



HAL
open science

Bilan des connaissances relatives aux effets des nanoparticules de TiO₂ sur la santé humaine ; caractérisation de l'exposition des populations et mesures de gestion [Rapport]

Eric Gaffet, Francelyne Marano, Luc Ferrari, Emmanuel Flahaut, Jean-Noël Jouzel, Laurent Madec, Laurent Martinon, Fabrice Nessler, Laure Sabatier, Gauvin Stéphanie, et al.

► **To cite this version:**

Eric Gaffet, Francelyne Marano, Luc Ferrari, Emmanuel Flahaut, Jean-Noël Jouzel, et al.. Bilan des connaissances relatives aux effets des nanoparticules de TiO₂ sur la santé humaine ; caractérisation de l'exposition des populations et mesures de gestion [Rapport]. [Rapport de recherche] Haut Conseil de la Santé Publique. 2018, 149 p. hal-01822476

HAL Id: hal-01822476

<https://hal.science/hal-01822476v1>

Submitted on 19 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**BILAN DES CONNAISSANCES RELATIVES AUX EFFETS DES
NANOPARTICULES DE DIOXYDE DE TITANE (TiO₂) SUR LA SANTE
HUMAINE ; CARACTERISATION DE L'EXPOSITION DES POPULATIONS
ET MESURES DE GESTION**

Rapport

Avril 2018

La Commission spécialisée sur les Risques liés à l'Environnement (CSRE) a procédé à un vote électronique le 29 avril 2018 : 18 membres sur 18 membres qualifiés ont participé au vote. Le texte a été approuvé à l'unanimité des votants. Les membres de la CSRE ont rempli une déclaration publique d'intérêt et aucun lien d'intérêt n'a été considéré comme constitutif d'un conflit d'intérêts par le HCSP.

SAISINE



Ministère des
Solidarités
et de la santé

Direction générale de la
santé

Ministère de la Transition écologique
et solidaire

Direction générale
de la prévention des risques

Ministère du Travail

Direction générale
du travail

Paris le - 4 JUIL. 2017

Le Directeur général de la prévention des
risques
Le Directeur général de la santé
Le Directeur général du travail

à

Monsieur le Président du Haut Conseil de
la santé publique (HCSP)

Objet : Demande de recommandations du HCSP en matière de protection des populations potentiellement exposées autour des sites industriels manipulant du dioxyde de titane (TiO₂).

PJ : Etude de l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (INERIS) sur les mesurages atmosphériques en TiO₂ à proximité d'un site industriel.

Monsieur le Président du Haut Conseil de la santé publique,

L'analyse de la base de données R-Nano¹ indique que de nombreux sites en France manipulent le TiO₂ sous forme nanométrique. Ces manipulations peuvent être à l'origine d'exposition des travailleurs mais également d'émissions à l'extérieur des sites (rejets canalisés, rejets diffus, envols de poussière, ré-envol de matières déposées pendant les périodes précédentes) et d'exposition des populations.

De plus, le Centre international de recherche sur le cancer a classé le TiO₂ sous forme de particules respirables en cancérigène possible par inhalation. L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) a porté auprès de l'agence européenne des produits chimiques une demande similaire de classification dans le cadre du règlement européen (CE) n°1272/2008 « CLP », relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges dangereux.

¹Décret n° 2012-232 du 17 février 2012 et <https://www.r-nano.fr/>

Plusieurs agences sanitaires en Europe et dans le monde ont publié des avis soulignant la nécessité de renforcer la traçabilité des nanomatériaux, la surveillance de leurs effets voire d'encadrer ou de restreindre leur utilisation. Parmi ces avis, le National Institut of Occupational Safety and Health (NIOSH) a publié des recommandations de valeurs maximales de concentration pour l'exposition des travailleurs à certaines substances à l'état nanoparticulaire. En France, l'ANSES a émis plusieurs recommandations et l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) poursuit plusieurs études sur l'identification et la prévention des expositions professionnelles, en particulier sur le TiO₂ nanométrique.

Suite à une étude conduite par l'INERIS visant à l'élaboration d'une valeur repère pour l'exposition des populations riveraines des sites manipulant du dioxyde de titane à l'échelle nanométrique (cf. PJ), les directions générales souhaitent que le Haut-Conseil de la santé publique puisse émettre des recommandations sur les mesures de gestion à mettre en œuvre vis-à-vis des populations riveraines de sites manipulant du TiO₂ à l'échelle nanométrique ainsi que des travailleurs. Sans être limitatif, ces recommandations pourront couvrir l'ensemble des mesures préventives et curatives relatives à cette gestion : rappels des bonnes pratiques, des conditions de confinement et de configuration des mesures d'aération-assainissement ; information des populations ; dépistage ; élaboration d'une ou plusieurs valeur-seuil qui déclencherait elles-mêmes des actions d'information, de dépistage, de réduction des activités voire de fermeture du site si les niveaux de contamination sont tels qu'aucune autre solution n'est envisageable.

Ces recommandations pourront s'appuyer sur toutes les informations disponibles et en particulier les développements en cours dans le cadre des réglementations européennes, ainsi que les études de l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) et du réseau des préventeurs des Caisses d'assurance retraite et de la santé au travail (CARSAT).

Les directions générales souhaitent également que ces recommandations incluent les critères justifiant la mise en place éventuelle d'une surveillance sanitaire ou d'actions de dépistage.

Les directions générales souhaitent disposer de ces recommandations pour fin 2017.

Nous vous prions d'agréer, Monsieur le Président, l'expression de nos salutations les meilleures.

Le Directeur général de la
prévention des risques

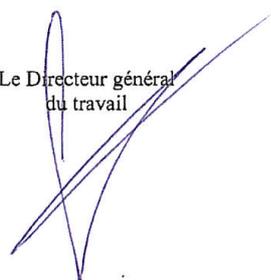


Le Directeur général de la
santé



Professeur Benoît VALLET

Le Directeur général
du travail



Yves STRULLOU

SOMMAIRE

I. Les nanomatériaux	24
II. Le dioxyde de titane (TiO₂) : caractéristique physiques	26
III. Production, utilisation, transport et stockage du TiO₂	28
III.1. Les procédés de fabrication	28
III.2. Les domaines d'application	31
III.3. Production / Economie du TiO ₂	34
III.4. Déclaration annuelle des substances à l'état nanoparticulaire	37
III.4.1 La réglementation française - Dispositif R-Nano	37
III.4.2 Exploitation R-nano	39
III.5. Accidents liés à la production/utilisation/transport de TiO ₂	44
III.5.1 Base de données sur les accidents	44
III.5.2 Accidentologie en France	45
III.5.3 Informations relatives aux accidents à l'étranger	46
IV. Les risques liés au TiO₂	51
IV.1 Exposition par les voies respiratoire, orale et cutanée, bio-distribution et toxicologie des nanoparticules de TiO ₂	51
IV.1.1 Exposition par inhalation et bio-distribution	51
IV.1.2 Exposition potentielle par la voie digestive :	53
IV.1.3 Exposition potentielle par la voie la voie cutanée	53
IV.1.4 Exposition maternelle aux NPs de TiO ₂	54
IV.2.1 Chez le rongeur in vivo	56
IV.2.2 Les mécanismes de toxicité in vitro des NPs de TiO ₂	57
IV.3.1 Exposition pulmonaire	58
IV.3.2 Exposition orale	59
IV.3.3 Mode d'action cancérigène	59
IV.4. Les études épidémiologiques	63
V. Les valeurs de référence	67
V.1. En milieu professionnel	67
V.2. Pour la population générale	69
VI. Niveaux d'exposition constatés ou estimés	73

VI.1	Comportement dans l'environnement _____	73
VI.2	Méthode d'estimation des niveaux d'exposition professionnelles aux nanoparticules ____	74
VI.3	Résultats des mesures et des modélisations _____	77
VI.3.1	<i>En milieu du travail</i> _____	77
VI.3.2	<i>Dans l'environnement</i> _____	79
VI.3.3	<i>Dans l'alimentation (hors saisine du HCSP)</i> _____	80
VII.	Gestion du risque : pratiques au plan national et international _____	87
VII.1	Pratiques en milieu professionnel _____	87
VII.1.1	<i>Au niveau national</i> _____	87
VII.1.2	<i>Au niveau international</i> _____	93
VII.2	Transport _____	105
VII.3	Pratiques pour le milieu environnemental _____	106
VIII.3.1	<i>Les bonnes pratiques</i> _____	106
VIII.3.2	<i>Les procédures d'urgence en cas d'accident</i> _____	108
VIII.	Recommandations du HCSP _____	112
VIII.1.	Recommandations concernant la protection des travailleurs potentiellement exposés aux NPs de TiO ₂ _____	113
VIII.2	Recommandations concernant la protection des riverains de sites de production, de stockage, de manipulation et recyclage de NPs de TiO ₂ _____	118
VIII.3	Recommandations concernant la métrologie, la surveillance des expositions aux NPs de TiO ₂ , et les valeurs limite d'exposition _____	119
Annexe 1 :	Interview du SDIS 68 _____	123
Annexe 2 :	Tableau de synthèse relatif aux études épidémiologiques _____	127
Annexe 3 :	Tableau de synthèse des valeurs de références pour les différentes formes du TiO ₂ ____	134
Annexe 4 :	Tableau de synthèse relatif aux niveaux d'exposition au TiO ₂ au travail _____	136
Annexe 5 :	Tableau de synthèse relatif aux niveaux d'exposition au TiO ₂ dans l'environnement ____	143
Figure 1 –	Classification des nanomatériaux selon la norme ISO TS 80004-1 (INRS, 2012) _____	25
Figure 2:	Visualisation graphique de deux formes cristallines de dioxyde de titane _____	26
Figure 3:	Dioxyde de Titane : A : poudre, B : Observations de NPs de TiO ₂ au Microscope électronique à transmission (MET). Les nanoparticules sont agglomérées (B) et de taille d'environ 20 nm _____	27
Figure 4 –	Production globale par technologie (source : The Chemours Company cf. ref. bibliographiques en fin de chapitre III) _____	28
Figure 5 –	Représentation schématique du procédé de fabrication de TiO ₂ sur le site Cristal de Thann (INRS, 2007) _____	31
Figure 6 –	Sites de production de TiO ₂ recensés en Europe (source : TDMac) _____	34

Figure 7 – Comparaison entre les quantités des substances à l'état nanoparticulaire déclarées par les producteurs et importateurs et les distributeurs pour 2017 (source : R-Nano, 2017)	43
Figure 8 - Schéma présentant les différentes voies d'exposition aux nanoparticules chez l'homme et le passage potentiel des différentes barrières vers le sang conduisant à une distribution vers différents organes. Le passage de la barrière hématoencéphalique (BBB – Blood Brain Barrier) et placentaire reste hypothétique (Bencsik et al., 2018)	55
Figure 9 - Toxicocinétique et sites d'accumulation des NPs de TiO ₂ . Les flèches en pointillé représentent les points d'incertitude (Shi et al 2013).	56
Figure 10 - Dispersion des valeurs de référence disponibles dans la littérature consultée pour les NPs TiO ₂	68
Figure 11 - Matrice des bandes de contrôle en fonction de la sévérité et de la probabilité (extrait de (IRSST, 2008))	99
Figure 12 - Hiérarchie des mesures de contrôles (extrait de (BSI, 2007))	101

Tableau 1 – Comparaison des éléments considérés par la réglementation et les recommandations sur les définitions du terme « nanomatériaux » en Europe et en France (Boverhof et al., 2015)	25
Tableau 2 – Production de TiO ₂ en Europe par pays ou groupe de pays (sources : TDMAa, USGS, 2017)	36
Tableau 3 – Qualité des déclarants (source : R-Nano, 2017)	40
Tableau 4 – Taille de la chaîne d'approvisionnement (source : R-Nano, 2017)	40
Tableau 5 – Pourcentage de déclarations et quantités déclarées en nanomatériaux produits ou importés (source : R-Nano, 2017)	41
Tableau 6 - Pourcentage de déclaration et quantité déclarées des substances à l'état nanoparticulaire distribuées et/ou distribuées après utilisation et/ou distribués après reconditionnement (source : R-Nano, 2017)	42
Tableau 7 – Synthèse des valeurs limite d'exposition environnementale (source : INERIS)	69
Tableau 8 – Bilan extrait des données collectées dans l'étude bibliographique sur les niveaux d'exposition des travailleurs (les données complètes ainsi que les références bibliographiques sont précisées en Annexe 4)	79
Tableau 9 - Bilan extrait des données collectées dans l'étude bibliographique sur les niveaux d'exposition dans l'environnement (les données complètes ainsi que les références bibliographiques sont précisées en Annexe 5)	82
Tableau 10 : Résumé des mesures de contrôle d'exposition durant la production de nanocomposites (extrait de (Consortium NanoSafePack, 2014)	96
Tableau 11 : Hiérarchisation des moyens de contrôle d'exposition (extrait de (EU, 2013)	100
Tableau 12 – synthèse des études épidémiologiques	133
Tableau 13 – synthèse des valeurs limites d'exposition professionnelles associées au TiO ₂ en fonction de sa taille	135
Tableau 14 - Concentrations en TiO ₂ mesurées ou estimés au travail	142
Tableau 15 – Concentrations en TiO ₂ mesurées ou estimés dans l'environnement (eau, sédiments, sol et aliments)	149

Groupe de travail et auditionnés

Composition

Ce rapport a été rédigé par un groupe de travail (gt) constitué de membres du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) relatif à la Commission spécialisée «Risques liés à l'environnement» (CSRE) et d'experts extérieurs.

Président du GT	GAFFET Eric, CNRS
Vice-Présidente du GT	MARANO Francelyne, HCSP-CSRE
Membres du GT	FERRARI Luc, HCSP-CSRE
	FLAHAUT Emmanuel, CNRS
	JOUZEL Jean-Noël, HCSP-CSRE
	MADEC Laurent, HCSP-CSRE
	MARTINON Laurent, HCSP-CSRE
	NESSLANY Fabrice, Institut Pasteur de Lille
	SABATIER Laure, CEA Fontenay
Secrétariat général du HCSP	VERNOUILLET Gabrielle, Coordonnatrice de la CSRE

Ce travail a été conduit avec l'appui d'Adrien Marchais et de Stéphanie Gauvin, du bureau d'étude NUMTECH, en tant qu'aide à la maîtrise d'ouvrage, pour la réalisation de la synthèse bibliographique.

