exposition pour la grande majorité des travailleurs. Ces niveaux de concentration sont déterminés en considérant que la population exposée (les travailleurs) est une population qui ne comprend ni enfants ni personnes âgées.

Ces niveaux de concentrations sont déterminés par les experts du CES à partir des informations disponibles dans des études épidémiologiques, cliniques ou de toxicologie animale. L'identification de ces concentrations sécuritaires pour la santé humaine nécessitent généralement d'appliquer des facteurs d'ajustement aux valeurs identifiées directement par les études. Ces facteurs permettent de prendre en compte un certain nombre d'éléments d'incertitude inhérents à la démarche d'extrapolation conduite dans le cadre d'une évaluation des effets sanitaires des substances chimiques sur l'Homme.

Trois types de valeurs sont recommandées par le CES :

- Valeur limite d'exposition 8 heures : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur au cours d'un poste de travail 8 heures. Dans l'état actuel des connaissances scientifiques (en toxicologie, médecine, épidémiologie, etc.), la VLEP-8h est censée protégée d'effets sur la santé à moyen et long termes, les travailleurs exposés régulièrement et pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré.
- Valeur limite d'exposition à court terme (VLCT) : il s'agit de la limite de la moyenne pondérée en fonction du temps de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur sur une période de référence de 15 minutes pendant le pic d'exposition quelle que soit sa durée. Elle vise à protéger les travailleurs des effets néfastes sur la santé (effets toxiques immédiats ou à court terme, tels que des phénomènes d'irritation), dus à des pics d'exposition.
- Valeur plafond : il s'agit de la limite de la concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur, qui ne doit être dépassée à aucun moment de la période de travail. Cette valeur est appliquée aux substances reconnues comme irritant fort ou corrosif ou pouvant causer un effet grave potentiellement irréversible, à très court terme

Ces trois types de valeurs sont exprimés :

- soit en mg.m^{-3} , c'est-à-dire en milligrammes d'agent chimique par mètre cube d'air et en ppm (parties par million), c'est-à-dire en centimètres cube d'agent chimique par mètre cube d'air, pour les gaz et les vapeurs ;
- soit en mg.m^{-3} uniquement, pour les aérosols liquides et solides ;
- soit en f.cm^{-3} , c'est-à-dire en fibres par cm^3 pour les matériaux fibreux.

La valeur de la VLEP-8h peut être dépassée sur de courtes périodes pendant la journée de travail à condition toutefois :

- que la moyenne pondérée des valeurs sur l'ensemble de la journée de travail ne soit pas dépassée ;
- de ne pas dépasser la valeur de la VLCT si elle existe.

En plus des VLEP, le CES évalue la nécessité d'attribuer ou non une mention « peau », lorsqu'une pénétration cutanée significative a été identifiée (Anses, 2014). Cette mention indique la nécessité de prendre en compte la voie d'exposition cutanée dans l'évaluation de l'exposition et, le cas échéant, de mettre en œuvre des mesures de prévention appropriées (telles que le port de gants de protection). En effet, la pénétration cutanée des substances n'est pas prise en compte pour la détermination des niveaux de valeurs limites atmosphériques et peut donc potentiellement entraîner des effets sanitaires indépendamment du respect de ces dernières.

Le CES évalue également la nécessité d'attribuer ou non une mention « bruit » signalant un risque d'atteinte auditive en cas de co-exposition au bruit et à la substance en dessous des limites d'exposition recommandées afin que les préventeurs mettent en place des mesures appropriées (collective, individuelle et médicale) (Anses, 2014).

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail. La qualité de ces méthodes et leur applicabilité à la mesure des expositions aux fins de comparaison à une VLEP ont été évaluées notamment sur leur conformité aux exigences de performance de la NF-EN 482³ et de leur niveau de validation. Suite à cette évaluation, les méthodes peuvent être classées en différentes catégories :

- catégorie 1A : méthode permettant la mesure d'une VLEP contraignante. La méthode est reconnue et validée (l'ensemble des critères de performance de la NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 1B : méthode permettant la mesure d'une VLEP contraignante sous conditions de préciser quelques points de la méthode (une grande majorité des critères de performance de la NF-EN 482 sont satisfaits) ;
- catégorie 2 : méthode permettant la mesure d'une VLEP indicative. Il manque des données pour que la méthode puisse être validée ;
- catégorie 3 : la méthode n'est pas recommandée et ne doit pas être utilisée à des fins de comparaison aux VLEP.

³ NF EN 482 : Exposition sur les lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des procédures de mesure des agents chimiques.

1 Eléments de contexte

A la suite de la saisine DGT/DGS/DGPR du 11 octobre 2011, l'Anses a rendu, le 7 septembre 2015, un avis relatif à la pollution chimique de l'air des enceintes de transports ferroviaires souterrains et des risques sanitaires associés chez les travailleurs⁴, dont les principales conclusions sont les suivantes :

- les concentrations massiques de particules en suspension dans l'air des enceintes ferroviaires souterraines (EFS) sont supérieures à celles mesurées dans l'air intérieur (particules riches en métaux - fer, carbone - liées à la friction entre les freins, les roues, les rails et entre le matériel roulant et le système d'alimentation électrique) ;
- la toxicité de ces particules est peu documentée mais serait au moins équivalente à celle des particules de l'air ambiant extérieur pour les expositions court terme ;
- l'évaluation des risques sanitaires est incertaine mais l'exposition chronique aux particules des EFS aurait des effets délétères sur la santé cardiovasculaire et respiratoire des travailleurs concernés (seraient particulièrement visés les travailleurs en charge de la maintenance des infrastructures). Les usagers du métro dont l'exposition est intermittente ne seraient pas concernés.

L'Anses a ainsi formulé une série de recommandations en termes de mise en œuvre et poursuite de mesures de prévention et de réduction des expositions des travailleurs par les exploitants du transport ferroviaire en souterrain, d'amélioration des connaissances pour mieux évaluer les risques pour les travailleurs (études épidémiologiques et toxicologiques, données d'exposition, campagne de mesures...), et de renforcement du dispositif de surveillance de la qualité de l'air de l'ensemble des réseaux pour mesurer l'efficacité des mesures prises.

L'Anses suggère également d'envisager une révision des VLEP pour les poussières réputées sans effet spécifique.

L'article R. 4222-10 du code du travail fixe en effet, dans les locaux à pollution spécifique (locaux dans lesquels des substances dangereuses ou gênantes sont émises autres que celles qui sont liées à la seule présence humaine), des VLEP applicables aux poussières sans effet spécifique, c'est-à-dire « qui 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 » (circulaire DGT du 9 mai 1985). Il y est ainsi précisé que les concentrations moyennes en poussières totales et alvéolaires de l'atmosphère inhalée par un travailleur, évaluées sur une période de huit heures, ne doivent pas dépasser respectivement 10 et 5 mg.m⁻³.

Une révision de ces valeurs paraît également nécessaire pour les raisons suivantes :

- Les valeurs françaises actuelles, fixées par le décret n° 84-1093 du 7 décembre 1984, ne prennent pas en compte les profondes évolutions des connaissances intervenues depuis ;

⁴ Anses : AVIS révisé de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à « la pollution chimique de l'air des enceintes de transports ferroviaires souterrains et les risques sanitaires associés chez les travailleurs », 7 septembre 2015.

- Elles correspondent à des empoussièrtements considérés désormais comme excessifs par les professionnels en matière d'hygiène et de sécurité (dépôts de matières pulvérulentes dans l'environnement du poste de travail, sur les vêtements et dans les cheveux ; vue gênée par un nuage de poussières ; gênes oculaires, nasales, et respiratoires (Hervé-Bazin 2005)). La Commission MAK Allemande et le HSE britannique confirment cette constatation dans leurs rapports (HSE, 1999 ; 2003 ; MAK 1997 ; 2012) ;
- Aucune base toxicologique ou épidémiologique motivée n'a pu être retrouvée pour supporter ces valeurs.

La demande de mise en priorité pour la révision de ces valeurs a conduit à proposer une organisation des travaux d'expertise en deux temps :

- Dans un premier temps, la recommandation de nouvelles VLEP-8h sur la base d'une analyse critique des rapports et expertises scientifiques internationaux déjà existants ;
- Dans un second temps, la réalisation d'une analyse de toute la littérature scientifique existante afin de recommander des valeurs selon la méthodologie de construction des VLEP habituellement mise en œuvre à l'Anses.

Le présent document constitue une réponse à la première étape des travaux d'expertise : il présente donc un inventaire des rapports scientifiques et expertises collectives scientifiques⁵ disponibles à ce jour dans l'objectif de faire un choix de VLEP-8h pouvant être recommandées. Une recherche bibliographique complète n'a donc pas été réalisée dans le cadre de ces travaux ; en conséquence, les publications citées dans ce rapport pour permettre une compréhension des problématiques en jeu sont des publications support par ailleurs référencées au sein des documents d'expertise analysés.

L'objectif de ces travaux étant de proposer une actualisation des valeurs en vigueur pour les poussières dites sans effet spécifique, seules les recommandations de valeurs pour la fraction inhalable (ou poussières totales⁶ : susceptible de pénétrer dans l'appareil respiratoire des personnes exposées ; en anglais « inhalable fraction ») et la fraction alvéolaire (ou poussières alvéolaires⁷ : susceptibles de pénétrer dans le poumon profond et les alvéoles pulmonaires ; en anglais « respirable fraction ») ont été analysées. Les définitions de ces fractions seront précisées plus loin dans le rapport (cf paragraphe 2.1.3).

⁵ Il s'agit de rapports scientifiques ou d'expertises formulées selon des principes comparables à ceux en vigueur à l'Anses.

⁶ Les poussières totales actuellement en vigueur sont définies dans le décret n°84-1093 du 7 décembre 1984 par : est considérée comme « poussière » toute particule solide dont le diamètre aérodynamique est au plus égal à 100 micromètres ou dont la vitesse de chute, dans les conditions normales de température, est au plus égale à 0,25 mètres par seconde. Les poussières ainsi définies sont appelées « poussières totales »

⁷ La définition du décret n°84-1093 du 7 décembre 1984 est : Toute poussière susceptible d'atteindre les alvéoles pulmonaires est considérée comme « poussière alvéolaire »

2 Les poussières sans effet spécifique

2.1 Identification

2.1.1 Définition

Les poussières sont des dispersions de particules solides dans l'atmosphère, formées par un procédé mécanique ou par la remise en suspension depuis les lieux de dépôt (INRS ED 984, 2016). Les poussières sans effets spécifiques sont définies comme des poussières ne présentant pas d'effet spécifique (PSES) autre que ceux résultant des conséquences d'une surcharge pulmonaire. D'autres poussières et plus généralement d'autres substances, exclues des critères de définition des PSES, font alors l'objet de VLEP particulières (cf. Circulaire n° 3 du 9 mai 1985 relative au commentaire technique des décrets n° 84-1093 et n° 84-1094 du 7 décembre 1984 concernant l'aération et l'assainissement des lieux de travail).

Parmi les poussières faisant l'objet d'une VLEP particulière, on trouve notamment les silices cristallines, les amiantes (pour ce qui se rapporte à l'asbestose), les poussières de plomb et tous les aérosols très fins (fumées), tels que ceux de soudage ou de décapage thermique (INRS ED 984, 2016).

En particulier, les PSES :

- sont composées d'agents chimiques qui n'ont pas de VLEP spécifiques applicables ;
- sont insolubles ou très faiblement solubles dans l'eau ou les fluides biologiques notamment le fluide pulmonaire ;
- ne sont en particulier ni cytotoxiques, génotoxiques, radio-actives, immunogènes ou réactives chimiquement dans le tissu pulmonaire ; elles sont en revanche, susceptibles d'exercer une génotoxicité indirecte via un processus inflammatoire (ILSI, 2000).
- Les particules ultra-fines⁸ issues de procédés ou manufacturées ainsi que leurs agrégats et agglomérats sont exclus de ce groupe en raison de leurs propriétés spécifiques (probables ou avérées) y compris s'ils sont de même composition chimique que les PSES.

Des exemples de poussières granulaires biopersistantes de faible toxicité sont donnés dans les règles techniques élaborées par l'AGS (TGRS-900, 2016, § 2.5, p8) : aluminium, hydroxyde d'aluminium, oxyde d'aluminium (sans fibres, à l'exception de la fumée d'oxyde d'aluminium), sulfate de baryum, graphite, poussière de charbon (à très bas taux de quartz, HAPs et de métaux), poussière de plastique (ex. polychlorure de vinyle, bakélite, PET), oxyde de magnésium (autres

⁸ Le terme de particules ultrafines (PUF) désigne généralement les particules de diamètre inférieur à 0,1 µm (ou 100 nm), également appelées nanoparticules (cf Rapport relatif à la pollution chimique de l'air des enceintes de transports ferroviaires souterrains et les risques sanitaires associés chez les travailleurs - Anses 2015).

que les fumées d'oxyde de magnésium), carbure de silicium (sans fibres), talc⁹, tantale, dioxyde de titane.

Il doit être souligné que ces poussières sont considérées comme PSES par défaut d'avoir pu démontrer qu'elles ont un effet spécifique : pour une substance donnée, il s'agit donc d'un classement transitoire susceptible d'être revu si des effets spécifiques sont démontrés. Ce classement n'exclut pas la possibilité qu'une substance donnée ait des effets plus marqués qu'une autre (ex. effets respiratoires survenant à des niveaux d'exposition plus faibles).

Au titre de ces travaux, les définitions des termes « particules » et « poussières » sont celles indiquées dans la norme NF EN 1540 (2012), à savoir :

- Particules : matière fine, sous forme solide ou liquide, dispersée dans l'air
- Poussières : matière finement divisée, sous forme solide, dispersée dans l'air

2.1.2 Propriétés physico-chimiques

Le dépôt des poussières dans les poumons ainsi que l'intensité et la rapidité d'apparition des effets dus aux particules fines sont essentiellement déterminées par leur taille, masse, densité, forme, surface, composition chimique, biopersistance, solubilité ainsi que par leurs propriétés hygroscopiques. Ces paramètres peuvent agir indépendamment ou en combinaison. L'effet des particules plus grossières est quant à lui essentiellement proportionnel à la masse ou au volume (MAK and BAT, 2016).

Les particules concernées par la définition des PSES présentent les caractéristiques physico-chimiques suivantes :

- Insolubilité ou très faible solubilité. Par convention, un composé sera dit « pratiquement insoluble » ou insoluble si sa solubilité est inférieure en proportion à 1/10.000 (CRC, 2016). Différents facteurs influencent la solubilité : la nature du solvant, les réactions d'oxydo-réduction, la surface spécifique (granulométrie), la température, le pH, la durée d'exposition au solvant, la vitesse d'agitation ou de renouvellement du milieu...
Dans le cas des PSES, la détermination de la solubilité dans un solvant sera mieux appréciée en tenant compte du contexte pulmonaire : ex. choisir des surfactants de synthèse ou d'origine animale plutôt que de l'eau.
- Propriété de surface : les PSES ne présentent pas d'activité de surface (ex. propriété oxydo-réductrice ou catalytique telle que la génération d'espèces réactives de l'oxygène, ROS).
- Forme particulaire et non pas fibreuse.
- Taille : sont exclues, les particules ultrafines, les agrégats et agglomérats de particules nanométriques (voir ci-dessus).

⁹ Le document MAK & BAT Value 2016 précise : « Talc [14807-96-6] (without asbestos fibres) (respirable fraction) »

2.1.3 Définition des fractions conventionnelles inhalable, thoracique et alvéolaire

Au voisinage des voies respiratoires, les particules d'aérosol¹⁰ peuvent être inhalées. Elles se déposent ensuite le long des voies aériennes (des fosses nasales et de la bouche aux alvéoles pulmonaires). Elles peuvent alors avoir une action soit locale (irritation) soit à distance selon leurs caractéristiques physico-chimiques d'ensemble (forme, espèces chimiques, solubilité, propriétés de surface, ...). La norme NF EN 481 définit plusieurs fractions granulométriques des particules en suspensions dans l'air en lien avec leur pénétration dans l'arbre respiratoire, ainsi que les conventions d'échantillonnage de ces fractions. Les trois principales fractions conventionnelles sont les fractions inhalable, thoracique et alvéolaire.

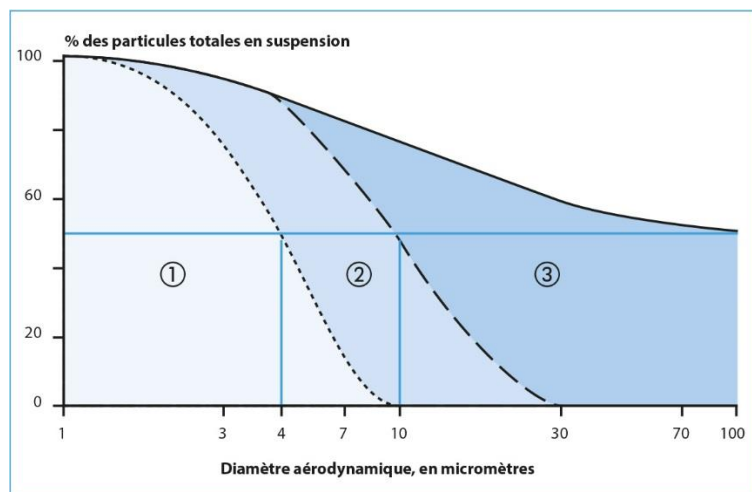


Figure 2 : Les fractions conventionnelles sont représentées par les zones que délimitent les courbes ① : alvéolaire ; ① + ② : thoracique ; ① + ② + ③ : inhalable (INRS, 2016).

La fraction inhalable (①+②+③) correspond à la fraction massique des particules totales en suspension dans l'air inhalée par le nez et par la bouche. Pour échantillonner cette fraction, le pourcentage (I) de particules de diamètre aérodynamique (D_{ae}) en suspension dans l'air à collecter, est défini conventionnellement par la relation suivante :

$$I = 50 [1 + \exp(-0,06 \cdot D_{ae})] \text{ pour } D_{ae} \leq 100 \mu\text{m}$$

La fraction thoracique (①+②) correspond à la fraction massique des particules inhalées pénétrant au-delà du larynx. L'échantillonnage de cette fraction doit être conforme à la convention suivante : le pourcentage de la convention inhalable à collecter, est donné par une distribution log-normale cumulée dont le D_{ae} médian est 11,64 μm et l'écart type géométrique 1,5. Le diamètre de coupure¹¹ par rapport à l'aérosol ambiant est de 10 μm.

La fraction alvéolaire (①) correspond à la fraction massique des particules inhalées qui pénètre dans les voies aériennes non ciliées. Conventionnellement, l'échantillonnage de cette fraction doit être tel que le pourcentage de la fraction inhalable à collecter, est défini par une distribution log-

¹⁰ Le terme « aérosol » désigne tout ensemble de particules solides ou liquides, en suspension dans un milieu gazeux. Les particules sont conventionnellement considérées comme en suspension si leur vitesse limite de chute maximale n'excède pas 0,25m/s (cf INRS ED 984, 2016)

¹¹ Diamètre de coupure = valeur du D_{ae} telle que 50% des particules ont un D_{ae} inférieur.

normale cumulée dont le Dae médian est 4,25 µm et l'écart type géométrique 1,5. Le diamètre de coupure par rapport à l'aérosol ambiant est de 4 µm.

Deux autres fractions et conventions peuvent être déduites des précédentes :

La fraction extrathoracique (③) correspond à la fraction massique des particules totales en suspension dans l'air inhalée qui ne peuvent pas pénétrer au-delà du larynx. La fraction conventionnelle extrathoracique se déduit des conventions inhalable et thoracique par différence.

La fraction trachéobronchique (②) correspond à la fraction massique des particules totales en suspension dans l'air inhalée qui pénètrent au-delà du larynx mais ne peuvent pas pénétrer dans les voies aériennes non ciliées. La fraction conventionnelle trachéobronchique se déduit des conventions thoracique et alvéolaire par différence.

Dans le cadre de ces travaux ne sont considérées que les fractions inhalable et alvéolaire, dans la mesure où les expertises scientifiques déjà disponibles ne recommandent des VLEP que pour ces deux fractions conventionnelles.

2.2 Présentation des VLEP réglementaires et des recommandations scientifiques en matière de VLEP existantes

Tableau 2 : Valeurs limites génériques pondérées sur 8 heures pour les poussières (mg.m⁻³)

VLEP-8h	VLEP Réglementaires			VLEP recommandées par des expertises scientifiques			
	France (PSES)	Allemagne AGS (BAuA)	USA OSHA (PNOR)	USA NIOSH TiO ₂ fin	Allemagne DFG (MAK) (Dusts)	USA ACGIH (PNOS) ^e	HSE Research Report (Low toxicity dusts)
Fraction inhalable	10	10 ^a	15		4 ^a	10	
Fraction alvéolaire	5 (sans monographie)	1,25 ^c [≅ 0,5 (d=1)]	5 (sans monographie)	2,4 ^b [≅ 0,57 (d=1)]	0,3 (d=1) ^d	3 (sans monographie)	1,3

(a) correction par la densité non admise ;

(b) dTiO₂ = 4,23 ;

(c) pour une densité d = 2,5 avec période de transition jusqu'au 31/12/2018 cf TRGS-900 (ancienne valeur de 3,0 mg.m⁻³) ;

(d) pour une densité d = 1.

[] : équivalence pour une densité = 1.

Sources : extractum de la base de données Gestis (<http://limitvalue.ifa.dguv.de/>, consultée le 21/06/2017), NIOSH (2011).

(e) L'ACGIH (2016) considère que même biologiquement inertes et insolubles ou peu solubles, les particules de certaines substances peuvent avoir des effets indésirables et recommande que les concentrations dans l'air soient inférieures aux valeurs indiquées pour les fractions alvéolaire et inhalable, jusqu'à ce qu'une valeur spécifique soit définie pour une de ces substances.

Tableau 3 : VLCT-15 min pour les poussières (mg.m⁻³)

VLCT-15 min	Valeurs réglementaires	Valeurs recommandées par des expertises scientifiques
	AGS	Allemagne DFG (MAK)
Fraction inhalable	20	/
Fraction alvéolaire	/	2,4 ^{a,b}

^a pour une densité d = 1.

^b excursion factor : 8

2.3 Toxicocinétique

Ce chapitre traite de la toxicocinétique des PSES au niveau du tractus respiratoire. La cinétique des PSES ne dépend que du dépôt et de la clairance contrairement aux substances non particulaires (gazeuses par exemple) pour lesquelles la toxicocinétique décrit l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination ou clairance. En effet, les effets potentiels locaux sur le poumon résultent d'une surcharge pulmonaire définie par une rétention des particules associée à une clairance pulmonaire insuffisante en regard de l'exposition : le dépôt et la clairance déterminent la rétention des particules inhalées (rétention = dépôt – clairance).

Les PSES se déposent dans les compartiments des voies respiratoires (du nasopharynx à la zone alvéolaire) en fonction de leur diamètre aérodynamique et cette répartition présente des différences entre les espèces. Leur épuration s'effectue par clairance mucociliaire mais les PSES peuvent aussi être internalisées dans le tissu conjonctif pulmonaire (interstitium) ou subir une translocation, notamment vers des ganglions lymphatiques locaux.

Le dépôt est dépendant de la concentration en particules, la densité du matériau, la forme des particules et la granulométrie de l'aérosol. A exposition constante, un état d'équilibre (clairance quasi constante) est atteint après plusieurs demi-vies. Lors d'un accroissement de la charge pulmonaire en poussière, la clairance est retardée et la charge pulmonaire augmente. Dans un cas extrême, la clairance s'arrête et les particules s'accumulent dans les espaces alvéolaires (MAK, 2012).

Puisque, d'une part, la translocation et le taux de solubilisation sont faibles et que, d'autre part, l'effet de surcharge est non spécifique, aucune différence interspèce significative n'est attendue (ECETOC, 2013).

On pourra se reporter aux rapports de la Commission MAK (1997, 2012) pour les principes toxicocinétiques généraux des particules inhalées et à Miller (2000) comme revue de l'ensemble de cette partie toxicocinétique.

2.3.1 Dépôt

Le lieu de dépôt de l'aérosol dans les voies respiratoires est, en plus des caractéristiques physico-chimiques (taille, densité, surface, tendance à l'agrégation/agglomération...), fortement influencée par les différences anatomiques inter-individuelles et inter-espèces (ramification de l'appareil bronchique), la respiration via le nez ou la bouche chez l'Homme (travail physique), la fréquence

respiratoire et les changements physiopathologiques (ex. maladie chronique obstructive) (MAK and BAT, 2016, chap Vc).

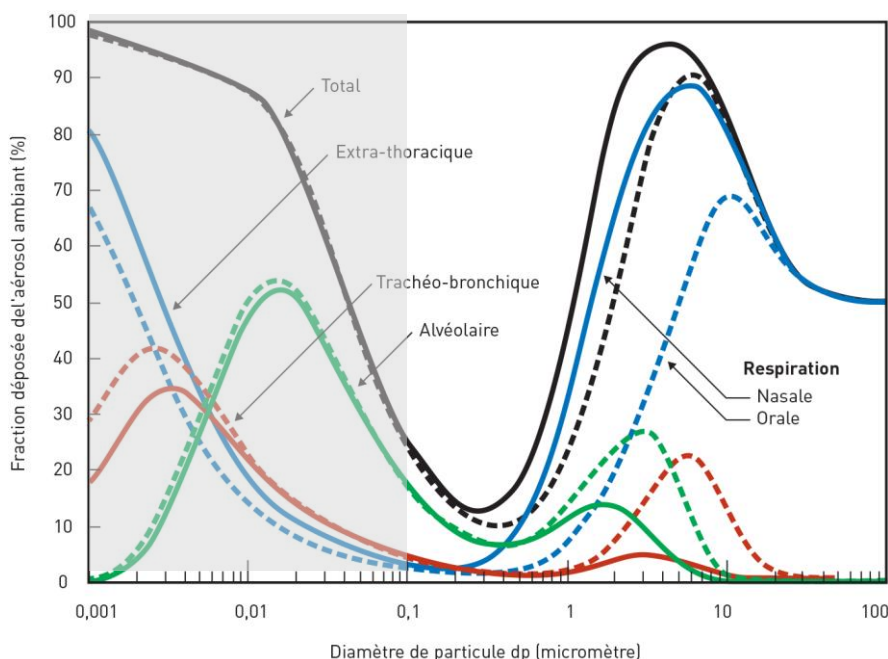


Figure 3 : Prédiction du dépôt total et régional des particules en fonction de leur taille dans les voies respiratoires chez l'Homme (Witschger et Fabriès, 2005)¹²

Les particules se distribuent différemment chez l'Homme et l'animal (MAK 2012 ; Hofmann et Bergmann, 1998).

Les rats respirent par voie nasale uniquement. Leur filtre nasal est très efficace pour les particules de $Dae > 5 \mu m$ (impaction) ou $< 0,1 \mu m$ (par diffusion). Chez l'Homme, la filtration nasale est beaucoup moins efficace et la respiration par voie orale se déclenche à partir d'une respiration à 35 L/min.

Les différences de lieu et de densité des dépôts sont aussi fonction de la typologie des bifurcations bronchiques entre le rat et l'Homme. Les différences anatomiques entre différentes espèces ont été décrites dans l'article de Miller (1993) : ainsi, les Hommes et les primates non-humains présentent une structuration symétrique et bi- ou trichotomique alors que chez le rat et le chien, elle est très asymétrique et monopodiale :

- Homme : une bronche ou bronchiole bifurque en deux branches symétriques de même diamètre.
- Rat : les branches sont de plus petits diamètres et forment un angle par rapport à la direction principale.

¹² Aux fins du présent rapport, seules les particules de plus de 0,1 micromètre de diamètre sont prises en compte pour l'élaboration de la VLEP

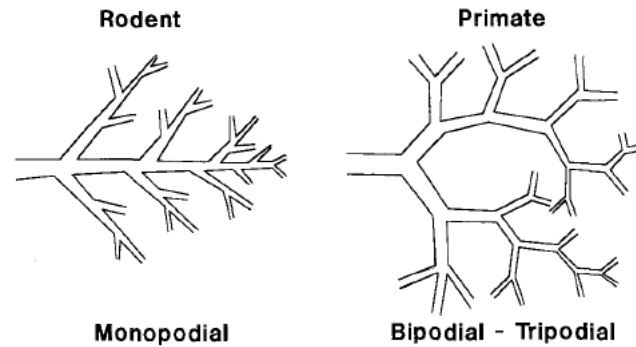


Figure 4 : Modèles anatomiques des voies respiratoires (Miller, 1993)

Ainsi, chez l'Homme et quelles que soient leurs tailles, les PSES se déposent massivement au niveau de la carina et des aires proches des bifurcations bronchiques. Chez le rat et le chien, un dépôt plus intense et plus uniforme est observé dans la périphérie pulmonaire, bronchioles terminales et zones alvéolaires immédiatement adjacentes, ce qui expliquerait que les tumeurs chez le rat soient observées dans cette région (MAK 2012).

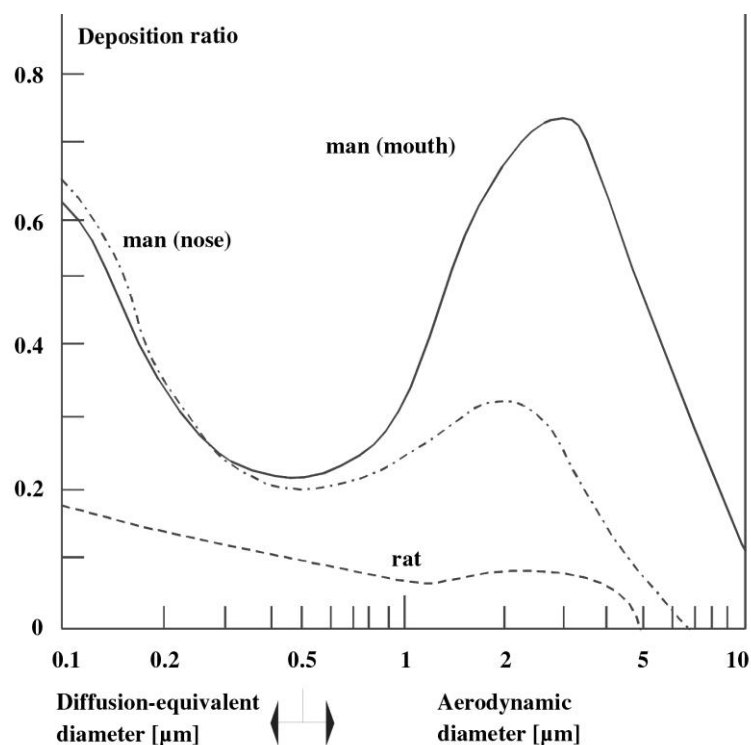


Figure 5 : Dépôt alvéolaire des particules chez l'Homme et le rat (MAK, 1997)

2.3.2 Clairance

La clairance pulmonaire, dont la fonction est d'épurer les poumons, obéit à différents mécanismes : les particules sont épurées des régions alvéolaires et trachéo-bronchiques selon différentes demi-vies. Chez l'Homme (non-fumeur en bonne santé), la clairance pulmonaire des poussières quasi insolubles intervient en deux phases : la première est basée sur la clairance

mucociliaire et a une demi-vie comprise entre quelques heures et quelques jours. La seconde phase est essentiellement basée sur la clairance alvéolaire et a une demi-vie d'environ 400 jours (MAK, 2012).

Lors d'une charge en particules plus importante, on observe un afflux de monocytes et les demi-vies d'élimination augmentent car les macrophages, chargés en particules, ne fonctionnent plus de façon optimale et leur migration vers l'escalator mucociliaire est réduite. Les particules migrent alors de façon croissante à travers les cellules alvéolaires de type I (ou entre elles) et atteignent l'interstitium ; elles peuvent aussi migrer vers le système lymphatique.

La diminution de la clairance alvéolaire, marque distinctive d'une surcharge pulmonaire en particules, a été tout d'abord corrélée avec le volume de particules internalisées dans le pool de macrophages alvéolaires (Morrow, 1988). Actuellement, la communauté scientifique débat toujours sur le paramètre le plus susceptible de pertinence en terme d'évaluation du risque : surface ou volume (Borm *et al.*, 2015). La taille des particules (fines vs nanoparticules) est sans doute cruciale dans le choix du facteur à retenir (ILSI, 2000) : pour les nanoparticules, un consensus s'est dégagé pour le paramètre surface (par rapport au volume).

Selon Pauluhn (2011), la demi-vie d'élimination alvéolaire est dépendante de la concentration d'exposition (exprimée en volume par m³). Par exemple pour une exposition cumulée qui passerait de 1 µL/m³ à 10 µL/m³, la T_{1/2} d'élimination passerait de 60 jours à plus d'un an chez le rat.

Chez le rat Fischer 344, la surcharge pulmonaire résultant d'une diminution de la clairance a été observée par Muhle *et al.* (1990) pour un intervalle de dose volumique compris entre 0,5 et 1,5 µL/g de poumon et pour des particules de faible toxicité (T_{1/2} d'élimination doublée pour 1 µL/g). Ces auteurs indiquent que cet intervalle ne s'applique pas aux particules cytotoxiques (quartz). La figure suivante provient des données de Muhle *et al.* (1990) interprétées par la Commission MAK (1997) :

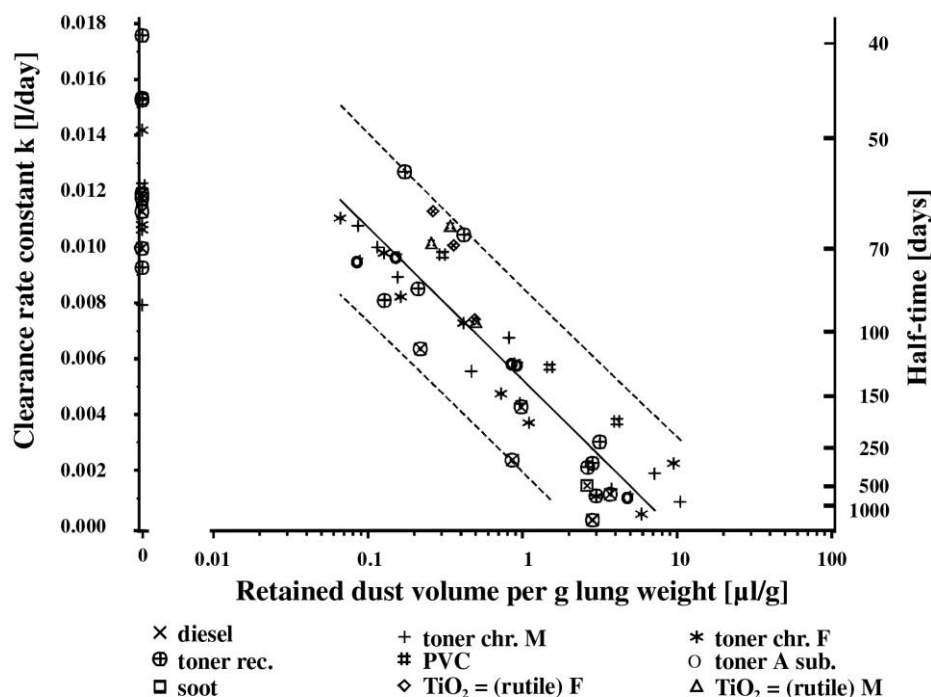


Figure 6 : Facteurs de clairance pour des particules γ -marquées ou des particules de toner dans les poumons de rats en fonction du volume retenu de différents matériaux tests

2.3.3 Transfert vers le tissu interstitiel

Les analyses morphométriques de sections histologiques d'Hommes et de singes ont confirmé que les particules sont, de façon prédominante, retenues dans le tissu interstitiel et que le pourcentage de rétention augmente avec l'accroissement des doses pouvant conduire à une fibrose. En revanche, chez le rat, les particules sont retrouvées principalement dans la région alvéolaire, plus particulièrement dans les macrophages (MAK, 2012).

2.4 Toxicité générale

2.4.1 Toxicité subchronique et chronique

Les agents particuliers, en général, peuvent entraîner diverses pathologies du système respiratoire résultant de la surcharge pulmonaire ou d'effets cancérigènes, fibrogéniques, allergéniques ou irritants. Ces effets dépendent notamment des caractéristiques physico-chimiques et dimensionnelles et du lieu du dépôt des particules.

Pour la détermination des valeurs limites, sont distinguées les poussières inhalables et les poussières alvéolaires (voir ci-dessus). En effet, de ces caractéristiques dérivent des risques différents pour la santé.

Les aérosols dits alvéolaires, y compris les gouttelettes qui contiennent des particules fines peu solubles, appelées aussi poussières fibrogènes, peuvent provoquer des maladies chroniques avec la formation de tissu conjonctif. Le développement de la fibrose étant conditionné par le dépôt des aérosols dans l'espace alvéolaire, la concentration atmosphérique en poussières relative à la fraction alvéolaire est donc à utiliser pour évaluer l'impact des aérosols fibrogènes (MAK and BAT, 2016).