Déclarations publiques d'intérêt

Les membres du gt ont rempli une déclaration publique d'intérêt et aucun lien d'intérêt n'a été considéré comme constitutif d'un conflit d'intérêts par le HCSP.

Organisation du travail

Ce travail résulte d'une saisine conjointe de la DGS, du MT et du MTES en date du 4 juillet 2017. Le groupe de travail a été constitué en septembre 2017. Il s'est réuni 8 fois (29 septembre 2017 ; 7 novembre 2017 ; 4 décembre 2017 ; 11 janvier 2018 ; 22 janvier 2018 ; 14 février ; 9 mars, 19 mars). Au cours de ces réunions, des auditions ont été conduites.

Auditionnés

Olivier AGUERRE ; Emeric FREJAFON ; Philippe HUBERT, INERIS, Direction des risques chroniques (7 novembre 2017) ;

Christian WENDLING ; Jean-Louis KUNTZEL ; Jean-Marc COLIN ; Christophe ZING ; Cécile MATHIVAT, Société Cristal (4 décembre 2017) ;

Kathleen CHAMI ; Isabelle BONMARIN, Santé Publique France, Direction Santé Travail (4 décembre 2017) ;

Raphaël de THOURY, Particlever, directeur général (22 janvier 2018) ;

Patrick BROCHARD, Université de Bordeaux, pneumologue (14 février 2018) ;

Myriam RICAUD, INRS (9 mars 2018) ;

Josée CAMBOU et Charlotte LEPITRE, France Nature Environnement (9 mars 2018) ;

Michel ATTOUI, Université Paris Est, métrologue (9 mars 2018).

Acronymes et abréviations

ACGIH: Association Advancing Occupational and Environmental Health

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail

BSI : British standard institut

CEA : Commissariat à l'Énergie Atomique et aux énergies alternatives

CIRC (IARC en anglais) : Centre International de Recherche sur le Cancer

CMR : Cancérigène, Mutagène et/ou Toxique pour la reproduction

CLP : règlement européen n° 1272/2008/CE (Classification, Labelling, and Packaging) Classification, Etiquetage et Emballage

DGPR : Direction Générale de la Prévention des Risques

DREAL : Directions régionales de l'environnement, de l'aménagement et du logement

ECHA : Agence Européenne des Produits Chimiques

EPI : Équipement de Protection Individuelle

EPC : Équipement de Protection Collective

FDS : Fiche de Données de Sécurité

ICP-MS : Inductively Coupled Plasma Coupled with Mass Spectrometry

ICP-OES : Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry

INERIS : Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques

INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité

ISO : Organisation Internationale de Normalisation

MET : observation en Microscopie Électronique en Transmission

NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health, Institut national américain pour la santé et la sécurité au travail

NMM : Nanomatériau manufacturé, délibérément fabriqué, contrairement à un matériau formé naturellement ou accidentellement en conséquence d'activités humaines

NOAEL: no observed effect level

REACH: règlement européen n°1907/2006/CE (Registration, Evaluation, Authorisation of Chemicals) Enregistrement, Evaluation, Autorisation des produits chimiques

REL : Recommended Exposure Limit ou valeurs limites d'exposition recommandées

SCCS : Scientific Committee on Consumer Safety

SCOEL : Comité scientifique européen en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques

SDIS : Service d'incendie et de secours

SMR: standardized mortality ratio

STEP: station d'épuration

UE : Union Européenne composée des vingt-huit États membres

VLEP : valeur limite d'exposition professionnelle

Résumé et recommandations

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) est une instance d'expertise dont l'une des missions est de fournir aux pouvoirs publics, en liaison avec les agences sanitaires, l'expertise nécessaire à la gestion des risques sanitaires. Le HCSP est constitué de plusieurs commissions dont l'une est la Commission Spécialisée des Risques liés à l'Environnement (CSRE) qui a en charge l'expertise nécessaire à l'évaluation des risques liés à l'environnement, y compris en milieu de travail.

Les connaissances scientifiques étant encore lacunaires et controversées en matière de nanoparticules, leurs effets sur l'environnement et la santé publique restent des questions ouvertes. De par leurs procédés de fabrication, l'intensification de leurs utilisations à des fins industrielles et des propriétés toxicologiques de certaines nanoparticules, celles-ci représentent un risque potentiel pour les travailleurs exposés et pour la population en cas de contamination environnementale.

Le HCSP a été saisi conjointement par les ministères du Travail, de la Transition écologique et solidaire et des Solidarités et de la Santé afin de proposer des mesures de gestion pour la protection des travailleurs et des populations riveraines sur les sites de production et de manipulation du dioxyde de titane nanométrique (NPs TiO₂), particules manufacturées avec au moins une dimension caractéristique inférieure à 100 nm. Cette saisine concerne l'élaboration de mesures de gestion préventives et curatives à mettre en œuvre vis-à-vis des travailleurs et des populations riveraines susceptibles d'être exposés (cf. saisine).

Les objectifs du groupe de travail ont été d'actualiser les données sur les effets des NPs de TiO₂ sur la santé humaine, et de réaliser un inventaire des mesures de gestion prises actuellement en France et à l'étranger, et ce, afin de donner un avis sur ces mesures et des propositions d'évolution. Cette recherche bibliographique s'est accompagnée d'auditions d'experts, d'organismes publics, d'industriels et d'une fédération d'associations de protection de l'environnement.

Production et déclaration

Deux procédés sont actuellement utilisés dans le monde pour produire du TiO₂, le procédé au sulfate et le procédé au chlore. D'après les informations disponibles, l'Europe compte 18 sites de production dont un seul site en France, appartenant au groupe Cristal, à Thann en Alsace. Ce site produit du TiO₂ sous forme cristallographique anatase par la voie sulfate. En 2016, la moitié de sa production l'était sous forme nanoparticulaire.

En France, le dispositif R-nano prévoit la déclaration des quantités de nanomatériaux produites ou manipulées. Mis en place depuis 2013, ce dispositif fait l'objet d'un rapport annuel qui permet de se rendre compte des modalités de circulation des nanoparticules du producteur à l'utilisateur malgré certaines limites méthodologiques (export/import, condition d'accès). D'après ces éléments, les NPs de TiO₂ font partie des nanomatériaux utilisés en plus grande quantité en France. Bien que les données disponibles ne permettent pas de distinguer les NPs de TiO₂ en particulier des autres NPs, elles suggèrent qu'un nombre conséquent de travailleurs sont susceptibles d'y être exposés compte tenu des longues chaînes d'approvisionnement. En effet, entre le producteur et chaque type

d'utilisateur final, les NPs sont manipulées par une série d'intermédiaires dont le nombre est le plus souvent compris entre 2 et 5.

Études toxicologiques et épidémiologiques

Les études toxicologiques chez l'animal de laboratoire montrent une toxicité modérée des NPs de TiO₂ mais plus importante que celle des particules micrométriques à concentration équivalente. Cette toxicité dépend de la nature physicochimique et cristalline des NPs de TiO₂. Que ce soit par instillation nasale ou intratrachéale ou par inhalation, elles provoquent une réaction inflammatoire des voies respiratoires et une prolifération des cellules pulmonaires aux expositions élevées. Ces réponses biologiques sont en général associées à un stress oxydant mis en évidence par la mesure de marqueurs spécifiques. Ces données chez l'animal sont confirmées par les nombreuses études *in vitro* qui ont permis de déterminer les mécanismes d'action des NPs de TiO₂.

Ce sont les données récentes sur le franchissement des barrières alvéolocapillaire, intestinale, hématoencéphalique et placentaire, obtenues à partir de résultats expérimentaux chez l'animal de laboratoire, qui posent la question du devenir de ces particules qui sont bioaccumulables et rémanentes. Les études d'accumulation après franchissement des barrières, toujours chez l'animal de laboratoire, montrent que certains organes comme le foie, la rate, le rein, le cerveau et les organes reproducteurs sont des cibles avec une accumulation qui persiste dans le temps. Ce passage de barrière a été trouvé également dans des expériences réalisées chez des volontaires par voie orale. Les données sur les conséquences de ces passages de barrière et ces accumulations ne sont pas actuellement clairement établies. Cependant, chez le rat, une exposition par voie orale à l'additif alimentaire E171 qui contient une fraction de l'ordre de 20 à 30% de NPs de TiO₂, montre une réponse inflammatoire de la muqueuse intestinale pouvant conduire à la formation de lésions précancéreuses avec un effet promoteur.

L'exposition aux NPs de TiO₂ est suspectée d'avoir un effet sur une augmentation des réponses aux allergènes respiratoires, et d'augmenter les pathologies respiratoires chroniques.

La question de l'exposition des femmes enceintes est préoccupante. Les études expérimentales chez des rates gestantes montrent un passage de la barrière placentaire et des effets sur le fœtus.

L'ensemble de ces résultats récents pose la question de la mise en application du principe de précaution pour la gestion de ce risque potentiel.

En ce qui concerne les études de cancérogénèse, les tumeurs pulmonaires ont été rapportées uniquement chez le rat dans une étude par inhalation chronique et une étude par instillation utilisant la voie intra-trachéale. Ces effets ont été observés à des concentrations élevées (250 mg/m³) qui entraînent une surcharge de particules de TiO₂ faiblement solubles, et conduisent à des événements génotoxiques indirects secondaires liés à l'induction d'inflammation chez le rat. Chez cette espèce, une charge pulmonaire de particules faiblement solubles dépassant largement la dose maximale tolérée, provoque la survenue de tumeurs pulmonaires.

Concernant les études épidémiologiques au sein de populations de travailleurs, à ce jour, elles n'ont pas mis en évidence de lien entre une exposition aux particules de TiO₂ et la survenue du cancer du poumon mais toutes présentent des limites méthodologiques importantes (notamment, quant à

l'identification des moyens de prévention mis en œuvre sur les sites industriels considérés). En revanche, les études cliniques sur des travailleurs exposés ciblant des marqueurs pulmonaires (stress oxydant, médiateurs de l'inflammation, fibrose) et cardiaques ont mis en évidence une modification de ces marqueurs en lien avec une exposition aux particules de TiO₂ (dont des NPs).

Comportements dans l'environnement

Bien que les effets sur les plantes soient encore relativement mal connus, l'accumulation, en particulier dans les feuilles et les fruits ne fait le plus souvent pas de doute et ne doit pas être négligée. Les concentrations en NPs de TiO₂ sont amenées à augmenter, en particulier dans les sols agricoles de par les amendements organiques à base de boues de stations d'épuration. Dans ce dernier cas, on peut aussi craindre une vectorisation d'autres polluants du sol (métaux lourds qui sont aussi accumulés dans ces mêmes boues) par les NPs de TiO₂, et une contamination plus générale de la chaîne alimentaire. Des travaux récents décrivant la contamination de larves de papillon se nourrissant de plantes contaminées le démontrent de manière particulièrement nette.

Valeurs limites et niveaux d'expositions professionnelles

Pour le milieu professionnel, de nombreux organismes internationaux proposent des valeurs limites pour une exposition aux NPs de TiO₂. Les valeurs collectées sont très variables puisqu'elles varient entre 4 et 2000 µg/m³. La valeur du NIOSH de 300 µg/m³ est cependant souvent prise en référence par les autres organismes comme étant la valeur la mieux étayée. L'INRS se base sur cette valeur pour proposer une valeur limite d'exposition française de 70 µg/m³ pour les NPs de TiO₂. Dans l'attente de l'expertise de l'ANSES sur les valeurs toxicologiques de référence des NPs de TiO₂, ces valeurs ont été utilisées pour apprécier les niveaux d'exposition mesurés aux postes de travail. D'après les différentes informations collectées, les niveaux d'exposition mesurés se situent en deçà de ces valeurs.

Valeurs limites et niveaux d'exposition dans les différents médias de l'environnement

Pour la population générale et l'environnement, seul l'INERIS et l'Ontario (Canada) ont développé des valeurs repères toxicologiques associées aux NPs de TiO₂. Ces valeurs sont de 0,1 µg/m³ pour la voie respiratoire et 3 µg/kg/j pour la voie digestive. Ces valeurs ont été utilisées afin d'apprécier les niveaux d'exposition mesurés dans la population générale. Ces valeurs ont vocation à être revues à partir de l'expertise actuelle de l'ANSES.

Métrologie

A ce jour, il n'existe pas de consensus sur la meilleure métrique pour mesurer les expositions professionnelles et environnementales aux nanoparticules. La meilleure mesure de l'exposition professionnelle au TiO₂ serait la mesure de la surface de l'aérosol mais il n'existe pas d'instruments disponibles pouvant être utilisés en routine. Le NIOSH recommande comme alternative le suivi en masse des fractions fine (c'est-à-dire alvéolaire) et ultrafine (c'est-à-dire nanoparticulaire) des particules de TiO₂. L'INRS propose une stratégie similaire en identifiant préalablement la présence d'aérosol ultrafin sur site, puis en réalisant une campagne métrologique.

Bonnes pratiques de prévention

De nombreux guides nationaux et internationaux sont disponibles sur la gestion des risques associés aux NPs en général et sur les bonnes pratiques à mettre en œuvre au sein des entreprises fabriquant ou manipulant des nanomatériaux. Ces bonnes pratiques s'organisent autour de 4 axes, à savoir (i) le principe de substitution, (ii) les mesures organisationnelles (temps d'exposition, nombre de personnes potentiellement exposées, automatisation de certaines tâches critiques, confinement...), (iii) les mesures technologiques (modification du procédé, ventilation, hotte...), et (iv) les équipements de protection individuelle (gants, combinaison, lunette, masque respiratoire). Certains organismes proposent de faire une évaluation du risque en amont pour identifier les meilleures solutions de prévention à adapter au cas par cas (principe du control banding).

Les mesures de prévention proposées en France pour préserver l'environnement des émissions de nanomatériaux se rapprochent des mesures proposées pour protéger les travailleurs, les deux milieux étant étroitement liés (traitement des rejets, utilisation de procédés moins émetteurs de nanoparticules, entretien des moyens de prévention collectif au sein de l'entreprise...).

Recommandations du HCSP :

Les recommandations sont structurées en trois parties :

- Les propositions concernant la protection et le suivi médical des travailleurs ainsi que les bonnes pratiques en milieu de travail. Elles concernent la production, la manipulation, le stockage, le conditionnement, le transport et l'intégration dans le produit fini des NPs de TiO₂.
- Les propositions concernant la protection des riverains et de l'environnement autour des sites de production, de stockage et de manipulation des NPs de TiO₂.
- Les propositions concernant la métrologie et la surveillance des expositions avec une réflexion sur l'introduction de valeurs limites d'exposition spécifiques aux NPs TiO₂ en milieu professionnel et dans l'environnement, au regard des pratiques et des recommandations actuelles (notamment INRS, INERIS, NIOSH) en attente des valeurs qui pourront être proposées sur la base des valeurs toxicologiques de référence élaborées par l'ANSES.

1. Recommandations concernant la protection des travailleurs potentiellement exposés aux NPs de TiO₂

Les dispositions visant à maîtriser les risques pour la santé liés à l'exposition des différentes catégories de travailleurs manipulant des NPs de TiO₂ sont jugées prioritaires par le HCSP. **Le HCSP rappelle que la réglementation du travail concernant la manipulation des substances pulvérulentes doit s'appliquer aux NPs de TiO₂ (INERIS 2004).** Il est donc nécessaire qu'en première intention cette réglementation soit respectée dans les sites de fabrication et de manipulation de ces NPs de TiO₂. Ces dernières présentent cependant des risques spécifiques qui doivent entraîner des dispositions particulières concernant :

Les Fiches de Données de Sécurité

Elles doivent impérativement comporter des informations sur la présence de NPs de TiO₂ et sur les risques associés.

La mise à jour de ces informations relatives au risque spécifique des NPs de TiO₂ doit se faire de façon régulière en fonction de l'avancée des connaissances et de leur prise en compte par les organismes officiels (INRS, ANSES, INERIS, etc.).

Elles doivent être diffusées à l'ensemble des acteurs de la chaîne d'approvisionnement (production, stockage, transport, intégration, mise en œuvre et recyclage).

La traçabilité des NPs de TiO₂

Le producteur fournisseur est responsable de l'information sur la présence de NPs de TiO₂ auprès de ses clients. La traçabilité doit être correctement assurée par l'ensemble des acteurs de la chaîne d'approvisionnement (production, stockage, transport, intégration, mise en œuvre et recyclage). En particulier, elle doit respecter les réglementations déjà existantes pour les consommateurs finaux¹ de denrées alimentaires (INCO) et de produits cosmétiques (CE n°1223/2009).

Dans cette même logique, devra être améliorée l'information des consommateurs finaux de tout produit contenant des nanoparticules.

Une analyse des risques sur l'ensemble du cycle de vie incluant des scénarios d'exposition des travailleurs (intégrant la fin de vie et le traitement des déchets) est recommandée pour ces produits.

La formation des manipulateurs

La formation est indispensable à la prise de conscience du risque lié aux nanomatériaux et constitue un élément essentiel de la prévention. Cette formation doit être faite auprès de tous les personnels associés à la production, le stockage, le transport, l'utilisation finale et la fin de vie des NPs de TiO₂. Elle doit comporter trois volets :

- La connaissance sur les dangers de ces nanomatériaux pour la santé et pour l'environnement,
- L'exposition en fonction des usages,
- Les moyens de prévention.

Une information particulière doit être apportée aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes et allaitantes afin d'éviter leur exposition (cf. Recommandations : « La médecine et les services de santé au Travail »).

Les moyens de prévention

Les mesures de prévention doivent respecter la logique suivante :

- i. la première mesure doit être d'éliminer la source d'exposition et, pour cela, des méthodes doivent être recherchées et appliquées si les processus de production, stockage, transport,

¹ Un consommateur est par définition celui qui n'est pas producteur

intégration et recyclage ne permettent pas d'éviter de fortes expositions par inhalation (voir le guide sur la substitution des produits chimiques dangereux DGPR, ministère de la transition écologique et solidaire)

ii. Appliquer des mesures de protection collectives et organisationnelles.

Les mesures de prévention générales relatives aux nanomatériaux proposées par l'INRS (2011 et 2012) doivent être mises en œuvre de façon rigoureuse pour éviter la contamination des espaces de travail et de l'environnement étant donné la forte capacité de dispersion des nanoparticules. Parmi ces mesures, rappelons spécifiquement les éléments préconisés pour la prévention au poste de travail en présence de nanoparticules (cf. VII.1.1.3) :

- Une ventilation locale adaptée, qui permet de maintenir un bas niveau de concentration dans l'air sur les lieux de travail ;
- Une filtration de l'air avant rejet à l'extérieur des bâtiments par des filtres à très haute efficacité ;
- Une mise en œuvre d'un captage des polluants à la source avec des sorbonnes, des boîtes à gants ou des dispositifs à flux laminaire ;
- Une identification et délimitation de la zone de travail dont l'accès ne doit être autorisé qu'aux seuls opérateurs à l'aide de pictogrammes adaptés ;
- Une application des règles d'hygiène comme l'interdiction de boire ou de manger sur les lieux de travail, sauf dans les aires dédiées.

Un **pictogramme**, accepté au moins à l'échelle nationale, doit permettre de signaler le risque nano dans toutes les opérations et tous les lieux de manipulation, de transport et de stockage. Il est souhaitable que la mesure devienne européenne.

iii. Concernant la **protection individuelle des travailleurs (EPI)**, des préconisations existent, et celle –ci ne doit être utilisée qu'en dernier ressort et pour une durée limitée (INRS, 2011 et 2012). Elles doivent être appliquées en fonction des conditions d'exposition, ce qui nécessite une évaluation préalable de poste de travail :

- Appareils respiratoires adaptés, selon l'évaluation de risques au poste de travail, tout en conservant le meilleur confort possible pour les travailleurs : ils pourront être amenés à porter un masque ou un demi-masque avec filtres anti poussière, jusqu'à un appareil de protection respiratoire isolant type masque complet, cagoule ou combinaison à adduction d'air comprimé. Certains EPI peuvent cependant présenter des difficultés à être portés par des personnes présentant des risques obstructifs pulmonaires majeurs.
- Vêtements de protection qui doivent permettre une protection contre le risque chimique de type 5, étanche à l'air, en textile non-tissé de fibres de polyéthylène haute densité (HDPE) d'une épaisseur entre 0,5 et 10 µm, ainsi que des gants étanches et jetables (en nitrile ou vinyle) et des couvres-chaussures. Des zones de vestiaires spécifiques, équipées de douches, doivent être présentes afin de ne pas contaminer les autres zones où il n'y a pas de manipulation de nanomatériaux et de ne pas mélanger les vêtements de travail et les vêtements de ville ;
- Lunettes équipées de protections latérales.

Le stockage, la manipulation et le conditionnement des NPs de TiO₂

Le cycle de vie complet des nanomatériaux nécessite de nombreuses phases de stockage de durées variables et portant sur des quantités très variables :

Une attention particulière doit être portée sur :

- L'affichage du pictogramme nano en cas de stockage ;
- La formation spécialisée de tous les intervenants internes et externes dans les zones de stockage ;
- La formation spécialisée des intervenants des équipes internes et externes de secours aux personnes et de protection de l'environnement.
- La périodicité de vérification de cet affichage
- L'Information de la présence et du type de nanomatériaux

Le transport des NPs de TiO₂

La multiplicité des utilisations des NPs de TiO₂ génère une forte demande de transport à partir des sites industriels de production et d'importation. A ce titre, la gestion du risque lié aux sites de production et d'importation rend nécessaire d'intégrer ceux liés aux transports qu'ils génèrent, ce qui nécessite :

- L'intégration dans la réglementation transport (terrestre, maritime et aérien) du risque nano ;
- L'affichage du pictogramme nano en cas de transfert ;
Le signalement de la périodicité de vérification de cet affichage
- L'information sur la présence et le type de nanomatériaux
- La formation spécialisée des intervenants internes et externes des secteurs transport ;
- La formation spécialisée des intervenants internes et externes des équipes de secours aux personnes et de protection de l'environnement.

La transmission de la fiche des données de sécurité doit impérativement être assurée tout au long de la chaîne d'approvisionnement.

La médecine et les services de santé au Travail

Le dossier médical doit permettre la traçabilité de l'exposition des travailleurs et dans ce but, il est nécessaire de renforcer la formation et l'information des équipes pluridisciplinaires, et plus particulièrement des médecins du travail.

L'ensemble de l'équipe de prévention (médecin du travail, infirmière en santé au travail, hygiéniste, ergonome) doit être formée spécifiquement aux risques nano, intégrant les secteurs de production, de transport, de recyclage, et d'utilisation.

Un inventaire des postes les plus exposants doit être établi afin de promouvoir des mesures sur les postes identifiés (cartographie des utilisateurs). Il est important de souligner qu'au-delà des NPs manufacturées de TiO₂, il peut exister des situations d'expositions à des NPs de TiO₂ non-intentionnelles (fumées de soudure, usinage, fabrication additive, ...)

Dans le cas particulier du BTP (construction et recyclage), des recherches complémentaires sur l'émissivité du mobilier urbain doivent être conduites car il contient des NPs de TiO₂ (pavé nano, béton nano, verre autonettoyant) ; leurs résultats devront être communiqués aux services de santé au travail.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de marqueurs d'exposition et d'effet typiquement mesurables dans l'air exhalé, qui permettraient de déterminer une réponse spécifique des personnels exposés aux NPs de TiO₂. Par conséquent, il faut renforcer la prévention primaire aux postes de travail selon les modalités indiquées précédemment. Par mesure de précaution, le médecin du travail devrait prendre en compte la capacité du travailleur à porter les EPI, notamment en cas de troubles respiratoires obstructifs majeurs.

Compte tenu des résultats des études actuellement disponibles sur le passage de la barrière placentaire, qui sont cependant encore à consolider, du classement cancérogène possible par le CIRC (2B par inhalation), et de la proposition de classement 2 en cours de discussion à l'ECHA, le HCSP recommande que les femmes enceintes ou allaitantes, bénéficient des mêmes dispositions de protection que pour les « agents dangereux pour la reproduction et le développement » c'est-à-dire que l'employeur doit proposer un changement temporaire d'affectation dès le moment où il a connaissance de cette situation.

Les femmes en âge de procréer doivent être averties au moment de l'embauche des risques liés aux NPs de TiO₂ afin de se protéger, en particulier quand elles envisagent une grossesse.

Le risque nano doit être inscrit dans le cadre du plan de prévention des risques (PPR). Dans ce cas, ce ne serait plus du ressort uniquement du médecin du travail mais aussi du responsable de l'installation.

Il est nécessaire que l'ensemble des parties prenantes (responsable d'établissement, responsable de l'établissement utilisateur, service santé au travail, ...) veille à ce que le plan de prévention des risques (PPR) relatif à l'intervention d'entreprises extérieures identifie spécifiquement la présence de nanomatériaux et les risques associés.

Le suivi épidémiologique d'une cohorte de travailleurs

Il importe que soit poursuivie l'étude épidémiologique menée par Santé Publique France (EpiNano). La cohorte mise en place porte sur le suivi à long terme de l'impact d'une exposition professionnelle aux nanomatériaux. Pour cela, il est important d'inciter plus fortement les chefs d'entreprise et les travailleurs à participer à cette cohorte.

Un questionnaire sur l'impact d'une exposition professionnelle sur la fertilité et la grossesse devrait être introduit.

D'une manière générale, le HCSP recommande :

- De modifier le décret n°2017-765 relatif à la mise à disposition des informations pour élargir l'accessibilité à la base R-nano aux CARSAT et aux CRAM qui sont assermentés ainsi qu'aux organismes amenés à donner des avis sur les risques des nanomatériaux. Le HCSP n'a pas eu accès à cette base dans le cadre de cette saisine.
- De faire évoluer la base R-Nano afin qu'elle fournisse toutes les données nécessaires à l'évaluation du risque nano. A cet égard, une modification de l'arrêté du 6 août 2012 relatif au contenu et aux conditions de présentation de la déclaration annuelle des substances à l'état nanoparticulaire est nécessaire au sujet de la proportion minimale des particules présentant une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100 nm, fixée actuellement à 50 % de la distribution des tailles en nombre et mentionnée à l'article R. 523-12 du code de l'environnement. Pour un produit comportant un mélange de substances à l'état nanoparticulaire, cette proportion devrait être abaissée à 10% en nombre pour l'ensemble des substances et à 1% en nombre dans des cas spécifiques. Cette préconisation est en conformité avec le décret n° 2012-232 du 17 février 2012 relatif à la déclaration annuelle des substances à l'état nanoparticulaire pris en application de l'article L. 523-4 du code de l'environnement selon lequel « Cette proportion minimale peut être réduite dans des cas spécifiques lorsque cela se justifie pour des raisons tenant à la protection de l'environnement, à la santé publique, à la sécurité ou à la compétitivité. Elle est précisée par un arrêté conjoint des ministres chargés de l'environnement, de l'agriculture, de la santé, du travail et de l'industrie. »
- Le renforcement du rôle et des moyens humains et financiers affectés au domaine des nanomatériaux dans les organismes de prévention en matière de santé au travail, en particulier INRS, Santé publique France, Ineris et Anses ;
- Le déploiement des dispositifs de mesure d'exposition individuelle au poste de travail ;
- De favoriser les partenariats entre les organismes travaillant sur le sujet (CNRS, CEA, INSERM, INRS, INERIS, INRA, Anses, Ademe, IRSN, ANSM, CSTB, OPPBTP, ...), et de favoriser par ce biais l'organisation d'une communauté pérenne sur la recherche, l'expertise et la réglementation ;
- De soutenir les recherches portant sur la toxicité et l'écotoxicité des nanomatériaux dont les NPs de TiO₂, portant en particulier sur le développement des tests d'évaluation mieux adaptés à la caractérisation de leurs dangers et portant sur la maîtrise des risques en développant des approches de type Safer by Design / Safer by Process.
- De soutenir en particulier les recherches sur la mutagénèse, la cancérogénèse et la reprotoxicité des NPs de TiO₂ étant donné les découvertes récentes sur leur passage des barrières biologiques et leur accumulation dans certains organes.
- Que l'autorité compétence pour REACH pour la France, l'Anses, demande aux industriels producteurs/importateurs de TiO₂ sous forme nano d'inclure dans leur dossier soumis à expertise de REACH des études sur le potentiel reprotoxique dans sa forme nano ;
- Concernant les campagnes de mesurage, la base de données NECID (Nano Exposure Contextual Information Database) est très pertinente et mériterait d'être plus alimentée, en évitant les doublons et en favorisant les synergies.ainsi la base de données SCOLA pourrait être complétée en intégrant les éléments relatifs au volet « nanoparticules ».