L'hypothèse de la surcharge pulmonaire est définie en termes de conséquences liées à l'accumulation en poussières alvéolaires. Les signes de surcharge apparaissent dès lors que les macrophages, les cellules épithéliales de type II ou les cellules épithéliales bronchiques sécrètent des signaux (cytokines et chimiokines), entraînant une accumulation distincte et persistante des phagocytes. Après la multiplication et l'activation des macrophages alvéolaires, les lymphocytes et les granulocytes neutrophiles deviennent aussi les porteurs de l'inflammation pulmonaire. Leur nombre augmente considérablement. Les mécanismes physiologiques sont dépassés et différents éléments apparaissent qui signalent une surcharge en particules (MAK, 2012) :

- Augmentation du nombre de particules libres dans les alvéoles non phagocytées par les cellules de type I (très peu d'assimilation par les type II) ;
- Les macrophages endommagés peuvent entrer en apoptose et relâcher les particules précédemment internalisées ;
- Les cellules épithéliales et les macrophages relarguent des médiateurs pro-inflammatoires (ex interleukines, chimiokines et mitogènes) ;
- Les cellules épithéliales alvéolaires sont endommagées ce qui entraîne par compensation une prolifération des cellules de type II. Les médiateurs sécrétés par les macrophages et les cellules épithéliales alvéolaires ont un effet mitogène sur l'épithélium. Ces deux effets, prolifération compensatoire et mitogénicité directe, sont susceptibles de promouvoir une tumorigénicité ;
- Les particules qui traversent la barrière épithéliale, pénètrent dans l'interstitium pulmonaire et stimulent indirectement une fibrose via des médiateurs de fibrogenèse sécrétés par les macrophages ayant internalisé des particules ;
- Les particules atteignent les noyaux lymphatiques de façon plus importante.

Les études animales ont démontré que des réactions inflammatoires, une fibrose et des tumeurs apparaissaient dans le poumon après une inhalation répétée ou l'instillation intratrachéale de poussières biopersistantes. Les granulocytes neutrophiles recrutés synthétisent des radicaux libres et des stimulateurs de la croissance cellulaire, avec pour conséquence une génotoxicité secondaire et une augmentation de mutations principalement dans les cellules épithéliales pulmonaires (MAK, 2012). In vitro, les essais de génotoxicité ont été majoritairement négatifs. In vivo, et après administration par instillation intra-trachéale, le TiO₂ et le noir de carbone (carbon black) ont induit des mutations dans les cellules épithéliales pulmonaires de rat à partir de concentrations qui provoquaient des réactions inflammatoires significatives et une hyperplasie épithéliale pulmonaire (MAK, 2012). Les différences inter-espèces chez les rongeurs suite à une exposition par inhalation aux particules fines et ultrafines peu solubles ont été résumées par Baan (2007). Les hamsters ont une clairance pulmonaire relativement efficace, une faible surcharge et peu de réponse défavorable par rapport aux souris ou aux rats, alors que les rats avaient des réactions pulmonaires plus sévères, inflammation et lésions tissulaires, par rapport aux souris ou aux hamsters. L'induction de tumeurs pulmonaires lors d'une inhalation chronique de particules peu solubles a été observée chez les rats, mais pas chez les souris ou les hamsters, bien qu'il doive être retenu que la plupart des études ont été faites chez le rat.

Une partie des particules déposées dans les bronches et les bronchioles ont des demi-vies d'élimination supérieures à une journée (de travail) et peuvent irriter la région bronchique (MAK, 1997). L'accumulation de poussières inhalables dans les poumons est susceptible d'entraîner des désordres progressifs dont la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). La BPCO est une maladie pulmonaire se caractérisant par une baisse persistante de l'écoulement des gaz inspirés se développant sur des années ou des décennies. Les symptômes s'aggravent progressivement, avec un essoufflement à l'effort finissant par se produire aussi au repos. Elle tend à être sous diagnostiquée et elle peut engager le pronostic vital. On a souvent utilisé les termes de « bronchite chronique » et d'« emphysème » pour parler de cette maladie (WHO, 2016). L'exposition aux poussières et fumées dans le milieu professionnel fait partie des facteurs de risque mais le tabac est le principal facteur étiopathogénique. Chez les patients, l'inflammation des voies aériennes (dont les bronches) provoque un épaississement des parois par atrophie des muscles lisses, ainsi qu'une hypersécrétion réactionnelle de mucus. Le tissu pulmonaire est également inflammatoire, ce qui entraîne des perturbations cellulaires et des anomalies fonctionnelles. Les alvéoles pulmonaires qui permettent les échanges gazeux lors de la respiration sont progressivement détruites (emphysème). On se reportera utilement au dossier de l'INSERM (2015) pour plus de détails.

L'essentiel des discussions dans la littérature scientifique sur les PSES, outre le choix du paramètre volume ou surface, porte sur la pertinence chez l'Homme d'un potentiel cancérigène tel que démontré chez le rat en situation de surcharge pulmonaire (cancérigène à seuil chez le rat). On citera pour exemple, la controverse scientifique entre Morfeld de la société Evonik et Hartwig président de la Commission MAK. Morfeld *et al.* (2015) ont critiqué la méthode de la Commission MAK pour dériver la VLEP à 0,3 mg.m⁻³ (d=1) surtout en ce qui concerne les deux points suivants :

- La pertinence de l'effet de surcharge pulmonaire observé dans les études d'inhalation chez le rat pour l'évaluation des risques pour l'Homme ainsi que les paramètres de calcul de transposition rat vs homme ;
- La conclusion selon laquelle les PSES sont cancérigènes pour les humains avec un effet de seuil (MAK catégorie 4).

La Commission MAK, comme d'autres groupes d'experts internationaux a estimé que cette cancérigénicité en situation de surcharge n'était sans doute pas transposable à l'Homme mais ne pouvait en exclure le risque, d'où le classement en catégorie 4. Andrea Hartwig (2015) publia en retour un contre argumentaire justifiant la pertinence des méthodes de calcul de la Commission MAK et de l'effet de seuil de surcharge à laquelle répondit Morfeld (2016).

Green (2000) a comparé les réactions tissulaires de l'Homme et du rat aux poussières granulaires biopersistantes : des réactions comparables ont été décrites pour l'accumulation de la poussière, l'encapsulation, fibrose interstitielle diffuse, la lipoprotéinose et l'hyperplasie des alvéoles et des bronchioles. Une hausse de la morbidité et de la mortalité causée par des troubles respiratoires non néoplasiques (pneumoconiose et maladie pulmonaire obstructive chronique) a été observée chez l'Homme après une exposition massive aux poussières granulaires biopersistantes. Les poussières granulaires biopersistantes sont généralement moins fibrogènes que l'amiante et la silice cristalline mais ont un potentiel plus élevé de provoquer une MPOC. Comme chez les rats, l'exposition à des concentrations élevées conduit à une surcharge entraînant un effondrement de la clairance alvéolaire, mais l'inflammation aiguë et les réactions prolifératives semblent moins prononcées chez l'Homme.

Le rapport de consensus de l'ILSI (2000) résume un certain nombre de points concernant une revue des études d'inhalation chronique chez l'animal (rat essentiellement) des 15 années précédant la publication de ce rapport sur les particules peu solubles, non fibreuses, de faible toxicité et non directement génotoxiques) telles que le talc non asbestiforme, le TiO₂, le noir de carbone (carbon black), la poussière de charbon et la suie de diesel.

Ces études ont démontré que l'inhalation chronique de particules faiblement solubles peut entraîner une inflammation pulmonaire, une fibrose, une hyperplasie épithéliale et, dans certains cas, des adénomes et des carcinomes dans le poumon périphérique de rats. 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 surfacique dépassait 1 cm² de particules/cm² de région alvéolaire proximale (région la plus proche des bronchioles terminales) (Donaldson, 2008).

2.4.2 Génotoxicité et cancérogénicité

Les particules faiblement solubles provoquent des tumeurs chez les rats lorsque le dépôt dépasse les mécanismes de clairance du poumon caractérisant une condition dite de "surcharge". Puisque la réactivité du modèle rat en situation de surcharge pulmonaire dépend à la fois de l'inflammation chronique et de la prolifération cellulaire, alors aucun risque de cancer du poumon n'est attendu aux doses pulmonaires plus basses non susceptibles d'induire une inflammation chronique ou une prolifération cellulaire (ILSI, 2000).

Ces particules n'ont pas montré d'effets tumorigènes chez la souris et le hamster et les données disponibles chez l'Homme sont négatives (ILSI, 2000). Parce qu'on ne sait toujours pas avec certitude si des charges pulmonaires élevées peuvent être cancérigènes chez l'Homme, via des mécanismes similaires à ceux du rat, la vue consensuelle du groupe de travail de l'ILSI était de considérer qu'en l'absence de données mécanistiques démontrant le contraire, le modèle rat était susceptible d'identifier des risques cancérigènes potentiels chez l'Homme.

Cependant, les études en population humaine (travailleurs du charbon fortement exposés aux particules) n'ont pas révélé de preuve cohérente de risque accru de cancer du poumon, même si la masse relative de poussières de charbon dans les poumons de certains d'entre eux se situait dans la fourchette à l'intérieur de laquelle certaines particules non-génotoxiques peu solubles produisent un cancer chez le rat (Mauderly, 1994; CIRC, 1997 ; ILSI, 2000). Selon la Commission MAK (2012) « Plusieurs études épidémiologiques sont disponibles pour des poussières granulaires biopersistantes telles que le dioxyde de titane et le noir de carbone ; toutefois, elles ne fournissent que des indications insuffisantes d'un éventuel effet cancérigène sur les poumons. Compte-tenu des résultats incohérents et des problèmes méthodologiques de certaines de ces

études, aucune preuve suffisante de leur cancérogénicité chez l'Homme ne peut être dérivée des études épidémiologiques ».

La plupart des groupes d'experts (MAK, ILSI, NIOSH, CIRC) considèrent que si le risque cancérogène n'a pas été démontré chez l'Homme, il ne peut être rejeté en tant que conséquence possible d'une inflammation chronique.

2.4.3 Cohérence animal-Homme

2.4.3.1 Effets subchroniques et chroniques

Lors d'une exposition chronique à un aérosol de poussière, le profil de distribution des particules dans les voies respiratoires influence fortement la nature des pathologies incidentes. Cette distribution est gouvernée par des différences anatomiques inter-espèces (typologie des ramifications bronchiques), la respiration via le nez ou la bouche chez l'Homme (travail physique), nez seul chez le rat, les paramètres respiratoires (fréquence...), les changements physiopathologiques chez l'Homme (ex. maladie chronique obstructive).

Entre le rat et l'Homme, il existe des différences de distribution/dépôt qui résultent d'importantes différences anatomiques au niveau des bifurcations bronchiques. En conséquence, chez l'Homme, les PSES se déposent massivement au niveau de la carina et des aires proches des bifurcations bronchiques. Chez le rat et le chien, un dépôt plus intense et plus uniforme est observé dans la périphérie pulmonaire, bronchioles terminales et zones alvéolaires immédiatement adjacentes, ce qui expliquerait que les tumeurs chez le rat soient observées dans cette région.

Par rapport à celles des rats, les analyses morphométriques des coupes histologiques de l'Homme et du singe ont confirmé que les particules sont majoritairement retenues dans le tissu interstitiel et que leur pourcentage augmente avec l'augmentation des doses. Chez le rat toutefois, des particules sont trouvées principalement dans la région alvéolaire, plus particulièrement dans les macrophages (MAK, 2012).

Des réactions physiopathologiques comparables ont été décrites chez l'Homme et le rat pour l'accumulation de la poussière, l'encapsulation, fibrose interstitielle diffuse, la lipoprotéinose et l'hyperplasie des alvéoles et des bronchioles. Une hausse de la morbidité et de la mortalité causée par des troubles respiratoires non néoplasiques (pneumoconiose et MPOC) a été observée chez l'Homme après une exposition massive aux poussières granulaires biopersistantes. Chez l'Homme comme chez le rat, l'exposition à des concentrations élevées conduit à une surcharge pulmonaire mais l'inflammation aiguë et les réactions prolifératives semblent moins prononcées chez l'Homme.

Une étude de pathologie comparée (Green *et al.*, 2007) a montré notamment que :

- la réponse fibrotique centrolobulaire est plus sévère chez l'Homme que chez le rat après exposition à la silice amorphe ou aux poussières de charbon ;
- une réponse intra-alvéolaire plus sévère (c'est-à-dire l'inflammation, la lipoprotéinose et l'hyperplasie épithéliale alvéolaire) est observée chez le rat après des expositions chroniques à la silice amorphe, au talc ou à la poussière de charbon ;
- pour chaque espèce, la silice amorphe et le talc étaient plus inflammatoires que la poussière de charbon.

Cherrie *et al.* (2013) indiquent que les différences de réponse entre les rats et les hommes relativement à des charges pulmonaires élevées de poussières à faible toxicité est en partie liée au fait que ces derniers internalisent la poussière dans le tissu interstitiel tout au long de l'exposition, alors que les rats n'internalisent qu'à partir du point de surcharge. En réponse à cet article, Kuempel *et al.* (2014) estiment globalement que les études chez le rat fournissent des preuves qualitativement et quantitativement cohérentes avec celles provenant des études chez l'Homme bien que des recherches complémentaires soient nécessaires afin de réduire l'incertitude quant aux modèles dose-réponse des rongeurs par rapport aux humains. En particulier, Cherrie *et al.* (2013) estiment que le phénomène de surcharge observé chez le rat n'est pas pertinent par rapport à la réponse humaine à des fortes concentrations de poussières. Ce point a été contre argumenté par Kuempel *et al.* (2014) :

- Les différences rat/Homme de clairance pulmonaire et de cinétique de rétention pour les particules alvéolaires, peuvent être prises en compte par l'utilisation des modèles respectifs de dosimétrie pulmonaire.
- En raison de la clairance pulmonaire plus lente chez l'Homme, les particules peuvent s'accumuler dans les poumons à des expositions inférieures à celles qui causeraient une surcharge chez les rats. Cette accumulation est associée au transfert des particules dans l'interstitium alvéolaire des poumons de mammifères.
- Chez le rat, ce n'est qu'au stade de la surcharge que les charges pulmonaires atteignent les niveaux élevés qui ont été signalés chez les mineurs de charbon, c'est-à-dire 10 mg/g de poumons ou plus chez le rat et chez l'Homme.

2.4.3.2 Cancérogénicité

Il semble que chez l'Homme comme chez le rat, l'inhalation de particules augmente la réponse inflammatoire. Cependant, la transposabilité à l'Homme des résultats expérimentaux doit aussi être évaluée en fonction des caractéristiques anatomiques et histologiques du tractus respiratoire de chaque espèce. En effet, chez l'Homme et l'animal, le type de tumeur et sa localisation dépendent principalement de la dose retenue au niveau de la cible la plus sensible. Or, chez le rat, les tumeurs induites par ces poussières sont localisées au niveau de la périphérie pulmonaire correspondant au dépôt principal chez cette espèce tandis que chez l'Homme les PSES se déposent massivement au niveau de la carina et des aires proches des bifurcations bronchiques et les tumeurs dues à l'exposition à ces PSES ne sont pas connues.

Puisque l'apparition de cancer chez le rat en situation de surcharge pulmonaire dépend à la fois de l'inflammation chronique et de la prolifération cellulaire, alors aucun risque de cancer du poumon n'est attendu aux doses pulmonaires plus basses, non susceptibles d'induire une inflammation chronique ou une prolifération cellulaire. Les PSES n'ont pas montré d'effets tumorigènes chez la souris et le hamster et les données disponibles chez l'Homme sont systématiquement négatives (travailleurs du charbon fortement exposés aux particules). Parce qu'on ne sait toujours pas avec certitude si des charges pulmonaires élevées en PSES peuvent être cancérogènes chez l'Homme, via des mécanismes similaires à ceux du rat, la vue consensuelle des groupes d'experts serait de considérer qu'en l'absence de données mécanistiques démontrant le contraire, le modèle rat est susceptible d'identifier des risques cancérogènes potentiels chez l'Homme consécutifs à une inflammation chronique.

En conclusion sur ce risque cancérogène, il semble qu'il ne soit pas actuellement transposable à l'Homme en tout cas comme un risque prouvé. Néanmoins si la souris et le hamster ne développent pas de cancer aux PSES, on doit retenir que le rat est, dans ce cas, l'espèce la plus sensible. Le rat est aussi historiquement considéré en toxicologie comme le meilleur modèle animal de prédiction du risque cancérogène pour l'Homme. Par conséquent ce risque doit être pris en compte par la détermination d'un seuil de surcharge.

Les positions des différentes agences et commissions d'experts sur la présomption de transposabilité à l'Homme des résultats expérimentaux chez le rat concernant ce risque cancérigène sont convergentes.

La Commission MAK (2009) soulignait en conclusion, relativement au TiO₂ fin, que : « *Les effets cancérigènes de 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 dans son Current Intelligence Bulletin de 2011 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.* ».

Un panel d'experts réuni par l'ILSI (2000) a conclu que le rat est un modèle utile pour les réponses pulmonaires non néoplasiques à des particules peu solubles et que, en l'absence de données mécanistiques démontrant le contraire, il est également pertinent pour identifier un danger potentiel de cancérigénicité chez l'Homme.

L'avis similaire du CIRC a été résumé par Baan (2007) : « *Le groupe de travail a noté qu'une exposition prolongée aux particules inhalées à des concentrations suffisamment élevées chez les animaux d'expérimentation peut conduire à une altération des mécanismes de clairance normale dans la région alvéolaire du poumon, entraînant une accumulation continue de particules qui mènent éventuellement à des charges pulmonaires excessives accompagnées d'une inflammation alvéolaire chronique. La réponse inflammatoire peut donner lieu à une génération accrue d'espèces réactives de l'oxygène, des lésions cellulaires, une prolifération cellulaire, une fibrose, l'induction de mutations et, finalement, un cancer. Comme nombre de ces étapes se produisent également chez les travailleurs dans des emplois empoussiérés, tels que les mineurs de charbon, les données de cancer chez les animaux obtenues dans des conditions d'altération de la clairance pulmonaire ont été considérées comme pertinentes pour les humains. De plus, une diminution de la clairance pulmonaire chez les rongeurs exposés à des particules ultrafines se produit à des concentrations massiques beaucoup plus faibles qu'avec des particules fines, ce qui ajoute à la pertinence humaine.* »

3 Expertises scientifiques disponibles recommandant des VLEP pour les PSES

A ce jour, les expertises scientifiques suivantes ont pu être identifiées :

- MAK (travaux réalisés en 2011 pour la fraction alvéolaire et en 1997 pour la fraction inhalable et leurs publications en langue anglaise respectivement en 2014 et 1999).
- Le document du NIOSH (2011) relatif aux expositions professionnelles au dioxyde de titane et recommandant des VLEP pour le dioxyde de titane ;
- Un rapport de recherche du Health & Safety Executive (HSE) ;
- L'ACGIH, dont la dernière publication de la monographie date de 2001 (qui a été supprimée des références depuis) et qui ne fournit plus que des recommandations.

D'autres documents jugés intéressants dans le cadre de ces travaux, justifiant des valeurs réglementaires ou proposant des évaluations complémentaires, ont également été identifiés, à savoir :

- Le document de l'AGS de justification de la valeur limite pour les poussières générales (2014)
- La note d'information de l'AOIH (Australian Institute of Occupational Hygienists)

Dans l'ensemble des documents disponibles, les effets critiques retenus pour la recommandation de VLEP sont tous basés sur les conséquences engendrées par une surcharge pulmonaire.

3.1 Expertises scientifiques

3.1.1 Allemagne – Commission MAK

La Commission MAK se réfère à la norme EN 481 pour la définition des fractions alvéolaire et inhalable.