- Des guides de bonnes pratiques existent pour les inspecteurs enquêteurs des DREAL . L'un est français (DGPR, 2017b), en complément des autres guides existants dont un guide européen (EU, 2014) ; il gagnerait à être décliné selon les publics et les secteurs d'activité.
- La mise en œuvre des bonnes pratiques de gestion des risques nano en s'appuyant sur les principes STOP (AFFSET, 2008)

2. Recommandations concernant la protection des riverains de sites de production, de stockage, de manipulation et recyclage de NPs de TiO₂

Il importe d'éviter la contamination de l'environnement sur toute la chaîne de production, transport et manipulation des NPs de TiO₂ et pour cela de mettre en œuvre des méthodes les plus adaptées :

- le guide sur les meilleures techniques pour la protection environnementale dans les sites de production et de manipulation de nanoparticules rédigé par les experts de l'INERIS à la demande du Ministère de la transition écologique et solidaire et publié en 2017 donne un ensemble de recommandations pertinentes qui doivent permettre aux entreprises concernées une bonne maîtrise du risque environnemental si ces recommandations sont appliquées par les acteurs du domaine. Ce document a fait l'objet de consultations, notamment auprès des fédérations industrielles, avant sa publication. Il a pour objectif de proposer les meilleures techniques disponibles pour limiter les rejets dans l'environnement et protéger les riverains.
- Un suivi régulier du niveau de contamination doit être fait à proximité des sites industriels pouvant émettre des NPs de TiO₂ dans l'environnement. Pour cela nous recommandons :
 - des mesures indirectes dans l'air avec recueil sur filtres et jauges de dépôt sec et humide suivi d'un dosage par spectrométrie d'émission atomique (ICP-MS),
 - une analyse chimique peut être réalisée dans l'eau et dans les sols après prélèvement aux niveaux des effluents de l'usine et sur les terrains avoisinants en privilégiant ceux situés sous les vents dominants. Ces mesures devront prendre en compte le bruit de fond environnemental de la zone d'intérêt.

Une information aux riverains doit être mise en place concernant le risque « Nano » pour :

- Favoriser des espaces de discussion permettant de décrire des situations, d'énoncer des problèmes et de proposer des solutions partagées ;
- Structurer des commissions de suivi de site composées d'une diversité d'acteurs et d'association de riverains pour élaborer des supports d'information à rendre disponible pour les riverains dont les résultats et discussions devront être largement communiqués en particulier par la presse locale ;
- Proposer une information pertinente et appropriée sur les sites dédiés des ministères.

3. Recommandations concernant la métrologie, la surveillance des expositions aux NPs de TiO₂, et les valeurs limite d'exposition

Ces valeurs jouent un rôle déterminant dans la mise en œuvre des procédures de gestion détaillées précédemment. Le rapport fait le point des valeurs actuellement mises en œuvre dans différents

pays dont la France. Elles concernent essentiellement le milieu de travail et très peu l'environnement. En milieu professionnel, elles varient grandement d'un pays à l'autre et ne sont pas toutes spécifiques au TiO₂, qu'il soit nanométrique ou non. En regard des données toxicologiques actuelles, nous recommandons qu'une valeur soit établie (ou des valeurs selon la taille nanométrique) ainsi qu'une méthodologie de mesure.

Concernant l'environnement, seuls un organisme français (INERIS) et un état canadien, l'Ontario, ont fait des propositions mais tellement différentes qu'il est nécessaire de reprendre ces évaluations, ce que doit produire l'Anses. Dans l'attente de ce rapport, les recommandations suivantes sont faites pour l'exposition professionnelle :

Des valeurs révisées en 2011 ont été proposées par le NIOSH de 2,4 mg/m³ et 0,3 mg/m³ pour le TiO₂ fin et le TiO₂ ultrafin respectivement pour un excès de risque de cancer des poumons de 1/1000 (NIOSH, 2011). S'appuyant sur ces valeurs révisées par le NIOSH, le BAuA a proposé des valeurs de 0,11 mg/m³ et 0,19 mg/m³ pour un excès de risque de cancer respectivement de 1/5 000 et de 1/2 000.

Le HCSP préconise une valeur limite plus faible pour le TiO₂ ultrafin ou encore nano TiO₂ que pour le TiO₂ fin, et retient les valeurs proposées par l'INRS qui, sur la base de l'avis produit par le NIOSH en 2011 converti pour un risque additionnel de 1/10 000 classiquement considéré en France², sont de 70 µg/m³ pour le TiO₂ ultrafin/nano, et de 500 µg/m³ pour le TiO₂ fin. Le NIOSH n'a pas proposé de valeurs limites différentes entre les deux structures cristallines rutile et anatase.

S'agissant des valeurs limites environnementales au voisinage de sites manipulant le TiO₂, en raison du manque de données et de l'hétérogénéité des quelques valeurs actuellement proposées au plan international, le HCSP recommande d'attendre l'issue des travaux confiés à l'ANSES sur les valeurs toxicologiques de référence pour, sur cette base, faire une proposition de valeur repère pour l'exposition des populations riveraines, ainsi que de valeurs seuils au-delà desquelles seraient engagées des mesures de gestion.

² Le risque considéré par le NIOSH était de 1/1000, niveau que le HCSP juge trop élevé

Introduction

Le HCSP est saisi conjointement par les ministères du Travail, de la Transition écologique et solidaire et des Solidarités et de la Santé au sujet du dioxyde de titane (TiO₂) nanométrique. Ces particules manufacturées ont au moins une dimension caractéristique inférieure à 100 nm. Les connaissances scientifiques étant encore lacunaires en matière de nanoparticules, leurs effets sur l'environnement et la santé publique restent des questions ouvertes. Cependant des publications récentes concernant leur capacité à franchir les barrières biologiques, leur accumulation dans certains organes internes et leurs effets toxiques appellent des travaux d'évaluation des risques pour la santé et l'environnement. De par leur procédé de fabrication et l'intensification de leur utilisation à des fins industrielles, les nanoparticules représentent un risque potentiel pour les travailleurs exposés et pour la population en cas de contamination environnementale.

Concernant plus spécifiquement le TiO₂, cette substance a été classée par le CIRC en 2006 comme un cancérigène possible par inhalation (groupe 2B). En 2016 l'Anses a soumis à l'ECHA une proposition de classification du dioxyde de titane en tant que substance cancérigène par inhalation de catégorie 1B. En 2017, la commission de l'ECHA n'a pas retenu cette proposition mais a conclu que le TiO₂ remplit les critères pour être classé comme soupçonné de causer le cancer (catégorie 2, par l'inhalation) (ECHA, 2017). De plus, la commission européenne a saisi l'EFSA le 22 Mars 2018 pour une réévaluation de la sécurité de l'additif E171 (TiO₂) à la suite de nouvelles publications concernant sa toxicité.

Plusieurs agences sanitaires en Europe et dans le monde ont publié des avis soulignant la nécessité de renforcer la traçabilité des nanomatériaux, la surveillance de leurs effets, voire d'encadrer ou de restreindre leur utilisation. Parmi ces avis, le National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) a publié des recommandations de valeurs maximales de concentration pour l'exposition des travailleurs à certaines substances à l'état nanoparticulaire (NIOSH, 2011). En France, l'Anses a émis plusieurs recommandations et l'INRS poursuit plusieurs études sur l'identification et la prévention des expositions professionnelles, en particulier sur le TiO₂ nanométrique (Anses, 2008 ; INRS, 2012). Les objectifs de ce rapport sont, dans une première partie, l'actualisation des données sur les effets de nanoparticules de TiO₂ sur la santé humaine incluant les effets des expositions professionnelles, ainsi que sur les mesures de gestion prises à l'étranger, notamment aux USA et en Allemagne; afin dans une seconde partie de proposer au pouvoir public des mesures de gestion. Le rapport est basé sur une recherche bibliographique ainsi que sur l'audition d'experts, de représentants d'organismes publics, d'industriels et d'une fédération d'associations de défense de l'environnement.

I. Les nanomatériaux

Au moment de la rédaction de ce rapport, il n'existe pas encore de définition harmonisée de la catégorie « nanomatériaux ». Un recueil de définitions a été effectué dans le rapport européen du Joint Research Centre (JRC) en 2010, et plus récemment, en 2015, dans un article de Boverhof (Boverhof et al, 2015). En 2011, la commission Européenne a publié quant à elle des recommandations sur la définition des nanomatériaux en se basant sur les avis du SCENIHR. En 2014, en France, un rapport d'expertise collective de l'ANSES « Nanomatériaux et santé » a établi une liste de ces définitions en reprenant notamment le travail du JRC et en précisant que le terme «nanomatériau» pose, en lui-même, de nombreuses questions.

De manière générale, les différentes définitions s'accordent à définir les nanomatériaux comme des nano-objets et/ou des matériaux nanostructurés (Figure 1) :

- Il existe trois types de nano-objets dont la taille est inférieure à 100 nanomètres dans au moins une de leurs dimensions. Il s'agit (1) de structures sphériques (par exemple nanoparticules et fullerènes) ; (2) de structures fibreuses (par exemple des nanotubes) ou (3) de couches extrêmement minces (par exemple nano-plaquettes).
- les matériaux dits nanostructurés sont également considérés comme des nanomatériaux dans la mesure où leur structure interne ou leur structure de surface est à l'échelle nanométrique (c'est-à-dire entre 1 et 100 nm approximativement selon l'ISO). Ce sont les agrégats et agglomérats de nano-objets, les nanocomposites et les matériaux nanoporeux (INRS, 2012)

Les nanoparticules peuvent être introduites dans l'environnement sous forme de poussières ultrafines provenant de sources d'origines naturelle (cendres volcaniques, vents de sables, feux de forêt) ou anthropique (fumée de cigarette, gaz d'échappement, chauffages urbains, fumées des centrales électriques, activités agricoles etc.) ou issues de processus de travail et de production (par exemple fumée de soudage). Il est d'usage de dénommer ces nanoparticules particules ultra-fines "PUFs" afin de les distinguer des nanoparticules "NPs" manufacturées volontairement. Les nanomatériaux manufacturés sont fabriqués spécifiquement pour être utilisés dans de nombreux domaines techniques. Des exemples de nanomatériaux manufacturés sont le nanoargent, les nanotubes de carbone, le dioxyde de titane, la silice amorphe.

En fonction du domaine d'application, plusieurs définitions des nanomatériaux sont disponibles. Le Tableau 1 recense les différentes définitions recensées pour l'Europe et la France par Boverhof et al. (2015). Comme indiqué dans le Tableau, le profil granulométrique dans un mélange de particules ou leur solubilité sont des paramètres qui peuvent être considérés pour définir si celui-ci doit être considéré comme relevant du champ « nano ».

Organisation	Taille et profil granulométrique	Solubilité	Catégorie de produit
Commission européenne, Directive pour les cosmétiques (EC, 2009)	entre 1 et 100 nm, aucune précision sur le profil granulométrique	Insoluble ou biopersistant	Cosmétiques
Commission européenne, recommandation sur la définition des nanomatériaux (EC, 2011a)	entre 1 et 100 nm, seuil minimal de 50% en nombre de particules	Aucune précision	Ensemble
Parlement européen et conseil de l'union européenne sur la fourniture d'informations alimentaires aux consommateurs (EC, 2011b)	entre 1 et 100 nm et plus grand, aucune précision sur le profil granulométrique	Aucune précision	Aliments
Commission européenne, directive biocides (EC, 2012)	entre 1 et 100 nm, seuil minimal de 50% en nombre de particules	Aucune précision	Biocides
Ministère français de l'environnement, du développement durable et du logement (Anses, 2012)	entre 1 et 100 nm, seuil minimal de 50% en nombre de particules	Aucune précision	Ensemble

Tableau 1 – Comparaison des éléments considérés par la réglementation et les recommandations sur les définitions du terme « nanomatériaux » en Europe et en France (Boverhof et al., 2015)

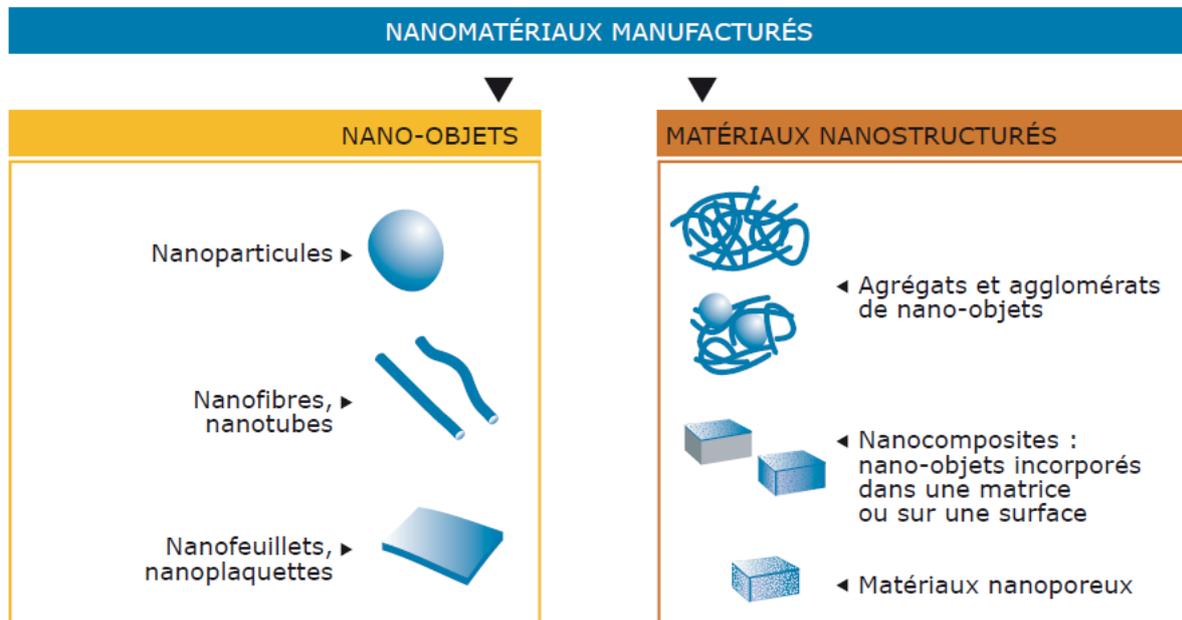


Figure 1 – Classification des nanomatériaux selon la norme ISO TS 80004-1 (INRS, 2012)

II. Le dioxyde de titane (TiO₂) : caractéristique physiques

Le dioxyde de titane est un solide blanc réfringent, thermostable et cristallin, qui se trouve à l'état naturel sous plusieurs formes cristallines dont les plus fréquentes sont le rutile, la brookite et l'anatase. Les formes utilisées dans l'industrie sont les formes rutile et anatase (Figure 2). Le TiO₂ est commercialisé sous 2 formes de granulométries différentes (INRS, 2013) :

- TiO₂ fin ou forme pigmentaire, constitué de particules primaires dont le diamètre est généralement compris entre 0,1 et 0,4 µm avec une surface spécifique d'environ 5-15 m²/g (soit une surface spécifique volumique équivalente d'environ 20 à 60 m²/cm³).
- TiO₂ ultrafin ou forme nanométrique, composé de particules primaires de taille inférieure à 100 nm dont le diamètre est généralement compris entre 10 et 50 nm avec une surface spécifique variant de 10 à 300 m²/g (soit une surface spécifique volumique équivalente d'environ 40 à 1200 m²/cm³)

Les particules individuelles ont tendance à former des agglomérats et des agrégats dont la taille varie entre 0,1 et plusieurs dizaines de micromètres.

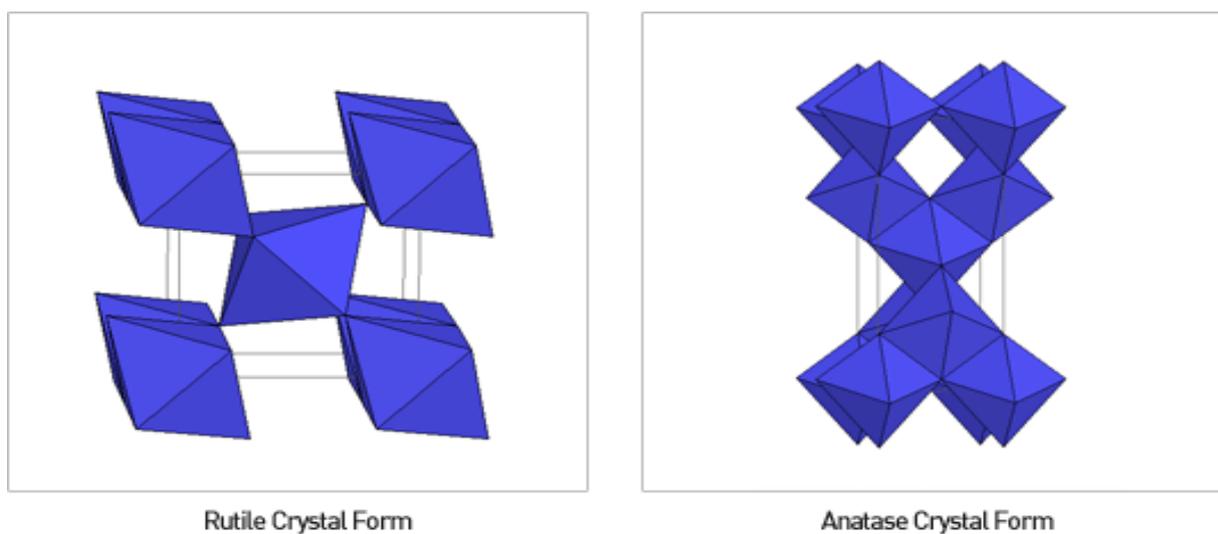


Figure 2: Visualisation graphique de deux formes cristallines de dioxyde de titane

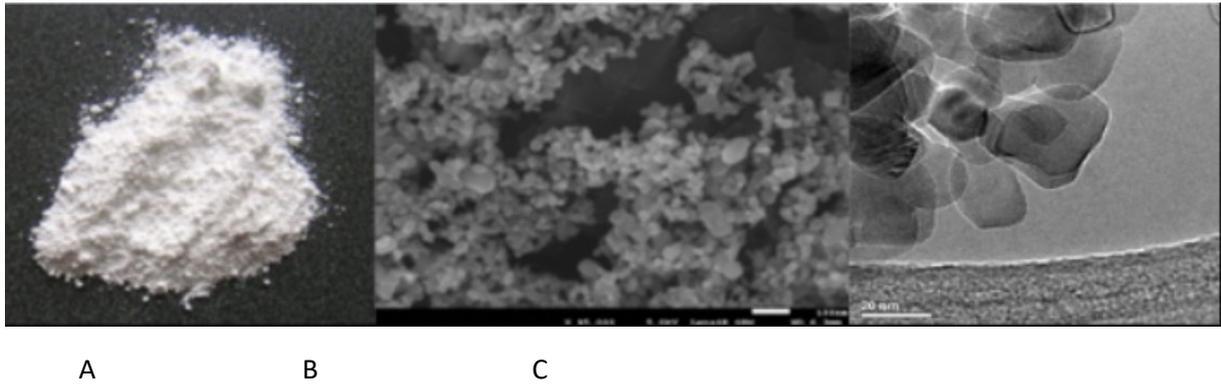


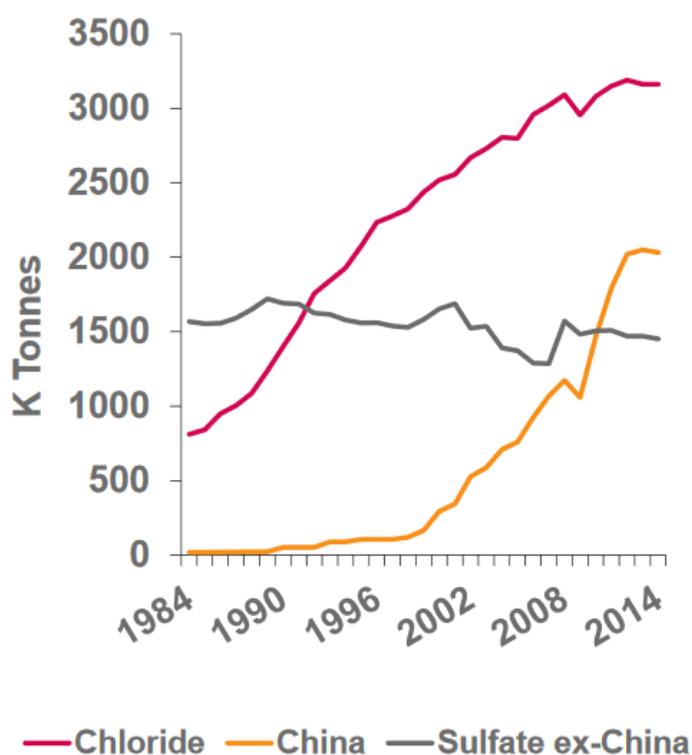
Figure 3: Dioxyde de Titane : A : poudre, B : Observations de NPs de TiO₂ au Microscope électronique à transmission (MET). Les nanoparticules sont agglomérées (B) et de taille d'environ 20 nm

III. Production, utilisation, transport et stockage du TiO₂

III.1. Les procédés de fabrication

L'élément titane et le composé TiO₂ se retrouvent partout dans le monde, liés à d'autres éléments tels que le fer, dans plusieurs types de roches et de sables minéralisés (dont une partie des sables de plage). Le titane se présente le plus souvent sous forme d'ilménite minérale (un minéral d'oxyde de titane et de fer) et parfois sous forme de rutile minéral, une forme cristallographique de TiO₂. Le titane doit être séparé des autres éléments par un processus chimique pour obtenir du dioxyde de titane pur.

La façon dont le dioxyde de titane pur est extrait des minerais contenant du titane dépend de la composition du minerai ou de la charge d'origine. Deux méthodes sont utilisées pour fabriquer du TiO₂ pur : un procédé au sulfate et un procédé au chlore. Parmi les deux méthodes d'extraction, le procédé au sulfate est actuellement la méthode de production de TiO₂ la plus répandue dans l'Union Européenne, représentant 70% des sources européennes. Les 30% restants sont le résultat du processus au chlore. Au niveau mondial, on estime qu'environ 40-45% de la production mondiale est basée sur le procédé au chlore (SCF, 2017).



A noter un écart important d'utilisation de technologie entre les principaux producteurs mondiaux. Comme indiqué sur la Figure 4, il est possible de distinguer une forte augmentation de la production de TiO₂ par le procédé au chlore dans le monde excepté dans le cas de la Chine, forte productrice de TiO₂ qui utilise jusqu'à maintenant exclusivement le procédé au sulfate. Chine exceptée, la production de TiO₂ par le procédé au sulfate tend à stagner voire baisser dans le monde.

Figure 4 – Production globale par technologie (source : The Chemours Company cf. ref. bibliographiques en fin de chapitre III)

Procédé sulfurique (SCF, 2017)

C'est le procédé le plus ancien. Il met en œuvre des ilménites pauvres (moins de 60 % en TiO₂) ou des laitiers sidérurgiques (le rutile, insoluble dans l'acide sulfurique, ne peut pas être utilisé). En 2013, l'ilménite représente 73 % de la matière première utilisée, le slag³, 27 %.

Le minerai, broyé, est attaqué par de l'acide sulfurique concentré à 85-92 %, vers 150°C. Ti (+IV), sous forme d'ion TiO²⁺, Fe²⁺ et Fe³⁺, passent en solution. Après la réduction des ions Fe³⁺ et la séparation des boues inattaquées, la solution de Ti (+IV) est concentrée et hydrolysée vers 110°C pendant plusieurs heures. Le gel d'hydroxyde (TiO(OH)₂) obtenu est séparé par filtration, lavé puis calciné dans des fours tournants. L'introduction de cristaux d'anatase ou de rutile permet d'orienter la cristallisation. Ce procédé conduit préférentiellement à la production d'anatase.

Procédé au chlore (SCF, 2017)

C'est un procédé mis au point vers 1960, notamment par la société Du Pont de Nemours. Ce procédé représentait 35 % des capacités mondiales de production en 1985, 55 à 60 % en 2012. Toute la production des États-Unis est effectuée selon ce procédé, 30 % de celle de l'Union européenne. En 2014, 52 % de la production provient du procédé sulfurique, avec le développement important de la production chinoise qui utilise principalement ce procédé et 48 % du procédé au chlore.

Il utilise des minerais riches en TiO₂ pour limiter la production de chlorures gênants (FeCl₃, etc.) : ilménites riches (plus de 60 % de TiO₂), laitiers (à plus de 85 % de TiO₂) et rutile naturel ou synthétique. En 2013, le slag représente 46 % de la matière première utilisée, le rutile naturel, 21 %, l'ilménite, 18 %, le rutile synthétique, 15 %. Ce procédé conduit préférentiellement à la production de rutile.

Les deux procédés mènent à la production d'un pigment brut qui, pour développer au mieux ses qualités pigmentaires, peut être amené à subir un traitement de surface qui consiste à recouvrir chaque grain d'oxyde (d'environ 0,2 micromètres de diamètre) d'une ou plusieurs couches d'oxydes (de Si, Al, Zr, etc.). La teneur en TiO₂ du produit commercialisé est comprise entre 90 et 95 %.

A partir du TiO₂ pigmentaire, le dioxyde de titane ultra-fin (< 100 nm) est, quant à lui, obtenu sous les formes cristallines rutile ou anatase par les procédés suivants (INRS, 2013) :

- Procédé chimique : synthèse sol-gel.
- Procédé physique : pyrolyse au laser du tétraisopropoxyde de titane.
- Procédé mécanique : calcination de gel d'acide métatitanique (TiO(OH)₂) puis broyage haute énergie.

La France compte un seul site de production de TiO₂ nanométrique. Au moment de la rédaction de ce rapport, ce site, situé à Thann en Alsace, appartient au groupe Cristal (cf. § III.3). Sur ce site est

³ le minerai d'ilménite, additionné de charbon et de chaux, est traité dans un four électrique à arc, à 1600-1700°C, permettant d'atteindre la fusion. De la fonte est récupérée et valorisée ainsi qu'un laitier, le slag, riche en TiO₂ (75 à 85 %).

produit du TiO₂ sous forme cristallographique anatase, point fort du procédé sulfate (cf. Figure 5). A noter la fermeture récente d'une usine de fabrication de TiO₂ pigmentaire à Calais (usine Tioxide du groupe Huntsman).

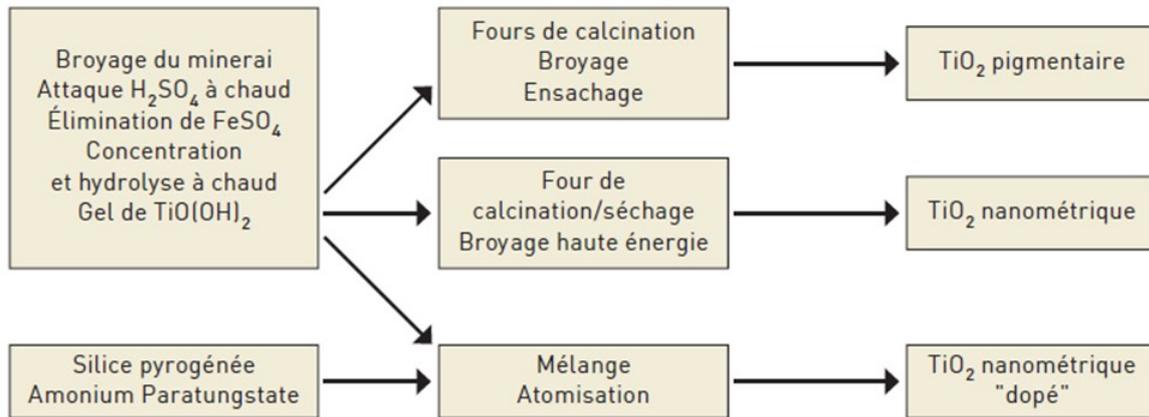


Figure 5 – Représentation schématique du procédé de fabrication de TiO₂ sur le site Cristal de Thann (INRS, 2007)

III.2 Les domaines d'application

Les particules de TiO₂ de qualité pigmentaire ont une dimension d'environ 200-350 nm. Cette forme représente 98% de la production totale en Europe. Ces particules sont principalement utilisées pour son indice élevé de réfraction de la lumière et son pouvoir couvrant. Les propriétés d'absorption des rayons UV ne sont effectives qu'avec les formes anatase et rutile étant donnée leur capacité d'absorption pour une longueur d'onde située aux alentours de 400 nm. Le TiO₂ est aujourd'hui l'un des pigments les plus couramment utilisés à l'échelle mondiale et constitue la base de la plupart des colorants de peinture. On le trouve également dans les revêtements et les plastiques. Ces utilisations représentent plus de 50% de l'utilisation mondiale du TiO₂. D'après les données de l'Association des producteurs de TiO₂ Européens (The Titanium Dioxide Manufacturers Association - TDMA), les peintures et les revêtements, les encres d'imprimerie commerciales, les plastiques et le papier représentent 94% de la demande totale de TiO₂ dans l'UE (TDMAa, 2018).