Le chapitre V indique que la « valeur-seuil générale de poussières » est établie comme une concentration de la fraction alvéolaire de poussières granulaires biopersistantes de $0,3 \text{ mg.m}^{-3}$ pour les poussières de densité 1 g.cm^{-3} et une concentration de la fraction inhalable de 4 mg.m^{-3} (sans correction par la densité). Les excursions au-dessus du seuil autorisées pour la fraction inhalable ne peuvent pas dépasser la « valeur seuil général pour la poussière » par un facteur de plus de deux (soit 8 mg.m^{-3}).

La valeur-seuil générale en poussières a pour objectif la prévention des effets non spécifiques (i.e. effets de surcharge) sur les organes respiratoires. Elle s'applique aux poussières peu solubles et insolubles qui ne sont pas soumises à d'autres réglementations et pour les mélanges de poussières même s'il existe des valeurs recommandées par la Commission MAK spécifiques pour des composants individuels et que ces valeurs sont respectées. Elle ne s'applique pas aux particules solubles ou ultrafines ou aux fractions de particules grossières dispersées. De plus, lorsque la valeur-seuil est respectée, un danger pour la santé ne peut être écarté que si d'autres effets spécifiques de substances composant la poussière ne sont pas attendus.

La valeur de la fraction inhalable comporte un renvoi à la Section Vg. L'altération de la fonction respiratoire induit par ces poussières est le résultat des effets à long terme qui dépendent dans une large mesure de la concentration d'aérosols à laquelle une personne est exposée sur de longues périodes de temps. Il est indiqué que les valeurs MAK pour ces aérosols correspondent aux niveaux moyens d'exposition à long terme sans effets détectables (NOAEL) mais s'appliquent à des valeurs de concentration moyenne sur une journée. Comme le niveau d'exposition à long terme est une moyenne de niveaux journaliers variables, le dépassement occasionnel de la valeur MAK peut être toléré. La fréquence autorisée et l'étendue des excursions au-dessus de la valeur MAK sont établies sur la base des constatations médicales professionnelles et toxicologiques. Dans ces cas, les catégories de limitation des pics ne s'appliquent pas.

3.1.1.1 VLEP-8h recommandée par la Commission MAK pour la fraction inhalable

L'établissement de la valeur MAK pour la fraction inhalable n'a pu être dérivée à partir de la valeur alvéolaire (et réciproquement) par l'application de facteurs de conversion constants. En effet, la composition et la distribution en taille des aérosols particuliers dépendent du matériau d'origine et du procédé de travail. Des évaluations ont été conduites par le BIA (1996) à partir des données à sa disposition et des données de l'ex-Allemagne de l'Est (1995), pour estimer le ratio (massique) moyen, poussières totales sur poussières fines, conduisant respectivement à une valeur moyenne supérieure ou égale à 3,5 pour les données BIA et à un intervalle entre 5 et 11 pour les données de la RDA.

La figure ci-dessous extraite du rapport de la Commission MAK (1997) montre la disparité des ratios de concentrations poussières totales vs fines (CG/CF) en fonction de différentes catégories de poussières.

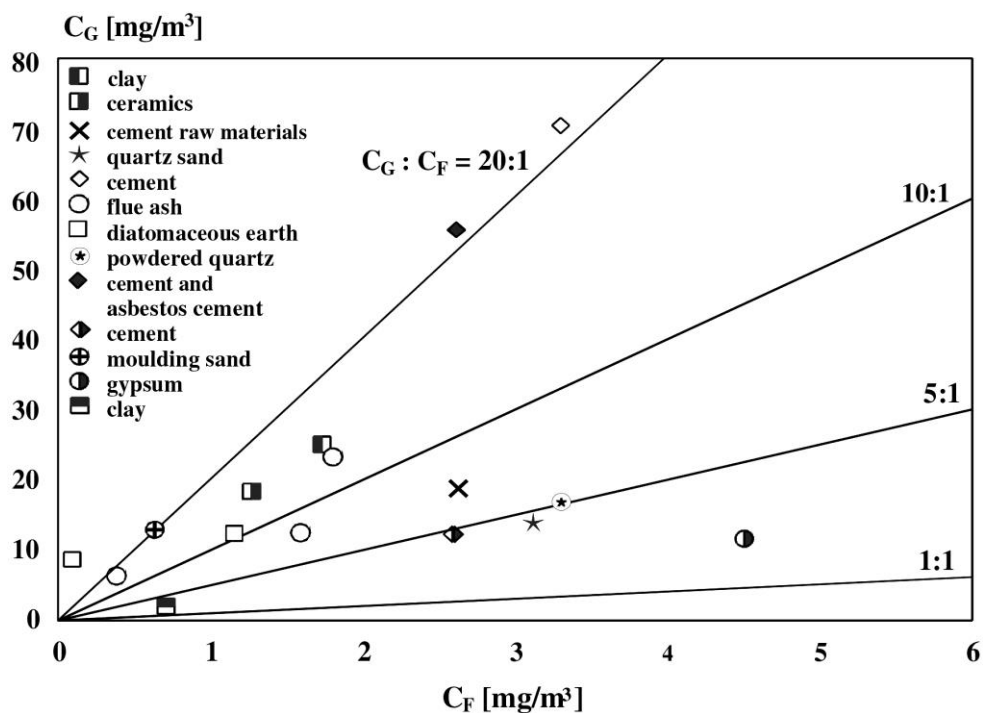


Figure 7 : Ratios de concentrations poussières totales vs fines (CG/CF) en fonction de différentes catégories de poussières.

Par conséquent, il a été jugé nécessaire d'établir des valeurs limites différentes pour la fraction inhalable et la fraction alvéolaire.

La Commission MAK a considéré qu'il n'y avait pas d'études sur des personnes exposées à partir desquelles une concentration de poussières sans effet observé (NOEC) pourrait être déduite, les études épidémiologiques ne fournissant des données que sur les expositions au cours desquelles des effets sont observés.

La Commission MAK a donc déterminé une valeur seuil pour la survenue de risques additionnels, à partir de données épidémiologiques : celles de l'étude DFG « bronchite chronique » et des données épidémiologiques de l'Allemagne de l'Est (RDA). L'effet critique retenu était l'atteinte de la fonction pulmonaire. Dans les années 1966-1970, l'étude DFG sur la bronchite chronique a été réalisée initialement comme une étude épidémiologique transversale. La collecte de données a été poursuivie dans les années 1972-1977 sous la forme d'une étude longitudinale sur des ouvriers de fonderie. Chacune des personnes incluses dans l'étude transversale a été examinée à nouveau avec les mêmes méthodes environ cinq ans plus tard. Au total, les données étaient disponibles pour 5518 employés.

La ré-analyse statistique des données de l'étude DFG a conduit à l'identification d'une valeur seuil de $3,8 \text{ mg.m}^{-3}$ pour laquelle est attendue une augmentation d'environ 5 % de l'incidence de base de la bronchite chronique. L'étude longitudinale sur des ouvriers de fonderie suivis pendant 15 ans a révélé des valeurs comprises entre 4 et $5,9 \text{ mg.m}^{-3}$ pour l'altération de différents paramètres de la fonction pulmonaire. Une étude chez des personnes employées dans l'agriculture a révélé que l'exposition à des niveaux moyens égaux ou supérieurs à 5 mg.m^{-3} en poussières totales induisait des diminutions franches des VEMS et CVF par rapport à des personnes exposées à des niveaux plus faibles.

Sur la base de ces résultats, la Commission MAK recommande une valeur provisoire de 4 mg.m^{-3} . Elle a estimé que si ce seuil est respecté, l'incidence d'une altération de la fonction pulmonaire sera peu ou pas augmentée.

Relativement à l'interprétation de cette valeur, il doit également être souligné que toutes les données de concentration en poussières fines et totales sur lesquelles reposent les études épidémiologiques ont été obtenues avec des mesures d'ambiance : les concentrations obtenues sont en général 2 à 3 fois inférieures aux concentrations obtenues par échantillonnage individuel comme le démontre la figure ci-dessous (MAK, 1997) :

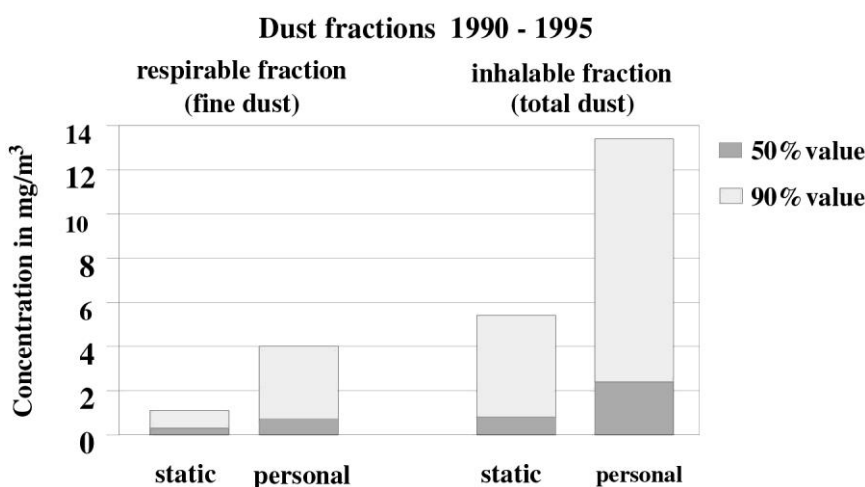


Figure 8 : Comparaison des concentrations obtenues selon un échantillonnage d'ambiance ou individuel

A noter que la Commission MAK (MAK und BAT Werte Liste 2016, Annexe 4) envisageait de réviser en 2017 la valeur limite générale pour les poussières de la fraction inhalable, pour laquelle il est recommandé d'étudier la toxicité prénatale.

3.1.1.2 VLEP-8h recommandée par la Commission MAK pour la fraction alvéolaire

La monographie de la Commission MAK (2014 pour la version anglaise) est un addendum de la monographie de 1997 pour la seule révision de la valeur de la fraction alvéolaire. En effet, la Commission MAK a considéré « les résultats d'études récentes par instillation intratrachéale et a réévalué les études par inhalation de poussières considérées comme non toxiques (à la date de rédaction) indiquant que des effets adverses incluant la tumorigénicité pouvaient survenir autour de la valeur précédente » (1,5 mg.m⁻³).

Les cibles et paramètres biologiques retenus pour l'évaluation d'une charge pulmonaire non-physiologique avec des poussières biopersistentes sont les suivants :

- D'une part, les effets les plus précoces sont caractérisés par l'activation des macrophages alvéolaires et l'infiltration de neutrophiles (lesquels secrètent des cytokines et des facteurs pro-inflammatoires) ainsi qu'une hypertrophie alvéolaire et une hyperplasie des cellules épithéliales de type II. Ils peuvent ainsi être considérés comme des indicateurs précoces de la survenue ultérieure de modifications morphologiques. Sur la base de cette chaîne d'événements, qui est prononcée chez le rat, il peut être conclu que les expositions à ces poussières qui n'induisent pas ces effets n'entraîneront pas d'effets de promotion tumorale.
- D'autre part, l'allongement de la clairance des particules survenant au décours de l'accroissement de la charge pulmonaire a été défini par certains auteurs dont Morrow (1988) comme mieux corrélé avec le volume par rapport à la masse. La Commission MAK souligne que si cette corrélation a été observée chez les rats, souris, hamsters et chiens, elle doit aussi être considérée chez l'Homme.

Les deux calculs choisis pour les dérivations A et B de la valeur limite sont donc respectivement basés :

- A : sur la réponse inflammatoire proliférative pulmonaire chez le rat, indicatrice de modifications morphologiques ultérieures à partir de l'étude d'inhalation chronique de Muhle *et al.* (1991) avec des poudres de toner et de TiO₂ ;
- B : sur le NOAEC chez le rat (inhalation) et un seuil d'allongement de la clairance alvéolaire, indicateur d'un début de surcharge précurseur d'effets cliniques et selon la publication de Pauluhn (2011). Ce seuil correspond à une charge volumique en particules n'excédant pas 6% du volume du pool de macrophages alvéolaires (considéré comme le volume de distribution).

3.1.1.2.1 *Dérivation A de la valeur MAK sur la base de l'étude d'inhalation chronique de Muhle et al. (1991) chez le rat avec des poudres de toner et de TiO₂.*

L'effet critique recherché était la réponse inflammatoire proliférative pulmonaire chez le rat avec comme critère pour la NOAEC qu'elle ne doit pas induire une augmentation significative des cellules inflammatoires, des cytokines spécifiques de l'inflammation, des enzymes spécifiques de la cytotoxicité ou de l'hyperplasie de l'épithélium pulmonaire.

L'hypothèse retenue pour les calculs était qu'à l'état d'équilibre de la charge pulmonaire, la sensibilité du rat et de l'Homme ne diffère pas pour une même dose par m² de surface pulmonaire.

Muhle *et al.* (1991) ont exposé des rats Fischer 344 à des aérosols de :

- poudre de toner composée à 90% de copolymères et 10% de noir de carbone dont la proportion en particules respirables a été enrichie à 35%. Les groupes comprenaient un total de 58 mâles et 58 femelles. Les rats ont été soumis aux concentrations suivantes 6h/j, 5j/s pendant 24 mois : 0, 1, 4, 16 mg.m⁻³. Le diamètre aérodynamique massique médian (MMAD) était de 4 µm +/- 1,5 et la densité de la poudre de 1,2. Un NOAEC a pu être déterminé à 1 mg.m⁻³ sur les critères d'infiltration des leucocytes et de la fibrose.
- poudre de TiO₂ fin de structure cristalline rutile dont la proportion en particules alvéolaires était de 78 %. Les groupes comprenaient un total de 58 mâles et 58 femelles. Les rats ont été soumis à une concentration de 5 mg.m⁻³, 6h/j, 5j/ semaine pendant 24 mois. Le MMAD était de 1,1 µm +/- 1,6 et la densité de 4,3. La MAK a déterminé un NOAEC à 5 mg.m⁻³ sur les critères d'inflammation et de fibrose.

Les calculs ont été basés notamment sur les considérations suivantes :

- L'état d'équilibre de la charge pulmonaire qui résulte de la différence entre le niveau de dépôt moyen et la clairance (constante d'élimination) ;
- La détermination de la concentration équivalente humaine (CEH) avec le modèle MPPD-v2.0 utilisé pour le calcul de la fraction déposée dans les poumons du rat et de l'Homme ;
- Les surfaces alvéolaires chez l'Homme de 57,22 m² et chez le rat de 0,297 m² (valeurs des paramètres utilisés par l'US-EPA pour l'application du modèle MPPD-V2.0 (Multiple-Path Particle Dosimetry Model)) ;
- Le volume respiratoire minute chez le rat de 0,214 L/min (valeur reprise de l'Air Quality Criteria for Particulate Matter de l'U.S. EPA (2004) et de Brown *et al.* (2005)) ;
- L'exposition professionnelle chez l'Homme (selon les conditions d'expositions suivantes : 10 m³ (c'est-à-dire le volume d'air inspiré pour un travailleur) pour 8h/j et 5j/ semaine, 240j/an, vie entière) devant conduire à une dose/m² de surface pulmonaire chez l'homme (CEH) correspondant au NOAEC chez le rat.

Le modèle MPPD (Multiple Path Particle Dosimetry) a été développé par le Chemical Industry Institute of Toxicology (CIIT) et le Dutch National Institute for Public Health and the Environment (RIVM). Ce modèle permet de prédire le dépôt et la clairance des particules dans le tractus respiratoire du rat et de l'Homme. En outre, ce modèle permet de calculer un facteur d'ajustement dosimétrique (DAF en anglais) nécessaire pour le calcul de la CEH, selon la formule :

Concentration critique CEH = concentration critique animale x DAF

Avec la concentration critique qui peut être une BMD, un NOAEL ou un LOAEL ;

Le DAF est calculé à partir des fractions de dépôt des particules au niveau du tractus respiratoire chez le rat et l'Homme, d'une composante de normalisation animal/homme basée sur la physiologie (par exemple surface alvéolaire) et de la fréquence respiratoire du rat et de l'Homme.

Dans le cas présent, le modèle MPPD est utilisé uniquement pour le calcul de la fraction de dépôt au niveau pulmonaire chez le rat et chez l'homme. Cette fraction de dépôt permet le calcul d'un

taux moyen de dépôt chez les deux espèces et est égale à la fraction de dépôt x volume courant x temps d'exposition.

Au final, l'estimation de la concentration équivalente humaine est réalisée par le calcul suivant : concentration critique chez le rat (NOAEC) x [(surcharge pulmonaire à l'état d'équilibre/surface pulmonaire) rat / [(surcharge pulmonaire à l'état d'équilibre/surface pulmonaire) Homme]

Avec surcharge pulmonaire à l'état d'équilibre = taux moyen de dépôt / clairance

Les deux phases pour la réalisation des calculs étaient :

- Le calcul de la dose de particule par m² de surface pulmonaire chez le rat à la NOAEC pour les poudres de toner et de TiO₂ après 2 ans d'exposition ;
- Le calcul de la concentration d'exposition vie-entière chez l'Homme conduisant à une dose par m² de surface pulmonaire correspondant à la NOAEC chez le rat (MPPD-V2.0).

Résultats des calculs de détermination de la CEH en fonction du NOAEC chez le rat :

- CEH Toner = 0,133 mg.m⁻³ pour un NOAEC chez le rat de 1 mg.m⁻³
- CEH TiO₂ = 1,066 mg.m⁻³ pour un NOAEC chez le rat de 5 mg.m⁻³

Soit, après ajustement par la densité, des valeurs de 0,11 mg.m⁻³ (toner) et 0,25 mg.m⁻³ (TiO₂) pour une densité unitaire.

3.1.1.2.2 Dérivation B de la valeur MAK basée sur le NOAEC chez le rat (inhalation) et sur une charge volumique n'excédant pas 6% du volume des macrophages alvéolaires

L'analyse qui sous-tend la dérivation B provient initialement des travaux de Morrow (1988) qui, après examen des études d'inhalation chronique disponibles chez le rat F344, a développé l'hypothèse selon laquelle l'effet de surcharge pulmonaire, caractérisée par une réduction progressive de la clairance des particules du poumon profond, reflète l'incapacité des macrophages alvéolaires (MA) à épurer cette zone de la poussière du fait de leur perte de mobilité.