Sous forme nanométrique, l'utilisation la plus importante découle de sa capacité à absorber les UV. Trois applications sont actuellement développées ; elles concernent le bâtiment, la cosmétique et l'épuration de l'air (INRS, 2007).

Dans le domaine du bâtiment et des travaux publics, l'incorporation de TiO₂ nanométrique notamment dans des ciments, vitrages et peintures est effectuée pour la réalisation de façades autonettoyantes : les salissures qui se fixent à la surface sont désolidarisées de celle-ci par l'action oxydante du TiO₂ et ensuite éliminées avec l'eau de pluie ou par arrosage. Une autre application concerne le mobilier urbain préfabriqué en béton (pavés, murs antibruit). Le TiO₂ permettrait de

décomposer en azote, dioxyde de carbone et eau les composés rejetés par la circulation automobile. L'incorporation de TiO₂ dans le ciment se fait à raison de 1 % en masse (INRS, 2007). En France, cette production de ciment était en phase de démarrage en 2007 et représentait de l'ordre de 1000 tonnes de ciment (donc 10 tonnes de TiO₂ environ). Dans un rapport plus récent paru en 2012, l'INRS estime la masse de TiO₂ utilisé dans cette filière à moins de 100 tonnes (INRS, 2012).

Les nanoparticules de TiO₂ peuvent également être utilisées sous forme de fine couche sur du verre plat ordinaire sur sa face extérieure (L. Peruchon, 2010). Ce traitement permet l'activation d'une fonction autonettoyante des verres qui repose sur la conjugaison de deux propriétés du TiO₂ : la photocatalyse et la superhydrophilie. Sous l'irradiation de la lumière, l'eau déposée sur ce verre traité forme un angle de contact proche de 0°. Elle se répartit de manière homogène sur la vitre, lave le verre sans laisser de trace comme sur un verre ordinaire.

Dans l'industrie cosmétique, l'incorporation de NPs de TiO₂ dans les crèmes solaires (sous l'appellation C177891) permet une protection contre les UV (INRS, 2007). Sous forme nanométrique, le TiO₂ devient transparent, ce qui évite les traces blanches inesthétiques sur la peau (TDMAb, 2018). Dans ce cas, les propriétés photocatalytiques du TiO₂ ne sont pas recherchées et sont plutôt à éviter dans ces produits car générant des espèces réactives de l'oxygène (ERO) qui peuvent léser l'ADN mais également endommager d'autres molécules biologiques telles que les lipides insaturés, les protéines, et conduire à des phénomènes de cytotoxicité, d'apoptose et de nécrose. Afin de limiter la production d'ERO, les NPs de TiO₂ utilisées dans les produits cosmétiques sont généralement enrobées par des substances organiques ou inorganiques. Par exemple, un enrobage de particules de TiO₂ composé de dioxyde de silicium et d'alumine (3,5 % en masse) peut réduire l'activité photocatalytique de 99 %. Une autre technique utilisée pour réduire la formation d'ERO consiste en l'incorporation de métaux tels que le manganèse, le vanadium, le chrome ou le fer. Cette technique est appelée « dopage ».

Compte tenu des propriétés du rutile et de l'anatase, on ne retrouve généralement dans les produits cosmétiques que la forme rutile ou un mélange anatase/rutile pour réduire la production d'ERO (AFSSAPS, 2011).

En 2007, l'INRS a indiqué que l'ensemble des groupes cosmétiques français propose et formule des crèmes à base de nanoparticules de TiO₂ (INRS, 2007). Dans un second document paru en 2012, l'INRS estimait la consommation française en NPs de TiO₂ pour la cosmétique à 50 tonnes par an en 2008 (INRS, 2012).

Une application en fort développement joue sur les propriétés photocatalytiques du matériau pour éliminer les odeurs ou épurer l'air par destruction des composés organo-volatiles (COV). Dans ce cas, le TiO₂ est activé par l'action d'un rayonnement UV artificiel et produit les radicaux qui vont décomposer les éléments organiques en sous-produits : H₂O, CO₂ ou autres produits inodores. Les tonnages produits en France, destinés à cette application étaient estimés inférieurs à la dizaine de tonnes selon l'INRS en 2007.

Les propriétés photocatalytiques du TiO₂ peuvent également être utilisées pour la purification de l'eau de surface. Les procédés développés par différentes structures (universités, grande entreprises ou start-ups) semblent assez récents. D'après les données disponibles, l'utilisation du TiO₂ permettrait la dégradation de tout ou partie des substances organiques et biologiques (COV dissous, microorganismes pathogènes) ou d'autres molécules complexes (dérivés du pétrole, pesticides, résidus pharmaceutiques) et même la réduction de certains éléments traces métalliques comme le chrome VI. L'abattement des concentrations en arsenic, mercure et sélénium est également mentionné (Panasonic, 2015). Cependant si ces procédés visent à abaisser le taux de certaines molécules toxiques, ils pourraient également produire des réactions secondaires conduisant à la formation de produits dits secondaires plus toxiques et néfastes pour l'homme et l'environnement que les composés initiaux. Il est donc important de bien évaluer l'ensemble du cycle de ces traitements avant leur utilisation.

En plus de ces domaines d'utilisation, le TiO₂ est également retrouvé dans l'agroalimentaire sous le nom de E171 comme un additif alimentaire utilisé en tant que colorant. Les données de la littérature indiquent une grande variabilité concernant la proportion des phases cristallines et la distribution en taille des différents lots de E171 présents dans le commerce. Toutefois, l'ANSES indique dans son avis de 2017 (ANSES, 2017) que le E171 est principalement composé de TiO₂ anatase, en s'appuyant sur l'étude de Bettini et al. (Bettini et al., 2017). Bien qu'*a priori* minoritaire, la forme cristalline rutile a également été autorisée comme additif alimentaire par la commission européenne en 2006 suite à l'autorisation de la forme anatase (UE, 2006). Bien que la fraction nanoparticulaire de TiO₂ n'ait pas d'intérêt particulier dans l'alimentation, le E171 se présente sous la forme d'un mélange de particules de TiO₂ à l'état dispersé, agrégé ou aggloméré dont la taille varie de quelques dizaines à plusieurs centaines de nanomètres.

Le règlement 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires (dit INCO) prévoit l'étiquetage des nanomatériaux utilisés comme ingrédients. Ce règlement définit le nanomatériau manufacturé comme un *"matériau produit intentionnellement présentant une ou plusieurs dimensions de l'ordre de 100 nm ou moins, ou composé de parties fonctionnelles distinctes, soit internes, soit à la surface, dont beaucoup ont une ou plusieurs dimensions de l'ordre de 100 nm ou moins, y compris des structures, des agglomérats ou des agrégats qui peuvent avoir une taille supérieure à 100 nm mais qui conservent des propriétés typiques de la nano échelle"*. La présence de nanomatériaux est soumise à une obligation de marquage pour les produits cosmétiques, les produits biocides et les denrées alimentaires. Cette obligation est entrée en application le 13 décembre 2014 pour les denrées alimentaires. Son article 18, alinéa 3, prévoit que *"tous les ingrédients qui se présentent sous forme de nanomatériaux manufacturés sont indiqués clairement dans la liste des ingrédients. Le nom de l'ingrédient est suivi du mot "nano" entre crochets"*. Dès lors que l'ingrédient alimentaire présente une forme nano, l'étiquetage, tel que défini à l'article 18 alinéa 3, est obligatoire (UE, DGCCRF). Il n'existe donc de notion de seuil comme pour la réglementation de biocides.

D'après l'ANSES, le E171 serait susceptible de contenir jusqu'à 3,2 % de NPs par unité de poids ou entre 0 et 39% en nombre de particules (ANSES, 2014).

III.3 Production / Economie du TiO₂

Le marché européen du TiO₂ est estimé à environ 3 milliards d'euros, en progression de l'ordre de 3 % par an, et comprend 8 150 travailleurs potentiellement exposés (TDMaA, 2018). D'après les informations collectées, ce nombre considère uniquement les travailleurs présents sur les sites de production (les travailleurs impliqués dans l'utilisation du TiO₂ ne sont pas comptabilisés).

Le marché mondial du TiO₂ représente environ 10 milliards d'euros. Ces montants ne considèrent pas les produits secondaires dans lesquels le TiO₂ est présent (TDMaA, 2018).

Dans l'Espace économique européen, le dioxyde de titane est fabriqué dans 18 usines :



Figure 6 – Sites de production de TiO₂ recensés en Europe (source : TDMaC)

L'Association des producteurs de TiO₂ Européens propose une comparaison des productions de TiO₂ par pays en Europe (Tableau 2). A partir de cette information ainsi que la connaissance de la production de TiO₂ dans certains pays d'Europe disponible sur le site de l'USGS (United States Geological Survey), il est possible d'estimer la production annuelle en Europe entre 1,2 et 1,6 millions de tonnes de TiO₂, pour une production mondiale estimée quant à elle à 5 millions de tonnes en 2014 (INRS, 2017).

Pays	Part (%) (source : TDMAa)	Production annuelle (t) (Source : USGS - 2017)
Allemagne	32 %	456 000
Royaume-Uni	21 %	300 000
République Tchèque, Pologne, Slovaquie	10 %	n.d.
Finlande	9 %	130 000
Belgique	7 %	87 000
Italie	6 %	80 000
Pays-Bas	6 %	n.d.
Espagne	5 %	n.d.
France	2 %	33 000
Norvège	2 %	n.d.
TOTAL	100 %	1,2- 1,6.10⁶

Tableau 2 – Production de TiO₂ en Europe par pays ou groupe de pays (sources : TDMAa, USGS, 2017)

Globalement, 98% de la masse totale de TiO₂ produite est sous forme pigmentaire et 2 % sous forme de NPs de TiO₂ (TDMA_d, 2018).

Lorsque le TiO₂ est produit sous forme pigmentaire, l'objectif de taille de particule à atteindre est situé vers 200-300 nm, toutefois, le TDMA indique qu'une fraction de TiO₂ peut être considérée comme des NPs de TiO₂. L'association de producteurs de TiO₂ ne donne pas d'ordre de grandeur de la part de NPs dans le TiO₂ pigmentaire dans la mesure où des écarts significatifs peuvent être observés selon la technique de mesure et la préparation des échantillons. L'association précise toutefois qu'en nombre, le seuil des 50 % définit par la commission européenne à partir duquel une substance peut être définie comme nano, n'est pas atteint pour ce produit, sachant que cette proportion peut varier selon les lots de production.

Parallèlement au TiO₂ pigmentaire, les données disponibles ne permettent pas de préciser la part de TiO₂ produite volontairement sous forme nanométrique en fonction du site de production, toutefois, cette part est *a priori* très variable d'un site à un autre. Selon TDMA, 2 % de la production européenne en TiO₂ est sous forme de NPs. En France, des éléments d'information sont toutefois accessibles par les personnes habilitées *via* la base de données R-Nano de l'ANSES. Le public n'a pas accès aux informations substances par substances, mais à une synthèse générale mise à jour chaque année (cf. § III.4.2.).

L'INRS a publié en 2011 une enquête sur l'utilisation industrielle des nano-objets en France (INRS, 2011). D'après cette enquête réalisée dans six secteurs industriels de la chimie et de la plasturgie, l'INRS a identifié un site producteur de NPs de TiO₂ en France, ce qui est cohérent avec l'état actuel. Parmi les secteurs industriels sollicités, 22 établissements utilisaient des NPs de TiO₂. Cette enquête, portant sur d'autres nano-objets que le TiO₂, a permis de valider un questionnaire auto-administré

avant de l'étendre à une enquête généralisée à l'industrie. De cette enquête, il en ressort que contrairement aux producteurs, les utilisateurs rencontrent des difficultés pour qualifier le caractère des produits qu'ils mettent en œuvre en tant que nanomatériaux. L'INRS indique que ces difficultés sont principalement dues à une absence d'information mises à leur disposition par les producteurs ou les importateurs et distributeurs.

Enquête de filières

Honnert et al. (Honnert et al, 2013) a réalisé une enquête professionnelle de 5 filières industrielles spécialisées dans la production d'encre, de peinture, de plastique et de nanomatériaux. Les objectifs étaient (1) d'estimer le nombre d'établissements utilisant ou produisant des nanoparticules, (2) d'estimer le nombre de travailleurs concernés des ces activités, (3) de déterminer une liste exhaustive de nanomatériaux produits ou manipulés dans ces industries et (4) d'identifier les mesures préventives utilisées. Parmi les nanomatériaux listés par les auteurs figuraient des producteurs et des utilisateurs de TiO₂. En 2009, le TiO₂ faisait partie des nanomatériaux les plus produits et utilisés dans les 5 filières industrielles. Pour cette substance en particulier, 44 entreprises utilisatrices avaient été identifiées. Ces entreprises représentaient, en 2009, 1003 travailleurs potentiellement exposés. D'après les résultats obtenus qui portaient sur environ la moitié des établissements démarchés, les nanomatériaux apparaissaient la plupart du temps produits en grande quantité par un faible nombre d'établissements mais utilisés en faibles quantités par un grand nombre d'établissements difficiles à identifier à l'heure actuelle en raison du manque de données accessibles.

III.4 Déclaration annuelle des substances à l'état nanoparticulaire

III.4.1 La réglementation française - Dispositif R-Nano

En France, la loi n°2010-788 du 12 juillet 2010 portant engagement national pour l'environnement, a fixé comme objectif dans son article 185 d'obtenir :

- une meilleure connaissance des nanomatériaux, à savoir leur identité, les quantités manipulées, et les différents usages et domaines d'application ;
- leur traçabilité : depuis le fabricant ou l'importateur jusqu'au distributeur auprès du dernier utilisateur professionnel ;
- le rassemblement de connaissances sur les nanomatériaux en vue de l'évaluation des risques et de l'information du public.

Ainsi, les articles L. 523-1 et L. 523-2 du code de l'environnement, prévoient que les **substances à l'état nanoparticulaire** font l'objet d'une déclaration annuelle et que les entités concernées transmettent, sur demande, des informations complémentaires relatives aux dangers et aux expositions auxquelles ces substances sont susceptibles de conduire :

« Les personnes qui fabriquent, importent ou distribuent des substances à l'état nanoparticulaire, [.....] déclarent périodiquement à l'autorité administrative, dans un objectif de traçabilité et d'information du public, l'identité, les quantités et les usages de ces substances, ainsi que l'identité des utilisateurs professionnels à qui elles les ont cédées à titre onéreux ou gratuit. Les informations relatives à l'identité et aux usages des substances ainsi déclarées sont mises à disposition du public dans les conditions fixées par l'article L. 521-7. »

« Les personnes qui fabriquent, importent ou utilisent des substances mentionnées à l'article L. 523-1 transmettent, à la demande de l'autorité administrative, toutes les informations disponibles relatives aux dangers de ces substances et aux expositions auxquelles elles sont susceptibles de conduire, ou utiles à l'évaluation des risques sur la santé et l'environnement. Ces informations sont mises à la disposition du public dans les conditions fixées à l'article L. 521-7. ».

L'article L 523-1 du Code de l'environnement prévoit également qu'une partie des informations déclarées soient rendues publiques. Le décret n°2012-232 du 17 février 2012 relatif à la déclaration annuelle des substances à l'état nanoparticulaire précise le champ de la déclaration :

- la nature des déclarants concernés ;
- la définition retenue de la substance à l'état nanoparticulaire (qui repose sur la recommandation de la commission européenne) ;
- le seuil de la déclaration, fixé à 100 grammes ;
- la possibilité d'effectuer des demandes de confidentialité.

L'arrêté du 6 août 2012 relatif au contenu et aux conditions de présentation de la déclaration annuelle des substances à l'état nanoparticulaire précise les informations à déclarer :

- l'identité du déclarant ;
- l'identité de la substance à l'état nanoparticulaire ;
- la quantité de la substance à l'état nanoparticulaire produite, distribuée ou importée au cours de l'année relative à la déclaration ;
- les usages de la substance à l'état nanoparticulaire ;
- l'identité des utilisateurs professionnels à qui le déclarant a cédé la substance à l'état nanoparticulaire.

Il décrit également les conditions de la déclaration, les modalités de transmission de la déclaration et précise les modalités de traitement des données confidentielles. Parmi ces informations, cet arrêté précise que la proportion minimale, mentionnée à l'article R. 523-12 du code de l'environnement, des particules présentant une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100 nm est fixée à 50 % de la distribution des tailles en nombre. Par voie de conséquence, la base de données R-nano ne considère pas les nanoparticules contenues dans un mélange dans lequel elles sont minoritaires en nombre. Cette précision exclut de fait la déclaration du E171 dans le domaine agroalimentaire, et ce, bien que la proportion en NPs du TiO₂ puisse atteindre 39% en nombre

(ANSES, 2017) ! Ce manque de déclaration est très regrettable car il exclut la connaissance et le suivi d'une part importante de NPs de TiO₂ manipulée et utilisée dans l'industrie agroalimentaire. Dans les textes d'application (décret n°2012-232 du 17 février 2012), l'ANSES a été désignée comme gestionnaire des déclarations et des données qu'elles contiennent.

Il est à noter que certaines réglementations européennes sectorielles ont déjà pris la mesure de cette problématique avec des dispositions spécifiques pour les nanomatériaux, par exemple en matière d'étiquetage. Ainsi, le Danemark et la Belgique ont mis en place des systèmes de déclaration à l'image de R-nano pour la France, ou sont sur le point de le faire (cas de la Suède). A noter que d'après le rapport de 2017 de la Direction générale de la prévention des risques, ces bases de données excluraient de nombreux produits ou domaines d'application.

III.4.2 Exploitation R-nano

Dans le rapport de 2017 relatif aux déclarations effectuées avant le 31 mai 2017, 10 308 déclarations ont été reçues et traitées. Il s'agit principalement d'entités françaises (94%) puis d'entités européennes (5%). Ce rapport permet de se rendre compte des grandes tendances de fabrication, de manipulation et d'usage des nanoparticules. Toutefois, son exploitation est limitée dans la mesure où des éléments d'informations sont présentés pour l'ensemble des substances à l'état nanoparticulaire, ce qui peut occulter des spécificités liées à certaines substances comme le TiO₂ (cf. Tableau 3 à Tableau 5).

Les éléments suivants présentent de l'information générique pour l'ensemble des nanoparticules déclarées dans R-nano pour les 9 697 déclarants français (94% des déclarations dans R-nano) qui représentent 1 391 entités françaises.

Qualités des déclarants

Comme indiqué dans le Tableau suivant, le nombre d'entités productrices, importatrices et distributrices ainsi que le nombre de déclarations qu'elles réalisent est relativement stable entre 2014 et 2017. Comme les années précédentes, la majorité des acteurs déclarants sont des distributeurs ou des utilisateurs de substances. La part des importateurs arrive en troisième position, juste avant celle des producteurs⁴.

⁴ Le nombre total de déclarants du tableau 3 est supérieur au nombre de déclarants pour 2017, le déclarant ayant la possibilité de sélectionner plusieurs qualités.

Qualité	2014		2015		2016		2017	
	Nombre d'entités	% de déclarations						
Producteurs/ Fabricants	54	1,70 %	51	0,99 %	58	1,05 %	59	1,64 %
Importateurs	209	10,20 %	195	6,20 %	213	8,04 %	210	10,1 %
Distributeurs	962	74,70 %	1 033	81,80 %	1 022	78,7 %	1 260	92,67 %
Utilisateurs et distributeurs	410	17,80 %	397	13 %	379	13,64 %	379	20,47 %
Reconditionneurs et distributeurs	31	0,52 %	25	0,31 %	28	0,47 %	36	0,78 %
Autres	34		29	0,80 %				

Tableau 3 – Qualité des déclarants (source : R-Nano, 2017)

Taille de la chaîne d'approvisionnement

L'import des données par numéro de déclaration du fournisseur peut donner des premières informations sur la longueur des chaînes d'approvisionnement et de distribution des substances à l'état nanoparticulaire sur le territoire français (Tableau 4). Cependant, cette fonctionnalité n'étant pas obligatoire mais disponible pour aider le déclarant sur le territoire français à compléter sa déclaration, cette vision ne peut être exhaustive et strictement fidèle à ce qui se passe sur le terrain (on peut supposer que cette approche sous-estime la longueur des chaînes d'approvisionnement).

Niveau d'import des données	Nombre de déclarations	Pourcentage
0	782	8,1
1	1 269	13,1
2	1 586	16,4
3	2 069	21,3
4	2 235	23
5	1 273	13,1
6	409	4,2
7	69	0,7
8	5	0,1
Total général	9 697	100

Tableau 4 – Taille de la chaîne d'approvisionnement (source : R-Nano, 2017)

Certaines chaînes d'approvisionnement peuvent être biaisées du fait de la transmission d'information par un autre moyen que le système d'import de données mis à disposition dans l'application de déclaration ; en effet, un fournisseur peut choisir de transmettre à son client les données sur l'identité des substances, en les mettant directement à sa disposition, sans passer par la fonctionnalité d'import de R-nano. De même, R-nano précise dans son rapport annuel de 2017 que

l'export de substances à l'état nanoparticulaire en dehors du territoire national puis leur retour sur le territoire français, après être passées par différents acteurs à l'étranger non soumis à déclaration, peut biaiser les chaînes d'approvisionnement reconstituées à partir des chaînes d'import de données.

De manière générale, le champ d'application de R-Nano se limite à la prise en compte des producteurs/importateurs et des distributeurs. Les niveaux d'import des données correspondent donc à une succession de transferts entre le producteur ou importateur initial et les différents distributeurs (distributeur simple ou distributeur reconditionneur ou distributeur transformateur). La chaîne d'approvisionnement s'arrête au niveau des intégrateurs ou producteurs de produits finis.

Quantités déclarées

Des intervalles de poids/quantités/masses des substances à l'état nanoparticulaire ont été exploités en distinguant la qualité des déclarants afin de se rendre compte des masses produites ou manipulées par les entreprises.

Concernant les quantités de nanomatériaux produites ou importées (12% de l'ensemble des déclarations françaises - Tableau 3), le Tableau suivant présente les pourcentages de nombre de déclarations en fonction des intervalles de quantités concernées.

D'après ce Tableau, 62 % des déclarations indiquent des quantités produites ou importées inférieures à 1 tonne. Près de 60 % des quantités distribuées se trouvent dans la fourchette de 10 kg à 1 t, et près de 70 % des quantités distribuées se trouvent dans la fourchette 1 kg à 10 t.

Intervalle de quantité	Pourcentage 2014	Pourcentage 2015	Pourcentage 2016	Pourcentage 2017
> 1 000 t	2	2,5	2,3	2,1
100 - 1 000 t	3,4	4,8	4,3	5,3
10 - 100 t	9,1	9,6	10,2	9,8
1 - 10 t	20,2	19,5	18,5	20,6
100 kg - 1 t	24	17,7	23,6	21,3
10 - 100 kg	15,5	19,8	16,9	16,9
1 - 10 kg	12,3	16,6	17	10,7
0,1 – 1 kg	13,5	7,9	11,6	10,6
< 100 g	NR	1,7	1,6	2,6

Non concerné par REACH

Tableau 5 – Pourcentage de déclarations et quantités déclarées en nanomatériaux produits ou importés (source : R-Nano, 2017)

Concernant les quantités de substances à l'état nanoparticulaire distribués et/ou distribués après utilisation et/ou distribués après reconditionnement, lesquels représentent environ 93 % partie des déclarations en France, près de 82 % des quantités distribuées se trouvent dans la fourchette 1 kg à 10 t et 50 % des quantités distribuées se trouvent dans la fourchette de 10 kg à 1 t. (cf. Tableau 6).

Dans la mesure où seules 40 % des déclarations réalisées par des distributeurs renseignent des quantités, et considérant l'augmentation importante des déclarations entre 2013 et 2014⁵ et la baisse du volume de nanomatériaux recensée à la même période⁶, ces résultats sont à considérer avec recul. Les justifications de ce manque d'information fournies par les déclarants sont les suivantes par ordre d'occurrence :

- « substance/mélange/article importé(e) : information non communiquée par le fournisseur ;
- « le fournisseur n'a pas transmis son n° de déclaration et information non connue par le déclarant » ;
- « résultats en attente » ;
- aucune justification.

Intervalle de quantité	Pourcentage de déclaration 2015	Pourcentage de déclaration 2016	Pourcentage de déclaration 2017
> 1 000 t	0,7	0,5	0,7
100 - 1 000 t	2,0	2,0	2,7
10 – 100 t	6,7	7,4	7,4
1 - 10 t	17,4	19,4	18,4
100 kg – 1 t	28,1	27,1	26,5
10 - 100 kg	26,7	23,3	23,7
1 - 10 kg	11,5	12,8	12,7
0,1 – 1 kg	6,2	6,4	6,6
< 100 g	0,7	1,2	0,7

Tableau 6 - Pourcentage de déclaration et quantité déclarées des substances à l'état nanoparticulaire distribuées et/ou distribuées après utilisation et/ou distribués après reconditionnement (source : R-Nano, 2017)

Lorsqu'elles sont comparées pour l'année 2017, les quantités des substances à l'état nanoparticulaire déclarées par les producteurs et importateurs apparaissent globalement plus importantes que les quantités déclarées par les distributeurs (Figure 7).

⁵ Entre 2013 et 2014, le nombre de déclarations est passé de 3 409 à 10 417

⁶ Entre 2013 et 2014, le volume de nanomatériaux déclaré est passé de 500 000 à 400 000 tonnes

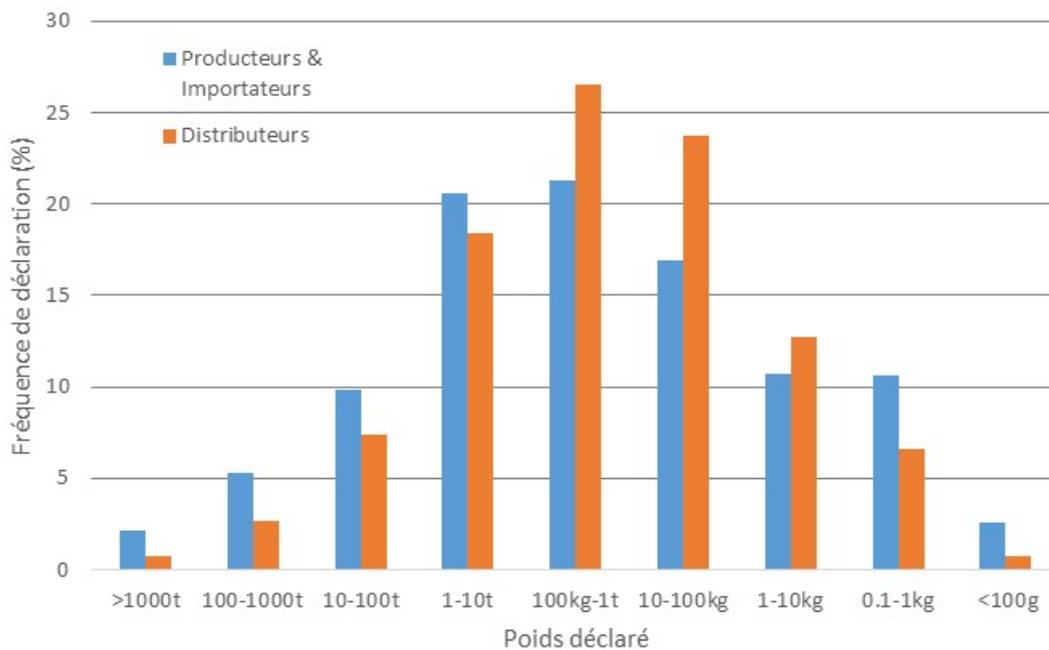


Figure 7 – Comparaison entre les quantités des substances à l'état nanoparticulaire déclarées par les producteurs et importateurs et les distributeurs pour 2017 (source : R-Nano, 2017)

Bien que les données présentées dans le rapport R-nano ne distinguent pas les différents types de substances à l'état nanoparticulaire, il présente les catégories de substances produites et/ou importées en quantités supérieures à 100 t en France en 2017. D'après ces données, les NPs de TiO₂ font partie des 4 types de nanomatériaux les plus produits/importés (bande de tonnage supérieure à 10 000 tonnes). Les autres substances à l'état nanoparticulaire les plus importants sont le noir de carbone, le dioxyde de silicium et le carbonate de calcium.