Il a corrélé l'incapacité des MA chargés de particules à migrer vers l'escalator mucociliaire avec un volume moyen de particules dans chaque macrophage alvéolaire de 6 % sur la base d'une distribution uniforme des particules dans le pool de MA. En effet, il a établi qu'une charge pulmonaire de 1 mg de poussière/g tissu pulmonaire était le niveau minimal induisant une condition de surcharge chez le rat. Le poids des poumons chez le rat F344 étant de 1,5 g, la charge seuil est donc 1,5 mg de poussière se répartissant dans le pool de MA du rat qui est d'environ 2,5.10⁷ cellules (moyenne des estimations dans la littérature selon Morrow, 1988) : la charge unitaire est estimée à environ 6.10⁻⁸ mg poussière/MA. Etant donné qu'il est logique de considérer que la densité n'est pas un paramètre influençant la phagocytose, cela conduit à exprimer la masse de poussière pulmonaire en volume avec une densité = 1. Considérant cette densité unitaire, 1,5 mg correspond à 1,5.10⁹ µm³ de volume particulaire à répartir sur le pool de 2,5.10⁷ MA du rat d'où 60 µm³/MA [1 mg ≡ 1 µL = 10⁹ µm³]. Ainsi, le volume médian d'un MA chez le rat étant d'environ 1000 µm³, 60 µm³ est équivalent à 6 % du volume du MA.

Il a aussi établi qu'à partir d'une charge 10 fois supérieure - environ 600 µm³ par cellule - les données expérimentales suggèrent que la clairance médiée par les MA cesse virtuellement et que les macrophages chargés de particules agglomérées restent dans la région alvéolaire : la demi-vie d'élimination passe de 60 jours à plus d'un an chez le rat.

Pauluhn a utilisé ces travaux en 2011 : « *Il y a des preuves convaincantes provenant d'études d'exposition répétée par inhalation chez le rat suggérant que le volume déplacé par les particules est le dénominateur unificateur le plus important pour relier la dose de rétention pulmonaire avec la toxicité.* » et confirmait que cette toxicité, i.e. l'inflammation pulmonaire chronique, était dépendante de la dose cumulative exprimée en volume et s'installait au-delà de 10 fois le seuil de surcharge. Il reconnaît donc qu'il existe un mode d'action commun pour les poussières de faible toxicité basé sur une réponse inflammatoire chronique liée à une surcharge pulmonaire, mais il considère, à la suite de Morrow (1988), que le volume de déplacement de particules est la mesure d'exposition la plus appropriée. À partir d'une analyse des données de six types différents de particules faiblement solubles nano- et submicro-métriques (dioxyde de titane ultrafin et pigmentaire, oxyde de fer synthétique [Fe₃O₄, magnétite], deux oxyhydroxydes d'aluminium [AlOOH, Boehmite], noir de carbone et nanotubes de carbone à parois multiples [MWCNT]), il identifie un seuil gravimétrique d'absence d'effets adverses (NAEL) chez le rat et l'Homme en fraction alvéolaire de 0,5 µL PM_{Alv}/m³ × densité d'agglomérat.

Tableau 4 : Caractéristiques des particules utilisées dans la publication de Pauluhn et al., 2011

Particules		MMAD (µm)	Densité (g.cm ⁻³)
Micrométriques	Fe ₃ O ₄	1,3-1,53	5,1
	CB	1,4-1,6	1,8
	pTiO ₂	1,44-1,9	4,3
	AlOOH	0,57-1,75	2,9
Nanométriques	MWCNT	1,67-2,19	0,1-0,3
	uTiO ₂	1,44	1,6

Le raisonnement de Pauluhn (2011), en accord avec Morrow (1988), est résumé ainsi. La réponse adaptative pulmonaire débute par une augmentation du pool de phagocytes (Vd). Chez le rat, ce seuil correspond à une charge pulmonaire d'environ 5 µL PM_{Alv}/m³ (1 µL PM/g poumon) avec un accroissement proportionnel jusqu'à environ 50 µL PM_{Alv}/m³ (10 µL PM/g poumon). A partir de cette concentration, les effets toxiques apparaissent liés soit à une détérioration des MA soit aux particules libres (interstitialisation). L'évaluation des risques est basée sur le premier seuil de 1 µL/g poumon qui précède l'apparition de l'inflammation pulmonaire. Le seuil de surcharge (1 µL PM/g poumon) est défini par un volume de particule > 0,06 Vd qui impacte l'homéostasie de la clairance physiologique des particules et correspond à un cumul (seuil de surcharge) de 1 µL particules/g poumon ou 4,2 µL particules/kg rat (Pauluhn, 2011 : Table 2, Eqs 4 et 5 et p181).

La Commission MAK (2012) a repris cette analyse ainsi que le raisonnement et les calculs de la publication de Pauluhn (2011) comme base de ses propres calculs :

- le volume total du pool de MA est assimilé au volume de distribution (Vd) des particules et,
- en accord avec la littérature, il supporte l'hypothèse que le seuil de 6 % du Vd est équivalent à une capacité homéostatique d'apport cumulé de 1µL de particules/g poumon en-deçà de laquelle aucune réponse toxique n'est attendue. Cette limite prévient l'atteinte du seuil d'inflammation induit par un processus adaptatif ; un seuil à partir duquel apparaissent l'inflammation et la prolifération, un stress oxydatif par les cellules inflammatoires, une phagocytose incomplète des particules ainsi que le retard ou l'arrêt de la clairance des particules (vitesse d'élimination nulle). Au-delà de 10 µL/g, l'inflammation et la fibrose apparaissent ainsi que de possibles lésions néoplasiques.

La toxicité pulmonaire induite par les particules a été comparée avec la dose volumétrique pulmonaire cumulée :

- A partir d'études par inhalation chez le rat (subaiguës, subchroniques et chroniques), des NOAECs ont été calculés pour différentes tailles de particules (des nanoparticules aux particules fines) et pour différentes densités d'agglomérats ($\rho = 0,1$ à 5 g/cm^3)
- les NOAECs calculées ont été comparées avec les données expérimentales.

La cohérence entre les NOAECs obtenues par calcul ou empiriquement corroborait l'hypothèse de base (Pauluhn, 2011).

Construction des valeurs seuils :

La première étape pour établir la valeur limite s'intéresse uniquement au modèle rat afin de vérifier la cohérence des données expérimentales clés par inhalation chez le rat. La deuxième étape est un ajustement dosimétrique et cinétique entre les rats et les Hommes (travailleurs).

Les éléments suivants sont considérés :

- Le volume respiratoire minute différant entre rats et Homme en fonction de l'exposition ou de la journée de travail ;
- Le dépôt des particules et la clairance qui diffèrent entre les 2 espèces ;
- Bien que les particules soient déposées sur toute la surface pulmonaire, la capacité volumétrique de phagocytose alvéolaire (en premier des macrophages alvéolaires) représente le compartiment de rétention. Aucun facteur d'ajustement n'a été retenu pour les études d'inhalation chronique car d'après Pauluhn (2011), l'état d'équilibre temporel est atteint au cours de ces études (contrairement aux études sub-chroniques).

La concentration équivalente humaine est obtenue par le calcul suivant :

$$NO(A)EC_{HEC} = NO(A)EC_A \times \frac{AF_{\text{lung load-A/H}}}{AF_{\text{clearance-A/H}}}$$

Avec :

$$NO(A)EC_A = \frac{1 \mu\text{l}}{0,29 \text{ m}^3} \times \frac{\rho}{f_{\text{vi}}} \times \frac{100}{PM_{\text{resp}}} \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right]$$

Autres facteurs d'ajustement :

- Le facteur intra-espèce : « *ne sont pas jugés nécessaires pour les particules insolubles et chimiquement non réactives en raison de l'absence d'une biodisponibilité systémique significative à des charges pulmonaires non surchargeantes.* »
- Le facteur inter-espèces = 1. Cet ajustement pour le dépôt des particules et la clairance conduit à un facteur d'ajustement total d'environ 1, compte-tenu, d'après Pauluhn

(2011) : « que les principes de base de la biocinétique des particules chez le rat et les humains semblent être remarquablement similaires ».

Selon la Commission MAK, une concentration massique basée sur le volume de $0,5 \mu\text{L PM}_{\text{Alv.}\rho}/\text{m}^3$ (correspondant au $0,54 \mu\text{L PM}_{\text{Alv.}\rho}/\text{m}^3$ de Pauluhn ; ρ densité de l'agglomérat) paraît scientifiquement justifiée comme valeur générique d'exposition professionnelle en poussières alvéolaires permettant de prévenir une condition de surcharge pulmonaire.

Pour une densité égale à 1, cette valeur de concentration volumique correspond en masse à $0,5 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$.

Pauluhn (2011) concluait aussi que son « analyse soutient une concentration générique volumique dérivée en masse de $0,5 \mu\text{L PM}_{\text{Alv.}\rho}/\text{m}^3$, indépendante des caractéristiques nanométriques ou micrométriques des particules, comme étant un NOAEL générique pour l'Homme et le rat ».

3.1.1.2.3 Résumé des dérivations A et B

Deux approches fondamentales ont donc été choisies : une basée sur la masse des particules retenue/stockée par la surface pulmonaire (modèle A) et une autre basée sur le volume des particules retenues par le volume du pool de macrophages (modèle B) dans les études d'inhalation chez le rat en recherchant l'effet de l'exposition à la poussière sur les marqueurs inflammatoires. Ces approches ont été utilisées pour estimer la concentration équivalente chez l'Homme.

La base commune de ces deux dérivations est l'utilisation du modèle MPPD (dépôt) et la dérivation d'une concentration équivalente humaine par l'utilisation de NOAEC provenant d'études par inhalation chez le rat de PSES. Un schéma simplifié de la dérivation de valeurs limites à partir d'études animales est disponible en annexe 2.

La dérivation A, basée sur des données expérimentales avec la poudre de toner et le TiO_2 utilisant le modèle MPPD-v2.0, conduit à une valeur limite de :

- $0,133 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ pour le toner (densité 1,2) et $1,06 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ pour le TiO_2 (densité 4,3)
- soit pour une densité = 1 à : $0,11 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ (toner) et $0,25 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ (TiO_2)

La dérivation B, calculée en fonction de la charge volumique-seuil des macrophages en particules (effets sur la clairance dépendant de la surcharge) conduit à une valeur limite de $0,50 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ pour une densité de 1.

La Commission MAK estime que ces deux approches sont conservatrices relativement à la population rencontrée en milieu professionnel.

A partir de ces 3 valeurs : $0,11 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ (toner) et $0,25 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ (TiO_2) (CEH selon la dérivation A), et $0,5 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ (CEH selon la dérivation B), **une valeur limite d'exposition professionnelle de $0,3 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ (correspondant à la moyenne de ces 3 valeurs) a été recommandée pour la fraction alvéolaire et pour une densité particulaire de $1 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$.** Cette valeur remplace la précédente limite générale de poussières pour la fraction alvéolaire de $1,5 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$.

Dans la mesure où la densité de l'agglomérat est plus proche du mécanisme réel que la densité du matériau, la Commission MAK recommande d'utiliser préférentiellement pour les calculs la densité de l'agglomérat de la fraction alvéolaire.

Selon la Commission MAK, l'objectif de cette valeur est de prévenir chez l'Homme, l'inflammation induite par les particules et les diverses proliférations tissulaires qui en résultent dans les poumons au décours d'une exposition chronique. Les changements inflammatoires comprennent également la fibrose pulmonaire en tant que séquelle tardive. Cependant, la fibrose induite par ces poussières ne peut pas être considérée comme une étape obligatoire pour la tumorigénicité bien qu'il existe un risque accru de tumeurs épithéliales pulmonaires dues à des maladies pulmonaires interstitielles.

Cette valeur ne s'applique ni aux particules ultrafines ni à la fraction inhalable.

3.1.2 USA-NIOSH

Aux États-Unis, le NIOSH a proposé en 2011 dans sa monographie sur le dioxyde de titane, une VLEP pour la fraction alvéolaire fine (« respirable ») de $2,4 \text{ mg.m}^{-3}$. Cette valeur est pondérée sur 10 heures par jour et 40 heures par semaine pour des particules primaires de diamètre unitaire compris entre $0,1$ et $4 \mu\text{m}$ ainsi que leurs agrégats et agglomérats.

Du fait qu'ils ont intégré des travaux expérimentaux sur le TiO_2 ultrafin, ils ont aussi déterminé une valeur les concernant à $0,3 \text{ mg.m}^{-3}$ (particules primaires $< 100 \text{ nm}$ ainsi que leurs agrégats et agglomérats).

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 TiO_2 proviennent des études par inhalation chez le rat en exposition chronique [Lee *et al.*, 1985 (TiO_2 fin) ; Muhle *et al.*, 1991 (TiO_2 fin) ; Heinrich *et al.*, 1995 (TiO_2 ultrafin)] et subchronique [Cullen *et al.*, 2002 ; Tran *et al.*, 1999 ; Bermudez *et al.*, 2002, 2004]. Ces études ont fourni des données sur l'inflammation et la tumorigénicité en fonction des expositions, utilisables comme base pour une évaluation quantitative des risques.

Les valeurs limites recommandées par le NIOSH pour les fractions fine et ultrafine de TiO_2 sont établies à partir d'une méthode 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 m^2/g de poumon, sur la base du ratio surface pulmonaire rat ($0,41 \text{ m}^2$) / Homme ($102,2 \text{ m}^2$) ;
- utilisation du modèle de dosimétrie pulmonaire (modèle MPPD version 2.11) pour l'estimation de la concentration atmosphérique vie-entière associée avec la charge pulmonaire critique.

En conséquence de ces calculs effectués par modélisation à partir de la relation dose-réponse des tumeurs pulmonaires observées chez le rat puis extrapolée à l'Homme, exposé professionnellement, **le NIOSH a recommandé une VLEP-8h pour la fraction alvéolaire de $2,4 \text{ mg.m}^{-3}$ pour le TiO_2 fin (ainsi que $0,3 \text{ mg.m}^{-3}$ pour l'ultrafin).**

3.1.3 USA-ACGIH

L'ACGIH (2016) estime que des particules en suspension dans l'air même biologiquement inertes, insolubles ou peu solubles peuvent occasionner des effets néfastes et recommande que les concentrations atmosphériques soient maintenues en-dessous de 3 mg.m^{-3} pour la fraction alvéolaire et 10 mg.m^{-3} pour la fraction inhalable (particules dont la toxicité n'a pas été caractérisée par ailleurs « Particles Not Otherwise Specified », PNOS ; « Threshold Limit Value », TLV). Ces valeurs sont anciennes : la TLV en fraction inhalable date de 1972 et la plus récente modification concernait la fraction alvéolaire qui a été abaissée à 3 mg.m^{-3} en 1995 (la précédente de 5 mg.m^{-3} datait de 1976 ; Casserly, 2006). La monographie concernant les PNOS et justifiant scientifiquement les TLVs n'est plus publiée depuis 2001. L'ACGIH publie donc pour les PNOS des recommandations qui prévalent pour une poussière donnée jusqu'à ce qu'une TLV soit proposée pour cette substance.

Les substances couvertes par la recommandation PNOS sont celles pour lesquelles peu de données existent. Elle est fournie à titre indicatif car l'ACGIH n'a pas considéré possible de disposer d'un niveau de preuve suffisant tel que celui considéré nécessaire pour attribuer une TLV®. Les recommandations de l'annexe B s'appliquent aux particules qui :

- ne comprennent pas des constituants toxiques avec TLV ;
- ne sont pas composées de matières toxiques qui n'ont pas encore de TLV ;
- sont insolubles ou peu solubles dans l'eau (ou, de préférence, dans le liquide pulmonaire aqueux si les données sont disponibles) ;
- présentent une faible toxicité : ne sont pas cytotoxiques, génotoxiques ou chimiquement réactives avec le tissu pulmonaire, n'émettent pas de radiations ionisantes, ne sont pas sensibilisantes, ne provoquent pas d'effet toxique autrement que par l'inflammation ou par le mécanisme de "surcharge pulmonaire".

L'annexe C précise les diamètres aérodynamiques des fractions considérées : inhalable ($D_{ae} = 0-100 \mu\text{m}$) et alvéolaire ($D_{ae} = 4,5 \pm 1,5 \mu\text{m}$). Cette annexe indique aussi que le risque potentiel dépend de la taille des particules ainsi que de leur concentration en masse en raison :

- du lien entre la taille des particules et le site de dépôt dans les voies respiratoires et
- de la tendance de nombreuses maladies professionnelles à être associées à des matières déposées dans des régions particulières des voies respiratoires.

Estimant qu'il était souvent fait un mauvais usage de la TLV pour les PSES, l'ACGIH a retiré les valeurs de 3 mg.m^{-3} pour la fraction alvéolaire et de 10 mg.m^{-3} pour la fraction inhalable de son tableau des TLV. Le document support n'est également désormais plus publié. Ces valeurs apparaissent toutefois encore sous forme de lignes directrices présentées dans une des annexes de sa documentation (TLV Book). La dernière mise à jour de la monographie ACGIH (2001) apportait des éléments complémentaires de situation. Les TLV-TWA pour les fractions inhalables et alvéolaires concernaient les particules aérosolisées constituées d'un seul agent chimique ou d'un mélange exempt d'amiante et contenant moins de 1 % de silice cristalline ; d'autre part, les particules de taille inférieure à 100 nm étaient exclues.

Il était indiqué que l'exposition à des quantités excessives de particules pouvait occasionner des effets sur la santé résultant d'une surcharge de la clairance pulmonaire : la valeur de 3 mg.m^{-3} pour la fraction alvéolaire avait donc pour objet de minimiser ce risque d'altération de la clairance. La valeur de 10 mg.m^{-3} pour la fraction inhalable avait pour objectif de minimiser le risque d'irritation (pulmonaire). Il était aussi précisé que :

- si une substance ou un contaminant de l'aérosol possède une TLV désignée, cette limite devait aussi être respectée.

- Les personnes dont la clairance pulmonaire était altérée devaient être évaluées par un médecin du travail afin de s'assurer que l'exposition aux particules, même à une concentration inférieure à la TLV, ne submerge pas leur capacité limitée (d'épuration).

Il faut inférer de ce dernier item que, selon l'ACGIH, la TLV de 3 mg.m^{-3} pour la fraction alvéolaire ne protégeait pas les personnes présentant une pathologie pulmonaire altérant la clairance normale.

3.1.4 Health & Safety Executive Research Report

Les travaux du HSE se divisent en 2 rapports :

- Investigations into the pulmonary effects of low toxicity dusts, parts I and II, 1999
- Risk assessment of inhaled particles using a physiologically based mechanistic model, 2003

En prenant en compte l'inflammation pulmonaire liée à une surcharge, l'objectif de la première étude était de déterminer la relation entre l'exposition à des poussières de faible toxicité et la réponse inflammatoire. Cette relation a pu être établie grâce à l'utilisation de tests *in vitro* et d'études par inhalation à court terme. Les résultats de ces études ont ensuite été exprimés sous la forme d'un modèle mathématique permettant de dériver un NOAEL. Le modèle utilise la physiologie pulmonaire pour décrire la toxicocinétique des poussières de faible toxicité dans le poumon : le dépôt, la clairance, l'interstitialisation et le transfert vers les ganglions lymphatiques. Il est également couplé à un modèle dynamique, car il décrit aussi les réponses précoces, en particulier la survenue d'une surcharge c'est à dire l'altération de la clairance et le recrutement de cellules inflammatoires dans les poumons. Pour l'évaluation des risques, la variation interindividuelle de la population cible a été considérée. Les différences observées entre les expositions permettant d'identifier des NOAEL ont été exprimées dans le modèle par une formule prenant en compte les surfaces et les fractions de dépôt alvéolaires des poussières. Les conclusions de ce premier rapport sont qu'au regard de la dépendance de la toxicité des poussières à la surface spécifique, une poussière fine (comme le TiO_2) pourrait être utilisée pour établir une valeur standard pour de nombreuses poussières.

Malgré tout, un large degré de variation inter-animal était observé entre les doses et les effets qui n'était pas expliqué par le modèle.

L'objectif de la deuxième étude était donc d'améliorer la capacité prédictive du modèle.

Les objectifs spécifiques étaient :

- D'entreprendre une analyse de sensibilité du modèle actuel des poussières de faible toxicité afin de déterminer les paramètres physiologiques et cinétiques les plus sensibles (c'est-à-dire ceux qui impactent le plus la réponse prédite par le modèle) par rapport à la dose et aux effets prévus ;
- De simuler l'effet des différences interindividuelles des animaux pour les paramètres sensibles, et valider cette simulation à l'aide de données provenant d'expériences antérieures;
- D'extrapoler le modèle du rat vers l'Homme et d'incorporer ce qui est connu sur les distributions de paramètres parmi les populations humaines;
- D'entreprendre une évaluation probabiliste du risque de réponses pulmonaires précoces pour des scénarios d'exposition donnés à l'aide du modèle humain et d'extrapoler pour des concentrations plus faibles et des périodes plus longues afin de prédire des concentrations sûres de poussières de « faible toxicité » en suspension dans l'air.

Le HSE a développé un modèle quantifiant les effets toxiques des poussières inhalées. La surface est ici considérée pour les calculs comme un déterminant majeur de la toxicité.

L'utilisation du modèle dans cette deuxième étude a été étendue en introduisant une variation stochastique dans les paramètres clés (physiologiques et dynamiques) et en examinant les distributions résultant des données de sortie du modèle.

Pour les données animales, un ensemble de paramètres clés a été sélectionné sur les taux de transfert dont les variations interindividuelles ont été simulées par une méthode de Monte Carlo. Les paramètres concernaient la vitesse de respiration, le taux de clairance médiée par les macrophages, la charge pulmonaire seuil, le transfert vers les ganglions lymphatiques et le coefficient de recrutement des neutrophiles. Ils ont été supposés non corrélés et ont été générés de façon aléatoire à partir de distributions de probabilités statistiques ayant les moyennes et les variances désirées. Un total de 1000 occurrences a été réalisé, chacune ayant un ensemble différent de paramètres générés de façon aléatoire. Plusieurs paramètres ont été maintenus constants. Le modèle a été exécuté pour chaque ensemble de paramètres d'entrée fournissant un ensemble de 1000 prédictions de sortie.

En utilisant la même structure de modèle, les prédictions pour les humains ont été réalisées en remplaçant les valeurs des paramètres chez le rat par les valeurs humaines équivalentes. Certaines valeurs de paramètres humains ont été dérivées de façon allométrique en se basant sur le poids corporel relatif des deux espèces. Pour d'autres, les paramètres étaient disponibles directement à partir d'études humaines, par ex. l'efficacité de dépôt par rapport aux taux de respiration.

À partir de la distribution des résultats prévus chez l'Homme, une évaluation probabiliste des risques a été entreprise. Les prédictions ont été reprises sous des hypothèses d'exposition différentes, et la distribution de sortie du nombre de polynucléaires neutrophiles a été comparée au niveau souhaité d'initiation de l'inflammation (i.e. 2% en nombre sachant que la normale est très inférieure à 1%).

Le seuil de surcharge pulmonaire était un des paramètres autorisés à varier entre les individus. La concentration d'exposition conduisant chaque animal à ce seuil a été définie comme étant la concentration seuil de surcharge (OTEC, *Overload Threshold Exposure Concentration*). L'OTEC calculé protégeant 95% de la population (animale) contre la surcharge a été estimée à 8,7 mg.m⁻³. Cependant, cette concentration ne peut être considérée comme un NOAEL, car même sans surcharge, une inflammation peut avoir lieu. Le HSE a donc choisi de baser le NOAEL sur l'absence d'inflammation.

L'évaluation du risque basée sur l'inflammation et dont le seuil a été défini comme la limite de 2 % de neutrophiles dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA), a conduit à l'estimation d'un NOAEL de 4 mg.m⁻³ pour la fraction alvéolaire chez le rat.

L'extrapolation à l'Homme de cette valeur chez le rat et pour une exposition vie entière conduisait à ce qu'une situation de surcharge pulmonaire (et d'inflammation) était évitée pour :

- 70 % de la population à 4 mg.m⁻³
- 95 % de la population à 1,3 mg.m⁻³ associée à un niveau négligeable de granulocytes.

Par conséquent, 1,3 mg.m⁻³ a été proposé par le HSE comme NOAEL pour l'Homme pour la fraction alvéolaire.

En 2011, le HSE suggérait à nouveau d'abaisser les VLEPs britanniques en-dessous de 1 mg.m^{-3} pour la fraction alvéolaire et en-dessous de 5 mg.m^{-3} pour l'inhalable.

3.2 Autres documents disponibles

3.2.1 Allemagne - Comité des substances dangereuses (AGS du BAuA)

Dans le contexte allemand, il faut distinguer les valeurs de la Commission MAK de la DFG (moyenne sur 8h) qui n'ont pas de caractère obligatoire, mais constituent souvent le fondement scientifique des avis du Comité des substances dangereuses (AGS du BAuA) lequel conseille le ministère fédéral allemand du Travail et des Affaires sociales. L'AGS, chargé d'établir les valeurs AGW officielles, examine ces propositions et recommande généralement qu'elles soient adoptées dans l'ordonnance sur les substances dangereuses.

Les VLEP-8H des fractions inhalable et alvéolaire visent à prévenir l'altération fonctionnelle du système respiratoire due à un effet non spécifique susceptible de survenir à une exposition aux poussières peu solubles ou insolubles et qui ne sont pas réglementées autrement.

Ces VLEPs ne concernent pas :

- les poussières contenant des mutagènes ou des cancérogènes (catégorie 1A, 1B), ou présentant des effets fibrogènes ou sensibilisants ;
- les substances solubles, les aérosols de peinture et les fractions particulaires grossièrement dispersées ;
- les poussières de nanomatériaux ;
- les substances présentant une solubilité/biodisponibilité du même ordre que celle du sulfate de calcium (composant du plâtre)

L'objectif de la valeur pour la fraction alvéolaire est la prévention de l'inflammation chronique, provoquée par les particules dans les poumons, et les modifications pathologiques pouvant en résulter, comme la fibrose et la formation de tumeurs pulmonaires observées dans l'expérimentation animale sur des rats en situation de surcharge pulmonaire. Elle est dérivée à partir des résultats de l'expérimentation animale, en l'absence de données disponibles chez l'Homme via une relation dose-effet. Les modèles d'extrapolation comportent tous des incertitudes affectant la normalisation des données compte tenu de données limitées et parfois peu cohérentes sur les valeurs de référence pour la surface alvéolaire, le nombre de macrophages alvéolaires et leur volume, la demi-vie d'élimination des particules du poumon. Une autre incertitude porte sur la transposabilité à l'Homme des résultats chez le rat et l'hypothèse, dans ces calculs, d'une même réactivité inflammatoire aux particules chez le rat et chez l'Homme (une même dose retenue après correction par unité de surface ou de volume entraîne un même effet). Or, il semble que comme le hamster et la souris, l'Homme serait moins sensible que le rat. Il s'agit d'une question en suspens, faute de données suffisantes.

La proposition du comité AGS, basée sur la valeur recommandée par la Commission MAK pour les poussières granulaires biopersistantes, est fondée sur les critères suivants (AGS, 2014) :

- une augmentation (LOAEL) de 5 % de la prévalence de la bronchite chronique et de l'emphysème pulmonaire dans des études épidémiologiques sur des salariés de la métallurgie exposés à des poussières qui peuvent avoir contenu du quartz et d'autres composants toxiques. A noter que ces 5% de prévalence sont à la fois à la base des valeurs inhalable de l'AGS (10 mg.m^{-3}) et de la valeur MAK (4 mg.m^{-3}) ;
- les données relatives à l'inhibition de la clairance lors d'expérimentation à long terme chez le rongeur, sous l'effet de diverses poussières considérées « inertes » telles que le dioxyde de titane (concerne la fraction alvéolaire).

La dernière version disponible du document AGS TRGS-900 porte la date du 04 novembre 2016 (version en allemand). Il présente la liste des valeurs officielles et comprend deux paragraphes (§ 2.4 et 2.5) sur les poussières granulaires biopersistantes (granuläre biobeständige Stäube, GBS).

Il y est indiqué que la valeur limite pour les poussières alvéolaires (fraction-A) a été abaissée en février 2014 à $1,25 \text{ mg.m}^{-3}$ sur la base de la justification du TRGS-900 (AGS, 2014) lequel faisait référence au document de la Commission MAK de 2012.

Cette valeur est basée sur une densité moyenne dans l'air des lieux de travail de $2,5 \text{ g.cm}^{-3}$ (soit $0,5 \text{ mg.m}^{-3}$ pour $d = 1$).

Une correction par la densité (d) est autorisée uniquement pour cette fraction alvéolaire selon la formule : $(1,25 \times d) / 2,5$ dans le cas par exemple des matériaux légers (plastiques, papier...) ou de plus haute densité (métaux). Une mesure transitoire autorise le respect de la valeur précédente de $3,0 \text{ mg.m}^{-3}$ jusqu'au 31/12/2018.

La valeur de la fraction inhalable (fraction-E) reste fixée à 10 mg.m^{-3} (depuis 2001) avec un facteur de dépassement de catégorie II = 2 (cf. TRGS-900, paragraphe 2.3).

En termes d'application pratique en santé-sécurité au travail, « *une augmentation de la prévalence des pathologies obstructives n'intervient de façon systématique qu'après 20 ans d'exposition. La clairance alvéolaire chez l'Homme est de l'ordre d'une année ($T_{1/2}$). Cela implique que les valeurs limites atmosphériques fondées sur ce critère doivent être respectées, d'un point de vue biologique, sur le long terme. En cas de dépassement de courte durée mais sans excéder un facteur de dépassement donné, il n'y a pas à craindre d'effets notables pour la santé.* » (AGS, 2014).

3.2.2 AOIH (Australian Institute of Occupational Hygienists)

L'AIOH n'a pas publié de rapport scientifique support, mais a pris position pour les valeurs suivantes, en moyenne d'exposition sur 8 heures (8h TWA) : 5 mg.m^{-3} pour l'inhalable et 1 mg.m^{-3} pour l'alvéolaire. Essentiellement, ils fondent leurs valeurs sur les éléments suivants :

- Les valeurs et l'argumentation support de la Commission MAK : la prévention de l'inflammation due à des mécanismes de clairance altérés et donc l'exclusion d'un risque de cancer du poumon, de fibrose pulmonaire et de maladie inflammatoire chronique.
- La position du HSE (décrite plus haut dans ce rapport) dont la valeur alvéolaire préconisée de 1 mg.m^{-3} est considérée très similaire à celle de la Commission MAK. Le HSE estime qu'il existe des preuves suffisantes tant épidémiologiques qu'expérimentales pour conclure que les valeurs limites actuelles britanniques des poussières chimiquement inertes (inhalable et alvéolaire, respectivement 10 et 4 mg.m^{-3}) ne protègent pas suffisamment des

risques pour la santé des salariés induits par leur inhalation chronique : BPCO, pathologies respiratoires non malignes.

- La convergence de certaines valeurs alvéolaires de l'ACGIH (ex. oxyde d'aluminium, kaolin...) qui sont maintenant de l'ordre du mg.m^{-3} .

3.3 Tableau récapitulatif

Ce tableau récapitulatif permet de constater la cohérence des différentes VLEP proposées notamment pour la fraction alvéolaire quel que soit le modèle utilisé pour transposer à l'homme les données animales :

Tableau 5 : Résumé des expertises scientifiques disponibles

Auteur	Effet critique	Réf Biblio	Fact Ajust	Valeur(s) recommandées pour les VLEP-8H
MAK Inhalable 1997	Incidence env. 5% bronchite chronique, étude chez l'Homme,	Etude DFG (1983) réanalysée	aucun	4,0 mg.m^{-3}
MAK Alvéolaire 2011	Réponse inflamm proliférative pulmonaire, étude chez le rat NOAEC rat & charge < 6% du volume MA	Muhle et al. (1991) Pauluhn (2011)		0,3 mg.m^{-3} (d=1) (moyenne des 3 valeurs comprises entre 0,11 et 0,50 mg.m^{-3} (d=1))
NIOSH Alvéolaire	Inflamm., cancer ; étude chez le rat		aucun	2,4 mg.m^{-3}
HSE, Research Report 141 (2003) préparé par "Institute of Occupational Medicine"	Neutrophiles LBA > 2%, CEH	Sans objet	aucun	1,3 mg.m^{-3}

4 Position du CES – Choix de VLEP

La toxicité générale des PSES résulte de la rétention prolongée dans le poumon des particules, susceptibles au-dessus d'un certain seuil d'entraîner une diminution de la clairance pulmonaire (alvéolaire et bronchique) par surcharge des mécanismes d'épuration conduisant à des conséquences locales telles que l'inflammation.

4.1 VLEP-8h pour la fraction inhalable

La Commission MAK a jugé qu'il n'était pas possible de dériver une VLEP-8h pour la fraction inhalable à partir d'une valeur de la fraction alvéolaire, aucun facteur constant ne pouvant être appliqué entre ces deux fractions : en effet, la composition et la distribution en taille des aérosols particuliers dépendent du matériau d'origine et du procédé. La Commission MAK a considéré qu'il n'y avait pas d'études sur des personnes exposées à partir desquelles une concentration de poussières sans effet (NOEL) pouvait être identifiée, les études épidémiologiques ne fournissant des données que sur les expositions au cours desquelles des effets sont observés. La Commission MAK a donc déterminé une valeur seuil pour l'atteinte de la fonction pulmonaire en particulier à partir des données de l'étude DFG : pour une valeur seuil de $3,8 \text{ mg.m}^{-3}$, une augmentation d'environ 5 % de l'incidence de base de la bronchite chronique est attendue. Sur la base de ces résultats, la Commission MAK a décidé d'une valeur provisoire de 4 mg.m^{-3} pour la VLEP-8h

De fortes critiques ont été émises par McLaughlin *et al.* (2001) sur les données épidémiologiques utilisées par la Commission MAK : en particulier, la très forte proportion de fumeurs (73,5 %) dans la cohorte DFG examinée (principal facteur étiologique de la bronchite chronique), la faible probabilité que les poussières présentes dans les activités étudiées (fonderie, acier, ciment) aient réellement été « inertes », les effets sur l'apparition de bronchites chroniques ayant pu être renforcés par la présence de silices cristallines ou d'autres substances toxiques.

Une revue de la littérature épidémiologique réalisée par Cherrie *et al.* (2013) indique une altération de la fonction pulmonaire associée à une exposition chronique à des niveaux relativement bas de poussières. Cette altération, objectivée par la baisse du volume expiré maximal par seconde (VEMS ; FEV1 en anglais), a été mesurée chez les mineurs de charbon, des salariés exposés au polychlorure de vinyle ou au noir de carbone :

- Mineurs de charbon : une diminution de 70 mL de la VEMS pour 20 ans à 3 mg.m^{-3} .
- PVC : une diminution de 52 mL de la VEMS pour 20 ans à $0,7 \text{ mg.m}^{-3}$ (en exposition moyenne cumulée).
- Noir de carbone : diminution prédite de 142 mL de la VEMS pour 40 ans à 1 mg.m^{-3} avec une augmentation de 70 % de la prévalence de la toux et de 60 % pour la production de mucus (exposition moyenne de $0,77 \text{ mg.m}^{-3}$; intervalle $0,07\text{-}7,41 \text{ mg.m}^{-3}$).

Meldrum (2006) du HSE concluait à propos du document précisant la position (« position paper ») de l'Institute of Occupational Medicine que : « *l'exposition vie-entière à la poussière de mine de charbon à un niveau moyen de 4 mg.m^{-3} devrait entraîner un déficit à long terme moyen du VEMS d'environ 178 mL. Une perte de cette ampleur serait d'une importance minimale pour la santé chez la plupart des individus. Cependant, un pourcentage modéré (au moins 12%) des travailleurs exposés à 4 mg.m^{-3} devrait subir des pertes plus marquées dans le VEMS d'au moins 627 mL après une durée de vie active et un minimum de 7% de travailleurs devrait subir une perte de 993*

mL (7% est une estimation minimale étant donné que le groupe témoin, constitué de travailleurs de surface, pouvait induire une sous-estimation de l'effet de la poussière de mine de charbon) ».

Malgré toutes les critiques développées ci dessus, cette valeur de la Commission MAK de 4 mg.m^{-3} est néanmoins la seule actuellement disponible avec un fondement scientifique documenté, permettant de proposer une révision de la VLEP-8h pour les PSES actuellement en vigueur en France. Cette valeur apparaît protectrice dans la mesure où les expositions comprenaient également des poussières à effets spécifiques identifiés.

Le CES, au regard des expertises scientifiques actuellement disponibles, propose de retenir une valeur de 4 mg.m^{-3} pour la VLEP-8h de la fraction inhalable des PSES.

4.2 VLEP-8h pour la fraction alvéolaire

Les expertises scientifiques disponibles recommandant des VLEP sont basées sur les propositions générales suivantes :

- L'utilisation des études animales en l'absence de relation dose/effet chez l'Homme ;
- Les effets sanitaires à prévenir sont la conséquence d'une surcharge pulmonaire :
 - l'inflammation pour la Commission MAK et le HSE
 - le cancer (sur la base d'un mécanisme inflammatoire) pour le NIOSH pour le dioxyde de titane ;
- La détermination d'une concentration équivalente humaine conduisant chez l'Homme à la même charge pulmonaire que celle mesurée chez le rat par inhalation ;
- L'hypothèse selon laquelle la réponse chez l'Homme est identique à celle de l'animal pour une charge pulmonaire « équivalente ».
- L'exposition qui ne produit pas de réaction inflammatoire n'est pas associée à un risque accru de cancer (Commission MAK, 2009 ; NIOSH, 2011).
- La nécessité de prendre en compte la densité du matériau. L'expression en masse de la VLEP-8h alvéolaire, s'applique à une grande variété de matériaux sources, de densités très différentes susceptibles de générer des aérosols de répartitions granulométriques différentes en nombre ou surface à masse égale (p. ex. plastique vs métaux).

Les expertises scientifiques disponibles recommandant des VLEP font référence à la prise en compte des paramètres physiques suivants pour la détermination de la VLEP-8h alvéolaire :

- Paramètre surface - La valeur limite d'exposition professionnelle plus basse retenue par le NIOSH pour les particules ultra-fines 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 TiO_2 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% rutile¹³) [Bermudez 2002 et 2004]. La même observation a été faite pour la réponse tumorale pulmonaire après inhalation chronique chez le rat [Lee et al., 1985 ; Heinrich et al., 1995].

¹³ Le rutile et l'anatase sont deux des principales structures cristallines du dioxyde de titane

- Paramètres surface ou volume - On se reportera à la récente synthèse de Borm *et al.* (2015) analysant les discussions passées et en cours sur les arguments conduisant au choix, pour les évaluations de risques, du paramètre (surface ou volume) le plus pertinent (déterminant majeur de la toxicité). Ces discussions ne paraissent pas rejeter la pertinence du paramètre volume appliqué aux seules poussières fines mais la surface serait un paramètre plus global intégrant l'appréciation des effets des poussières fines et ultrafines.
- Paramètre nombre - Le fait de formuler des valeurs limites d'exposition professionnelle en nombre ne repose pas actuellement sur une assise scientifique suffisante, contrairement aux paramètres volume ou surface.
- Paramètre densité du matériau – La correction par la densité intervient dans les modélisations mais elle est aussi susceptible d'intervenir dans la définition de la VLEP. Elle a été retenue par la Commission MAK et le comité de l'AGS afin de tenir compte en partie de paramètres physiques des particules suggérés comme support de la VLEP alvéolaire. Cette correction avait pour objectif de normaliser les courbes d'effet/dose obtenues pour différents matériaux testés dans la littérature dans le contexte des effets inflammatoires et, par conséquent, n'a pas lieu d'être appliquée pour les particules inhalables ($> 4 \mu\text{m}$). Pour cette correction, la VLEP sera établie pour une densité $d = 1$, la VLEP *in situ* à contrôler étant définie par la formule : $\text{VLEP ambiante} = \text{VLEP } d=1 * d$. « d » sera peut-être choisie en fonction des deux possibilités ci-dessous :
 - par la densité du matériau à partir duquel la poussière est émise dans l'atmosphère professionnelle à contrôler (ex. $d_{\text{TiO}_2} = 4,23$) ; Cherrie *et al.* (2013) donne quelques exemples de VLEPs dérivées par multiplication de $0,3 \text{ mg.m}^{-3}$ ($d=1$) par la densité des matériaux (en mg.m^{-3}) : graphite ($\sim 0,6$), bauxite (0,7), silicates (0,8), TiO_2 (1,3), hématite (1,7). S'il est acceptable de corriger par la densité du matériau et non de la poudre, la recommandation proposée par le NIOSH (2011) pour le TiO_2 fin, soit $2,4 \text{ mg.m}^{-3}$ (sans correction par la densité) serait en cohérence avec celle de la Commission MAK bien que relevant d'une autre approche méthodologique : rapportée à la densité du matériau, elle correspond à $0,57 \text{ mg.m}^{-3}$ ($2,4/4,23$) pour $d=1$. 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. L'utilisation de ce paramètre dans une formule générique implique des VLEPs différentes calculées en fonction de la composition des atmosphères particulières à mesurer (densités moyennes différentes en fonction des situations de travail).
 - par une densité moyenne « typique » des aérosols. L'AGS la fixe à une valeur $d=2,5$ pour sa formule d'ajustement en fonction de la densité de la poussière : $c = 1,25.d/2,5$ (Hahn et Möhlmann, 2011). Cette valeur correspond à un arrondi de la moyenne de la densité des 6 particules de l'étude de Paulhun.

En 2013, Cherrie *et al.* ont revu en particulier les études épidémiologiques concernant les effets de l'exposition aux poussières de charbon. Les auteurs concluent que ces études ainsi que les études toxicologiques montrent que les expositions aux valeurs britanniques actuelles aux poussières peuvent présenter un risque pour les travailleurs et que, pour certains de ceux qui sont touchés, les conséquences sur la santé sont dévastatrices (BPCO). De nombreux chercheurs ainsi que les intervenants sur le terrain (parties prenantes) ont attiré l'attention sur la nécessité de contrôler les expositions aux poussières à des niveaux inférieurs à ceux actuellement acceptés en Grande-Bretagne. Les auteurs confirment la proposition du HSE (2003) selon laquelle les professionnels de la santé et de la sécurité devraient considérer la valeur de 1 mg.m^{-3} de poussières alvéolaires comme une indication plus appropriée que la valeur de 4 mg.m^{-3} actuellement utilisée en attendant que les autorités de réglementation conviennent de limites d'exposition professionnelle sans risque pour les poussières de faible toxicité.

Les études animales ont démontré l'apparition de réactions inflammatoires, de fibrose et de tumeurs dans le poumon après une inhalation répétée ou l'instillation intratrachéale de poussières biopersistantes. Il peut être estimé que toute VLEP basée sur des données chez le rat intégrerait de fait un facteur de sécurité pour l'Homme. En effet, des travaux paraissent démontrer que le rat serait plus sensible que l'Homme ou le singe aux réponses pro-inflammatoires d'une exposition chronique du fait essentiellement d'une différence de localisation des particules inhalées (Warheit, 2013) : majoritairement alvéolaires chez le rat et dans l'interstitium pulmonaire chez l'Homme. En conséquence, un facteur d'ajustement interspèces n'est pas nécessaire pour les PSES.

Le choix de la VLEP pour la fraction alvéolaire se base sur le tableau comparatif des approches disponibles en annexe 3 de ce document.

La comparaison des différentes approches est cependant résumée ci-dessous :

Approche du HSE Research Report de 2003

L'approche développée dans le HSE Research Report est différente du NIOSH et de la Commission MAK, par l'utilisation d'un modèle PBPK (Tran *et al.*, 1999). Ce modèle permet de calculer les fractions de masses de particules à différents temps dans différents compartiments pulmonaires, principalement la surface alvéolaire, le tissu interstitiel et les ganglions lymphatiques (eux même divisés en sous compartiments). Cependant, l'inconvénient de cette approche est que la capacité prédictive du modèle PBPK n'a pas été établie chez l'Homme bien qu'il utilise des paramètres physiologiques bien établis du corps humain.

Cette approche n'adonc pas été retenue.

Approches A et B de la Commission MAK (2012)

Les principales différences entre ces deux approches résident dans (voir tableau 4) :

- le choix de l'effet critique
- le nombre d'études clés sélectionnées
- le nombre de substances étudiées
- la concentration critique utilisée

Les deux approches se basent sur l'utilisation du logiciel MPPD2 (reconnu et validé) pour réaliser l'extrapolation animal-Homme.

Tableau 6 : Comparaison des approches A et B de la Commission MAK

	Approche A	Approche B (Pauluhn et al 2011)
effet critique	Réponse inflammatoire proliférative pulmonaire	Déplacement du volume de distribution des macrophages alvéolaires n'excédant pas 6%
études clés sélectionnées	1 étude animale	6 particules

substances étudiés	TiO ₂ , Toner	Dioxyde de titane ultrafin et pigmentaire, oxyde de fer synthétique [Fe ₃ O ₄ , magnétite], oxyhydroxyde d'aluminium [AlOOH], noir de carbone et nanotubes de carbone à parois multiples
concentration critique	NOAEC	Estimation d'une NOAEC (algorithme)

L'approche MAK B (basée sur l'étude de Pauluhn *et al.* de 2011) présente l'avantage de proposer une valeur issue de 6 types de particules de densités différentes. Elle est également basée sur un mécanisme d'action mieux documenté (Cf chapitre 3.1.1).

L'approche B de la Commission MAK est donc préférée pour ces raisons par rapport l'approche A.

Approche du NIOSH (2011)

Le NIOSH, comme la Commission MAK, utilise le modèle MPPD2 pour le calcul de la fraction de dépôt au niveau pulmonaire.

Les principales différences entre ces deux approches (MAK et NIOSH) résident dans (voir tableau 5) :

- le choix de l'effet critique
- le nombre d'études clés sélectionnées
- le nombre et la nature des substances étudiées
- la concentration critique utilisée

Tableau 7 : Comparaison des approches NIOSH et MAK B

	NIOSH	MAK B (Pauluhn et al 2011)
effet critique	inflammation et cancer	Déplacement du volume de distribution des macrophages alvéolaires n'excédant pas 6%
études clés sélectionnées	9 études	6 particules
substances étudiés	TiO ₂	Dioxyde de titane ultrafin et pigmentaire, oxyde de fer synthétique [Fe ₃ O ₄ , magnétite], oxyhydroxyde d'aluminium [AlOOH], noir de carbone et nanotubes de carbone à parois multiples
concentration critique	concentration de particules retenue dans les poumons, exprimée en surface par g de poumon	Estimation d'une NOAEC (algorithme) basée sur le déplacement du volume de distribution des macrophages alvéolaires

Un avantage important de l'approche B de la Commission MAK (Pauluhn *et al.* 2011) est que la valeur est basée sur 6 particules différentes, contrairement au NIOSH qui se base sur des études réalisées uniquement sur le TiO₂ pour lequel la classification en tant qu'agent cancérigène (catégorie 2) vient d'être actée par le RAC (cf. <https://echa.europa.eu/fr/-/titanium-dioxide-proposed-to-be-classified-as-suspected-of-causing-cancer-when-inhaled>). Le CES estime que les deux approches sont très comparables qualitativement et que le fait que la Commission MAK utilise 6 particules de densités différentes est un élément clé pour retenir préférentiellement cette approche. Cependant, le CES estime également qu'il est important de corriger cette valeur par la densité, la Commission MAK ne l'ayant pas fait afin de laisser aux utilisateurs l'opportunité d'utiliser la densité de la particule d'intérêt.

Faute d'études ou de données de terrain permettant d'obtenir des informations sur la densité des poussières sans effet spécifique sur les lieux de travail, le CES VSR a choisi de rester en cohérence avec les données de l'étude expérimentale utilisée pour dériver la valeur de l'approche MAK B et d'être protecteur en corrigeant par la densité la plus faible des 6 particules utilisées, hors nanomatériaux (Pauluhn *et al.*, 2011). A partir de l'étude de Pauluhn *et al.* (2011), la densité la plus faible des 6 particules à la base du calcul hors nanomatériaux est celle du noir de carbone, de 1,8 g.cm⁻³. Considérant les points forts de cette approche décrits plus haut, le CES VSR a donc fait le choix de retenir la valeur de l'approche B de la Commission MAK, corrigée par la densité de 1,8 pour la dérivation de la VLEP-8h pour la fraction alvéolaire.

La VLEP-8h retenue pour recommander une VLEP-8h pour la fraction alvéolaire pour les PSES est donc $0,5 * 1,8 = 0,9$ mg.m⁻³. Cette valeur s'utilise sans considération de la densité des particules présentes dans l'atmosphère de travail.

5 Conclusions

VLEP-8h recommandée pour la fraction inhalable à partir des expertises scientifiques existantes : 4 mg.m^{-3}

VLEP-8h recommandée pour la fraction alvéolaire à partir des expertises scientifiques existantes : $0,9 \text{ mg.m}^{-3}$ (à utiliser sans considération de la densité des particules présentes dans l'atmosphère de travail)

Le CES VSR tient à souligner que ces valeurs pourront être revues de façon plus précise à l'issue de la seconde phase des travaux à mener, mais elles constituent néanmoins une base permettant une première révision des valeurs réglementaires des PSES actuellement en vigueur.

Compte tenu du continuum granulométrique rencontré dans les milieux de travail, et bien que la présente VLEP concerne spécifiquement des particules de taille supérieure à 100 nm, le CES VSR suggère d'appliquer la présente VLEP à toute exposition à des poussières inhalables ou alvéolaires qui n'ont pas d'effet spécifique suspecté, quelle qu'en soit la distribution granulométrique.

6 Bibliographie

AGS (April 2014). Begründung zum Allgemeinen Staubgrenzwert (2014/2001) in TRGS 900. AGS-Geschäftsführung – BauA.

http://www.dfg.de/en/dfg_profile/statutory_bodies/senate/health_hazards/index.html

AIOH (2014). Australian Institute of Occupational Hygienists, Exposure Standards Committee: Dusts not otherwise specified (Dust NOS) and occupational health issues - Position paper. AIOH, Victoria.

Association Française de Normalisation - NF EN 1540 Exposition des lieux de travail – Terminologie. Février 2012.

Baan RA (2007). Carcinogenic hazards from inhaled carbon black, titanium dioxide, and talc not containing asbestos or asbestiform fibers: recent evaluations by an IARC Monographs Working Group. *Inhal Toxicol.*;19 Suppl 1:213-28.

Bermudez E, Mangum JB, Asgharian B, Wong BA, Reverdy EE, Janszen DB, Hext PM, Warheit DB, Everitt JI (2002). Long-term pulmonary responses of three laboratory rodent species to subchronic inhalation of pigmentary titanium dioxide particles. *Toxicol Sci*; 70(1):86–97.

Bermudez E, Mangum JB, Wong BA, Asgharian B, Hext PM, Warheit DB, Everitt JI (2004). Pulmonary responses of mice, rats, and hamsters to subchronic inhalation of ultrafine titanium dioxide particles. *Toxicol Sci*; 77:347–357.

Borm P, Cassee FR, Oberdorster G. Lung particle overload: old school – new insights? *Particle and Fibre Toxicology* (2015) 12:10. doi: 10.1186/s12989-015-0086-4.

Brown JS, Wilson WE, Grant LD (2005). Dosimetric comparisons of particle deposition and retention in rats and humans. *Inhal. Toxicol.*; 17: 355–385.

Cassery. Threshold Limit Values for Chemical Substances (TLV®-CS) 2006. TLV®-CS Committee. https://www.acgih.org/docs/default-source/presentations/2006/03_tlv-cs-update_aihce06.pdf?sfvrsn=2

Cherrie JW, Brosseau LM, Hay A, Donaldson K (2013). Low-Toxicity dusts: current exposure guidelines are not sufficiently protective. *Ann. Occup. Hyg.*; 57: 685–691.

CRC 2016. CRC Handbook of Chemistry and Physics, 97th Edition (Internet Version 2017), W. M. Haynes, ed., CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton, FL.

Cullen RT, Jones AD, Miller BG, Tran CL, Davis JMG, Donaldson K, Wilson M, Stone V, Morgan A (2002). Toxicity of volcanic ash from Montserrat. Edinburgh, UK: Institute of Occupational Medicine. IOM Research Report TM/02/01.

Donaldson K (2008). 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.

ECETOC (2013). Poorly soluble particles / Lung Overload. Technical Report No. 122.

Green FH (2000). Pulmonary responses to inhaled poorly soluble particulate in the human. *Inhal Toxicol*; 12: 59–95.

Green FH, Vallyathan V, Hahn FF. (2007) Comparative pathology of environmental lung disease: an overview. *Toxicol Pathol*; 35: 136-147.

Hahn, Möhlmann. Neuer A-Staub-Grenzwert - Aspekte für dessen Anwendung. Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft, 71 (2011) Heft 10, S. 429-432. (www.dguv.de/medien/ifa/de/pub/grl/pdf/2011_137.pdf).

Hapman. Bulk material density guide. <http://www.hapman.com/resources/bulk-material-density-guide>.

Hartwig A. Reply on behalf of the 'Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area' (MAK Commission). 2015. <http://particleandfibretoxicology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12989-015-0079-3/comments>.

Heinrich U, Fuhst R, Rittinghausen S, Creutzenberg O, Bellmann B, Koch W, Levsen K (1995). 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.

Hervé-Bazin B. Valeurs limites « poussières totales et alvéolaires » : nécessité d'une réévaluation. *Hygiène et Sécurité au Travail* 2005 - Cahiers de notes documentaires, 198, 55-64.

Hofmann W., Bergmann R., (1998) Predictions Of Particle Deposition Patterns In Human And Rat Airways. *Inhalation Toxicology*, 10:6, 557-583. DOI: 10.1080/089583798197547

HSE (1999) Investigation into the pulmonary effects of low toxicity dusts parts I and II. Prepared by the Institute of Occupational Medicine and the Department of Biological Sciences Napier University for the Health and Safety Executive. Contract Research Report 216/1999.

HSE (2003). Risk assessment of inhaled particles using a physiologically based mechanistic model. Prepared by the Institute of Occupational Medicine for the Health and Safety Executive. HSE Research Report 141.

IARC. 1997. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 68, Silica, Some Silicates, Coal Dust and para-Aramid Fibrils. Lyon: IARC.

ILO. Instructions pour l'utilisation de la classification internationale du BIT des radiographies de pneumoconioses, Edition révisée 1980, Bureau international du Travail, Genève. Suisse. Série Sécurité, Hygiène et Médecine du Travail N° 22 (Rev.).

ILSI. Relevance of the rat lung response to particle overload for human risk assessment. A Workshop Consensus Report. *Inhalation Toxicology* 2000; 12:1-17.

INRS. Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. Aide-Mémoire Technique, ED 984, 37 p., 2016.

INSERM (2015). Dossier d'information sur la bronchopneumopathie chronique obstructive. <http://www.inserm.fr/layout/set/print/thematiques/sante-publique/dossiers-d-information/bronchopneumopathie-chronique-obstructive-bpco>

IOM (2011) Institute of Occupational Medicine. The IOM's position on occupational exposure limits for dust. Edinburgh, UK: IOM. Available at http://www.iom-world.org/media/93355/ioms_position_on_oels.pdf

Kuempel ED, Attfield MD, Stayner LT, Castranova V. Human and animal evidence supports lower Occupational Exposure Limits for poorly-soluble respirable particles. Letter to the Editor re: 'Low-toxicity dusts: current exposure guidelines are not sufficiently protective' by Cherrie, Brosseau, Hay and Donaldson. *Ann. Occup. Hyg.* 2014; 58: 1205–1208.

Lee KP, Trochimowicz HJ, Reinhardt CF (1985). Pulmonary response of rats exposed to titanium dioxide (TiO₂) by inhalation for two years. *Toxicol Appl Pharmacol*; 79:179–192.

- Liou SH, Tsai CSJ, Pelclova D, Schubauer-Berigan MK, Schulte PA (2015), Assessing the first wave of epidemiological studies of nanomaterial workers. *J Nanopart Res*; 17(10). doi={10.1007/s11051-015-3219-7}.
- MAK [2009]. Titanium dioxide (respirable fraction). The MAK-Collection Part I, MAK Value Documentations 2014.
- MAK. 1997. General Threshold Limit Value for Dust. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 240–270.
- MAK. 2012. General threshold limit value for dust (R fraction) (Biopersistent granular dusts). The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 1–78.
- MAK [2016]. MAK- und BAT-Werte-Liste Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Deutsche Forschungsgemeinschaft 2016. Consulté le 21/06/2017
- McLaughlin JK, Lipworth L, Marano DE, Tarone R (2001). A critical evaluation of the scientific basis of the MAK Commission's new general threshold limit values for dust. *Int Arch Occup Environ Health* 74(5) 303-314.
- Meldrum M. (2006) Assessment of the commissioned IOM Position Paper on Coalmine dust as a benchmark for standards for other poorly soluble dusts. WATCH/2007/1 Annex 4. Bootle, UK: HSE. <http://www.hse.gov.uk/aboutus/meetings/iacs/acts/watch/220207/p1ann4.pdf>
- Miller FJ, Mercer RR, Crapo JD (1993). Lower respiratory tract structure of laboratory animals and humans: dosimetry implications. *Aerosol Science and Technology*, 18: 257-271, DOI: 10.1080/02786829308959603
- Miller FJ (2000). Dosimetry of particles in laboratory animals and humans in relationship to issues surrounding lung overload and human health risk assessment: a critical review. *Inhal Toxicol*, 12: 19–57.
- MetroPol (2015). Le prélèvement des aérosols. INRS, www.inrs.fr/dms/inrs/PDF/metropol-prelevement-generalite-aerosol.pdf).
- Morfeld P, Bruch J, Levy L, Ngiewih Y, Chaudhuri I, Muranko HJ, Myerson R, McCunney RJ. Translational toxicology in setting occupational exposure limits for dusts and hazard classification - a critical evaluation of a recent approach to translate dust overload findings from rats to humans. *Part Fibre Toxicol*. 2015 Apr 23;12:3. doi: 10.1186/s12989-015-0079-3.
- Morfeld P, Bruch J, Levy L, Ngiewih Y, Chaudhuri I, Muranko HJ, Myerson R, McCunney RJ (2016). Response to the Reply on behalf of the 'Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area' (MAK Commission) by Andrea Hartwig Karlsruhe Institute of Technology (KIT). *Part Fibre Toxicol*. 8;13:1. doi: 10.1186/s12989-015-0112-6.
- Morrow PE (1988). Possible mechanisms to explain dust overloading of the lungs. *Fund Appl Toxicol* 10(3) 369-384.
- Morrow PE (1992). Dust overloading of the lungs: update and appraisal. *Toxicol Appl Pharmacol* 113(1) 1-12.
- Muhle H, Bellmann B, Creutzenberg O, Heinrich U, Ketkar M, Mermelstein R (1990). Dust overloading of lungs: investigations of various materials, species differences, and irreversibility of effects. *J Aerosol Med* 3 (suppl. 1): S111-128.
- Muhle H, Bellmann B, Creutzenberg O, Dasenbrock C, Ernst H, Kilpper R, MacKenzie JC, Morrow P, Mohr U, Takenaka S, Mermelstein R (1991). Pulmonary response to toner upon chronic inhalation exposure in rats. *Fund Appl Toxicol*; 17:280–299.

NF EN 481 (Novembre 1993) Atmosphères des lieux de travail - Définition des fractions de taille pour le mesurage des particules en suspension dans l'air.

NF EN 1540 (février 2012) Exposition des lieux de travail - Terminologie

NIOSH (2011). Occupational Exposure to titanium dioxide. Nano Current Intelligence Bulletin 63, DHHS (NIOSH) Publication No. 2011-160.

Pauluhn J. Poorly soluble particulates: Searching for a unifying denominator of nanoparticles and fine particles for DNEL estimation. *Toxicology* 2011; 279: 176-188.

Rundle EM, Sugar ET, Ogle CJ (1993). Analyses of the 1990 chest health survey of china clay workers. *Brit J Ind Med* 50, 913-919.

Shi H, Magaye R, Castranova V, Zhao J (2013). Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. *Particle and Fibre Toxicology*; 10:15: 1-33.

Stöber W, Mauderly JL (1994). Model-inferred hypothesis of a critical dose for overload tumor induction by diesel soot and carbon black. *Inhal Toxicol* 6, 427-457.

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.

U.S. EPA. Air Quality Criteria for Particulate Matter (Final Report, 2004). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA 600/P-99/002aF-bF, 2004.

Warheit DB (2013). How to measure hazards/risks following exposures to nanoscale or pigment-grade titanium dioxide particles. *Toxicol Lett.*; 220(2): 193-204.

WHO (2016). Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Aide-mémoire N°315, Novembre 2016 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/fr/>)

Witschger O, Fabriès JF. Particules ultra-fines et santé au travail. 1 Caractéristiques et effets potentiels sur la santé. INRS 2005, HST 199, ND 2227-199-05.

ANNEXES

Annexe 1 : Lettre de saisine



Ministère du travail, de l'emploi, de la formation professionnelle et du dialogue social

COURRIER ARRIVÉ

20 NOV. 2015

DIRECTION GÉNÉRALE

Direction générale du travail
DGT

Service des relations et des conditions de travail
SRCT

Sous-direction des conditions de travail, de la santé et de la sécurité au travail
CT

Bureau des risques chimiques, physiques et biologiques CT 2

39-43, Quai André-Citroën
75902 Paris Cedex 15

Téléphones : 01 44 38 26 73
01 44 38 24 69

Télécopie : 01 44 38 26 48
Services d'Informations du public :

Internet : www.travail.gouv.fr

Le Directeur général du travail

à

Monsieur le Directeur général
de l'Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du
travail
14, rue Pierre et Marie Curie
94701 MAISONS-ALFORT Cedex

Paris, le 18 NOV. 2015

Affaire suivie par : Anne-Gaëlle Casandjian / Matthieu Lassus

Tél. : 01 44 38 28 69 / 01 44 38 31 33

Mél : anne-gaëlle.casandjian@travail.gouv.fr ; matthieu.lassus@travail.gouv.fr

Objet: Pollution chimique de l'air des enceintes de transports ferroviaires souterrains (EFS) et des risques associés chez les travailleurs ; programme de fixation des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP)

A la suite de la saisine DGT/DGS/DGPR du 11 octobre 2011, votre agence a rendu, le 7 septembre 2015, un avis relatif à la pollution chimique de l'air des enceintes de transports ferroviaires souterrains (EFS) et des risques associés chez les travailleurs, dont les principales conclusions sont les suivantes :

- les concentrations massiques de particules en suspension dans l'air des EFS sont supérieures à celles mesurées dans l'air intérieur (particules riches en métaux - fer, carbone - liées à la friction entre les freins, les roues, les rails et entre le matériel roulant et le système d'alimentation électrique) ;
- la toxicité de ces particules est peu documentée mais serait au moins équivalente à celle des particules de l'air ambiant extérieur ;
- l'évaluation des risques sanitaire est incertaine mais l'exposition chronique aux particules des EFS aurait des effets délétères sur la santé cardiovasculaire et respiratoire des travailleurs concernés (seraient particulièrement visés les travailleurs en charge de la maintenance des infrastructures). Les usagers du métro dont l'exposition est intermittente ne seraient pas concernés.

L'Anses a ainsi formulé une série de recommandations en termes de mise en œuvre et poursuite de mesures de prévention et de réduction des expositions des travailleurs par les exploitants du transport ferroviaire en souterrain, d'amélioration des connaissances pour mieux évaluer les risques pour les travailleurs (études épidémiologiques et toxicologiques, données d'exposition, campagne de mesures...), et de renforcement du dispositif de surveillance de la qualité de l'air de l'ensemble des réseaux pour mesurer l'efficacité des mesures prises.

L'Anses suggère également d'envisager une révision des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) pour les poussières réputées sans effet spécifique.

G:\SRCT\CTM\CHIMIE\Courriers\labine Anses EFS et VLEP 1.doc

L'article R. 4222-10 du code du travail fixe en effet, dans les locaux à pollution spécifique (locaux dans lesquels des substances dangereuses ou gênantes sont émises autres que celles qui sont liées à la seule présence humaine), des VLEP applicables aux poussières sans effets spécifiques, c'est-à-dire « qui 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 » (circulaire DGT du 9 mai 1985). Il y est ainsi précisé que les concentrations moyennes en poussières totales et alvéolaires de l'atmosphère inhalée par un travailleur, évaluées sur une période de huit heures, ne doivent pas dépasser respectivement 10 et 5 milligrammes par mètre cube d'air.

Il convient également de rappeler qu'en 2005, l'Anses s'est vu confier par le ministère chargé du travail l'organisation de l'expertise nécessaire à la fixation des VLEP et élabore ainsi la liste des substances prioritaires à expertiser aux fins de l'établissement d'un programme de travail sur la création ou la révision de VLEP nationales.

Si les poussières sans effet spécifique font partie des substances dangereuses figurant dans ce programme de travail, elles n'ont pas, à ce stade, fait l'objet de recommandations de VLEP de votre part, compte tenu notamment du nombre important d'autres substances aux effets plus avérés sur la santé et de la complexité de l'expertise sur les poussières.

La publication de l'avis relatif à la pollution chimique de l'air des EFS et des risques associés chez les travailleurs me paraît toutefois aujourd'hui justifier d'envisager une nouvelle priorisation des substances à expertiser afin d'actualiser ces valeurs à la lumière des dernières connaissances scientifiques acquises. Je souhaite ainsi que votre agence puisse travailler en ce sens et m'indiquer dans quel délai elle sera à même de formuler des recommandations de VLEP sur les poussières sans effet spécifiques.

Par ailleurs, et notamment dans la mesure où le prochain PST3 prévoit la définition d'une stratégie européenne en matière de gestion de l'exposition professionnelle aux produits chimiques, je souhaiterais que nous puissions échanger de façon plus régulière sur le programme de travail de l'agence en vue de la création ou la révision de VLEP nationales. Si vous en êtes d'accord, ces échanges pourraient faire prochainement l'objet d'une ou deux réunions spécifiques entre nos services et se traduire par un focus spécifique sur le sujet à l'occasion de la préparation du programme de travail annuel de l'agence à travers, par exemple, la note d'orientation en santé travail ou les fiches thématiques.

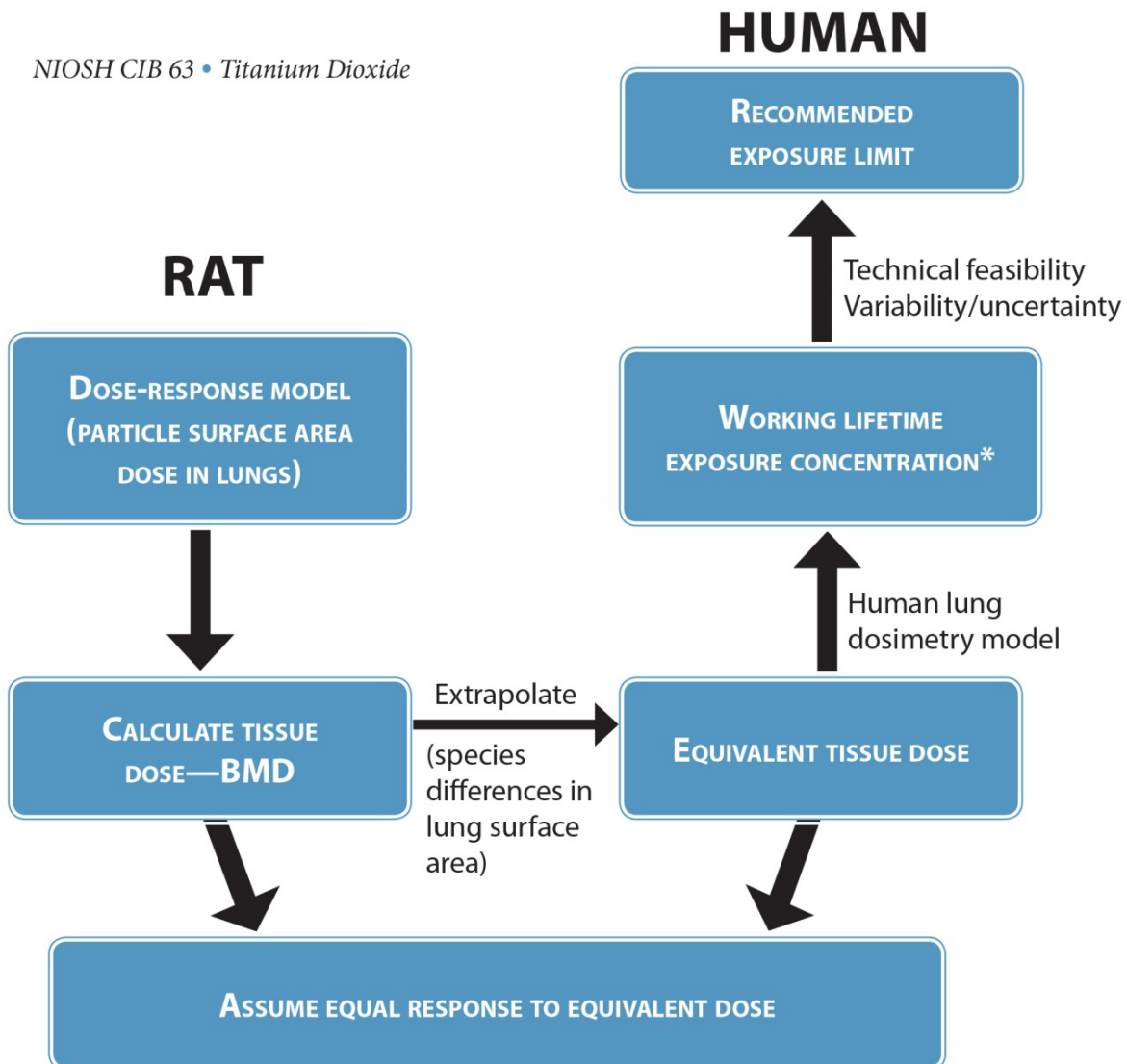
Le directeur général du travail

Yves STRUILLON

2

Annexe 2 : Dérivation de valeurs limites d'exposition à partir de données animales. Schéma tiré du rapport TiO₂ du NIOSH (2011)

NIOSH CIB 63 • Titanium Dioxide



*Compare rat-based risk estimates with upper bound on risk from human studies

Annexe 3 : Comparaison des différentes approches concernant la recommandation de VLEP-8H pour la fraction alvéolaire

	organisme	MAK approche A	MAK approche B	NIOSH	IOM
Etude clé		Muhle et al. 1991 Rat Fisher	Plusieurs études par inhalation rat Fisher	Plusieurs études par inhalation	Etude animale
Effet critique		Réponse inflammatoire proliférative pulmonaire	Déplacement du volume de distribution des macrophages alvéolaire n'excédant pas 6%	Inflammation et cancer	Inflammation
Concentration critique chez l'animal		NOAEC = 1 mg/m ³	<p>Estimée à partir de</p> $NO(A)EC_A = \frac{1 \mu\text{l}}{0,29 \text{ m}^3} \times \frac{\rho}{f_{vi}} \times \frac{100}{PM_{resp}} \left[\frac{\text{mg}}{\text{m}^3} \right]$ <p>1μl = alveolar macrophage volumetric limit at 6% of the distribution volume</p> <p>f_{vi} = daily volumetric exposure dose until the pulmonary steady state concentration is reached.</p> <p>'PMresp' = alveolar particle dose deposited calculated by means of the MPPD-V2.0</p> <p>ρ = effective agglomerate density in g/cm³. This parameter is determined by substance-specific measurement.</p>	<p>Modélisation dose réponse avec calcul de benchmark dose</p> <p>Calcul d'une quantité de particules retenue dans les poumons</p>	<p>NOAEL= 8,7 mg/m³</p> <p>Estimation d'une dose interne avec modèle, surcharge pulmonaire associée à l'inflammation (quantité de particules retenue dans les poumons)</p>
Méthode d'extrapolation animale Homme		Modèle Multiple Path Particle Dosimetry model (MPPD)		Conversion avec le ratio des surfaces pulmonaire rat/homme	Modèle PBPK (Tran et al)
	NOAEC Homme	(NOAEC rat) x [(surcharge pulmonaire à l'état d'équilibre/surface pulmonaire) rat / [(surcharge pulmonaire à l'état d'équilibre/surface	$NO(A)EC_{HEC} = NO(A)EC_A \times \frac{AF_{lungload-A/H}}{AF_{clearance-A/H}}$	Dosimétrie inverse en utilisant le Multiple Path Particule	

<p>Détail du Calcul pour la concentration équivalente humaine</p>		pulmonaire)homme		Dosimetry model (MPPD) associé à la concentration critique estimée	
	Lung load		$AF_{\text{lung burden-A/H}} = \frac{V_{E-A} \times F_{a-A}}{V_{E-H} \times F_{a-H}} \times \frac{BW_H}{BW_A}$ <p>Ve = volume respiratoire minute Fa = fraction de dépôt dans la région alvéolaire calculé par MPPD BW = poids corporel</p>		
	surcharge pulmonaire à l'état d'équilibre	Taux moyen de dépôt / clairance			
	taux moyen de dépôt	fraction de dépôt x volume tidale x fréquence respiratoire x temps d'exposition			
	fraction de dépôt	<p>Calculé avec MPPD</p> <p>Est fonction des paramètres spécifiques de la substance et physiologique (valeur par défaut) :</p> <ul style="list-style-type: none"> -diamètre aérodynamique médian (MMAD)= 4 µm pour Toner 1 µm pour TiO₂ -GSD, déviation géométrique standard 	<p>Diamètre aérodynamique médian (MMAD)= 1,8 µm</p> <p>-GSD, déviation géométrique standard 2 µm</p> <p>- densité Comprise entre 0,1 et 5 g/cm³</p> <p>-fréquence respiratoire</p>		<p>Calculé avec modèle PBPK pour TiO₂</p> <p>Paramètre rat extrapolé à l'Homme et/ou données de Hattis (différentes de ICRP)</p>

		1,5 pour Toner 1,6 pour TiO ₂ -densité 1,2 g/cm ³ pour toner 4,3 g/cm ³ pour TiO ₂ -fréquence respiratoire Capacité résiduelle fonctionnelle Volume tidal	Capacité résiduelle fonctionnelle Volume tidal		
	volume tidale	Valeur issue de Brown et al 2005			
	fréquence respiratoire	Valeur issue de Brown et al 2005			
	Clairance cf. remarque 1	Calculée avec Ln2/demie vie d'élimination cf. remarque 1	$AF_{\text{clearance-A/H}} = \frac{V_{d-A} \times k_{e-A}}{V_{d-H} \times k_{e-H}} = \frac{V_{d-A} \times t_{1/2-H} \times \ln 2}{V_{d-H} \times t_{1/2-A} \times \ln 2}$ <p>Vd = volume de macrophage par unité de poids Ke = constante élimination</p>	Utilisation pour l'Homme du model MPPD : dépôt et clairance, basée sur ICRP	Clairance médiée par les macrophages alvéolaires Pour l'Homme : Calculé à partir de la clairance pulmonaire du rat (ajustement allométrique)
	demi-vie d'élimination	Donnée issue de la littérature	Donnée issue de la littérature	ICRP	
	surface pulmonaire	Valeur issue de Brown et al 2005		Donnée issue de la littérature	

Annexe 4 : Consultation publique

Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 13/05/2019 au 13/07/2019.

En parallèle de la phase de consultation publique, à l'occasion d'un point d'information, le CES « Evaluation des risques liés aux milieux aériens » de l'Anses a transmis ses remarques au CES VSR.

Les personnes ou organismes suivants ont fait parvenir leurs commentaires lors de la phase de consultation publique :

- DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Safety of the Health Council of the Netherlands)
- HSE (Health and Safety Executive)



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
F94701 Maisons-Alfort cedex
www.anses.fr
[@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)