Domaines d'utilisation

Le rapport R-nano présente les domaines d'utilisation des substances à l'état nanoparticulaire déclarés. En l'absence d'information spécifique par type de nanomatériaux et en raison de leur spécificité d'utilisation propre à certains domaines, l'exploitation de ces données agrégées pour les associer aux caractéristiques des NPs de TiO₂ n'a pas été jugée pertinente dans le cadre de ce travail.

Sous réserve de la représentativité de l'ensemble des nanomatériaux au TiO₂, le rapport R-Nano permet d'indiquer qu'après les producteurs et importateurs, les NPs de TiO₂ sont susceptibles d'être manipulées par un grand nombre de distributeurs, ce qui semble cohérent avec les résultats de l'étude de Honnert et al. (Honnert et al., 2007) réalisée dans 5 industries en France. De nombreux travailleurs sont donc potentiellement en contact avec ces substances.

III.5 Accidents liés à la production/utilisation/transport de TiO₂

Une revue de la littérature relative à la prise en compte des accidents majeurs impliquant des nanomatériaux dans la réglementation a été proposée par Nowack (Nowack et al., 2014). Dans cette revue, les auteurs s'appuient sur la base de données ZEMA (Zentrale Melde- und Auswertestelle für Störfälle und Störungen in verfahrenstechnischen Anlagen) pour répertorier les lieux d'accident les plus fréquents (non spécifique aux NPs). D'après ces informations, sur 25 accidents recensés dans le ZEMA de 2008, 11 s'étaient produits pendant la production, 4 pendant la manipulation, 3 pendant le transport et 2 pendant la maintenance.

Des critères de classement des accidents impliquant des NPs sont présentés, afin notamment de permettre de les considérer comme majeurs ou pas. Ces critères considèrent notamment la forme des NPs, la présence de substances explosives, la concentration dans l'eau de surface à côté de l'accident.

Les auteurs indiquent que pour inclure les NPs manufacturées dans la réglementation associée aux accidents majeurs, différentes options impliquant des classifications sont possibles. Ils indiquent qu'un pas important sera franchi lorsque les FDS incluront les informations, les caractéristiques et la taille des particules. En effet, ces informations correspondent aux informations de base transmises par les producteurs à leurs clients et aux autorités. Les auteurs recommandent également un suivi régulier de la production et des utilisations pour les NPs manufacturées en grandes quantités car ces substances sont celles susceptibles d'avoir les plus grandes implications pour les réglementations sur les accidents majeurs.

III.5.1 Base de données sur les accidents

Quelques accidents liés à la production, à l'utilisation ou au transport de TiO₂ ont été répertoriés en France et à l'étranger sur différents sites Internet. La base ARIA⁷ (Analyse, Recherche et Information sur les Accidents) répertorie tous les incidents ou accidents qui ont, ou auraient, pu porter atteinte à la santé ou la sécurité publique ou à l'environnement. Cette base recense plus de 46 000 accidents ou incidents survenus en France ou à l'étranger depuis 1992, et recense environ 1200 nouveaux événements par an. Les différents accidents, énumérés ci-après concernent le TiO₂, toutefois, il semble important d'indiquer que la granulométrie n'est pas précisée.

- En 2000 à Cernay (68), un camion provenant d'une usine chimique a perdu 7 t de dioxyde de titane en poudre contenu dans des sacs (<https://www.aria.developpement-durable.gouv.fr/accident/17537/>)
- En 2000 à Anould (88) (<https://www.aria.developpement-durable.gouv.fr/accident/11992/>) et en 1996 à Arches (88) (<https://www.aria.developpement-durable.gouv.fr/accident/8450/>), dans des usines de fabrication de papier et carton, déversements aqueux contenant du dioxyde de titane, dans des cours d'eau. Une coloration blanchâtre est visible à la surface des cours d'eau.
- En 2005 au Havre (76), dans une usine de fabrication de colorants et de pigment, déversement d'une solution acide d'oxyde de titane dans un cours d'eau et 2 personnes

⁷ <https://www.aria.developpement-durable.gouv.fr/>

blessées lors de la phase de nettoyage (<https://www.aria.developpement-durable.gouv.fr/accident/31016/>)

- En 2011 à Thann (68), renversement de sacs d'oxyde de titane sur la chaussée (<https://www.lalsace.fr/actualite/2011/10/10/vieux-thann-des-sacs-d-oxyde-de-titane-tombent-d-un-camion-sur-la-rn66?image=BF3784C4-EA42-482A-B896-F2A1343C6C97>)
- En 2015, accident industriel dans une usine d'Allemagne produisant du TiO₂ (Huntsman)
- En 2016 à Thann (68), dans le bâtiment de stockage d'une usine de fabrication de colorants et de pigment, au contact de l'humidité de l'air, une fuite de TiCl₄ entraîne la formation d'une fumée blanche opaque composée d'acide chlorhydrique (HCl) et de dioxyde de titane (TiO₂) (<https://www.aria.developpement-durable.gouv.fr/accident/48876/>)
- En 2016, accident technologique dans une usine de Slovénie produisant du TiO₂ (Cinkarna)
- En 2017, feu dans une usine de Finlande produisant du TiO₂ (Huntsman)

III.5.2 Accidentologie en France

Comme indiqué dans la base de données ARIA, 5 accidents impliquant du TiO₂ ont été recensés en France. Ces accidents concernent la manipulation (2), le stockage (1) et le transport (2) de TiO₂. Dans le cas particulier d'un accident de manipulation, le TiO₂ correspond à un produit de réaction secondaire du TiCl₄ avec l'environnement.

Un seul accident impliquant des NPs de TiO₂ en dehors du site de production est explicitement recensé dans la littérature consultée. Cet accident s'est déroulé en 2011 en Alsace. Peu d'information sont disponibles sur la prise en charge des NPs déversées sur les voies. Il semble toutefois que contrairement au cas reporté en Allemagne (cf. « Informations relatives aux accidents à l'étranger »), les pompiers ne sont pas intervenus. Le personnel de l'entretien des voies départementales s'est chargé du nettoyage de la route. Les systèmes de protection utilisés par ces personnes ne sont pas précisés.



Photo prise de l'incident de déversement de NPs de TiO₂ en Alsace en 2011 (Nowack et al., 2014)

En parallèle de cette recherche, le SDIS 68 a été contacté afin d'identifier les caractéristiques d'intervention sur des sites potentiellement concernés par un accident faisant intervenir les NPs en

général et des NPs de TiO₂ en particulier en France. Les réponses aux questions posées sont présentées dans l'annexe 1. En synthèse, le SDIS indique disposer de très peu d'informations quant au risque potentiel lié à l'exposition au dioxyde de titane. Il n'existe pas de procédure d'intervention spécifique en cas d'accident faisant intervenir les NPs de TiO₂ mais des consignes en cas d'accident liés à des substances chimiques ou biologiques. En cas d'intervention des pompiers pour un accident impliquant du TiO₂ sans incendie, ils s'équipent de tenues dites NRBC (risques nucléaires, radiologiques, biologiques et chimiques) de type 3, étanches aux poussières et aérosols. Elles peuvent être portées soit avec un masque à cartouche de type A2B2E2K2P3, soit avec un appareil respiratoire isolant (ARI). Si nécessaire, des tenues de type 1 appelées scaphandres sont utilisées. En cas d'incendie impliquant des NPs, des tenues de feu et un ARI sont portées. Il existe des protocoles pour la décontamination des victimes exposées aux NPs. Enfin, le SDIS 68 indique ne pas disposer d'éléments concernant des protocoles d'intervention dans les pays européens.

III.5.3 Informations relatives aux accidents à l'étranger

Suisse

Dans un rapport paru en 2013, l'office fédéral de l'environnement suisse indiquait que les accidents faisant intervenir des nanomatériaux devaient être appréhendés avec attention, toutefois, dans la mesure où il n'existe pas en Suisse de sites industriels en fabriquant, le document indique que le risque est limité, y compris lors d'accidents de la route car les quantités concernées devraient être limitées. Les auteurs précisent toutefois qu'ils n'ont pas d'information sur les quantités de nanomatériaux transportées à travers la Suisse dans la mesure où il n'y a pas d'obligation de déclaration spécifique nécessaire. Ils indiquent aussi que selon les informations reçues de diverses entreprises, ces substances sont étiquetées comme des marchandises dangereuses pour des raisons de sécurité et transportés dans des conteneurs du niveau de sécurité le plus élevé (BAFU, 2013).

Allemagne

A titre d'illustration, le document suisse précédent mentionne un accident survenu en 2008 en Allemagne. Le renversement d'un chargement de particules d'oxyde de zinc avait mobilisé les pompiers équipés de système de protection des voies respiratoires et nécessité la fermeture de l'autoroute pendant plusieurs heures. Une entreprise spécialisée avec été appelée en renfort (BAFU, 2013).



Photo prise de l'incident de déversement de NPs de ZnO en Allemagne (2008)

Le document Suisse indique que les événements accidentels en Allemagne sont renseignés régulièrement dans la base de données intitulée ZEMA. En 2008, année au cours de laquelle a eu lieu le renversement d'oxyde de zinc, le document suisse indique que le ZEMA ne recensait aucun accident faisant intervenir des nanomatériaux. Une recherche effectuée sur le site du ministère allemand de l'environnement n'a pas permis d'identifier des incidents/accidents recensés en Allemagne faisant intervenir des nanomatériaux, y compris dans les bases de données ZEMA disponibles entre 2008 et 2014 (<https://www.umweltbundesamt.de/>)

Bibliographie associée aux chapitres I, II, III

Afssaps 2011 : Rapport relatif aux nanomatériaux dans les produits cosmétiques - Saisine 2008BCT0001, Etat des connaissances relatif aux nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc dans les produits cosmétiques en termes de pénétration cutanée, de génotoxicité et de cancérogenèse, Rapport adopté par la Commission de cosmétologie du 15 mars 2011. Disponible sous <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Nanoparticules-de-dioxyde-de-titane-et-d-oxyde-de-zinc-dans-les-produits-cosmetiques-Etat-des-connaissances-sur-la-penetration-cutanee-genotoxicite-et-cancerogenese-Point-d-information>

Anses 2014 : Évaluation des risques liés aux nanomatériaux Enjeux et mise à jour des connaissances, Rapport d'expertise collective, 2014, 196 p (<https://www.anses.fr/fr/system/files/AP2012sa0273Ra.pdf>)

ANSES 2017 : AVIS de l'ANSES du 4 avril 2017, relatif à une demande d'avis relatif à l'exposition alimentaire aux nanoparticules de dioxyde de titane, Saisine n° 2017 -SA-0020, 2017 <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2017SA0020.pdf> (consulté en janvier 2018)

ANSES, 2012 : Ministry of Ecology, Sustainable Development, Transportation, and Housing. Decree no. 2012-232 of 17 February 2012 on the annual declaration on substances at nanoscale in application of article R. 523-4 of the Environment code, Off. J. Fr. Repub. (19 February 2012), <https://www.r-nano.fr/?locale=fr> (consulté en mars 2018)

USGS, <https://minerals.usgs.gov/minerals/pubs/commodity/titanium/mcs-2017-titan.pdf> (consulté en janvier 2018)

Bettini et al., (2017) : Food-grade TiO₂ impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon, S. Bettini, E. Boutet-Robinet, C. Cartier, C. Coméra, E. Gaultier, J. Dupuy, N. Naud, S. Taché, P. Grysan, S. Reguer, N. Thieriet, M. Réfrégiers, D. Thiaudière, J.-P. Cravedi, M. Carrière, J.-N. Audinot, F. H. Pierre, L. Guzylack-Piriou & E. Houdeau, Sci Rep. 2017, 7:40373.

Boverhof et al., 2015 : Comparative assessment of nanomaterial definitions and safety evaluation considerations, D. R. Boverhof, C. M. Bramante, J. H. Butala, S. F. Clancy, M. Lafranconi, J. West, S. C. Gordon, Regulatory Toxicology and Pharmacology, 73 (2015) 137 - 150

Bundesamt für Umwelt (BAFU), 2013 : Schweizerische Eidgenossenschaft, Human- und Ökotoxizität synthetischer Nanomaterialien - Erste Erkenntnisse für die Störfallvorsorge, 2013, 45 p, <http://www.bafu.admin.ch/uw-1301-d> (consulté en janvier 2018)

The Chemours Company, 2015 : DeLisle Site Visit, September 2015, présentation disponible à l'adresse suivante : https://s2.q4cdn.com/107142371/files/doc_presentations/2015/Delisle-Site-Visit.pdf (consulté en janvier 2018)

Direction générale de la prévention des risques Service des risques sanitaires liés à l'environnement, des déchets et des pollutions diffuses Novembre 2017, Éléments issus des déclarations des substances à l'état nanoparticulaire RAPPORT D'ETUDE 2017, 317 p. Disponible sous https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/sites/default/files/Rapport_R-nano_2017.pdf (consulté en janvier 2018)

DGCCRF, 2018 : Produits alimentaires : étiquetage obligatoire pour les nanomatériaux manufacturés <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/produits-alimentaires-etiquetage-obligatoire-pour-nanomateriaux-manufactures> (consulté en mars 2018)

UE, 2006 : Commission Directive 2006/33/EC of 20 March 2006

EC, 2009 : European Commission, Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products, Off. J. Eur. Union (EN), 52 (12 December 2009), pp. 59-209

EC, 2011a : European Commission. Commission Recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterials, Off. J. Eur. Union (EN), 54 (2011), pp. 38-40, 20 October 2011

EC, 2011b : European Commission. Regulation (EU) No 1169/2011 of the European Parliament and of the Council of 25 October 2011 on the provision of food information to consumers, amending Regulations (EC) No 1924/2006 and (EC) no 1925/2006 of the European Parliament and of the Council, and repealing Commission Directive 87/250/EEC, Council Directive 90/496/EEC, Commission Directive 1999/10/EC, Directive 2000/13/EC of the European Parliament of the the Council, Commission Directives 2002/67/EC and 2008/5/EC and Commission Regulation (EC) No 608/2004, Official J. Eur. Union (EN) (2011), pp. 18-63, 22 November 2011

EC, 2012 :European Commission, Regulation (EU) No 528/2012 of the European Parliament and of the Council of 22 May 2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products, Off. J. Eur. Union (EN) (27 June 2012), pp. 1-123

Honnert et al., 2013 : Manufactured nano-objects : An occupational survey in five industries in France, Ann. Occup. Hyg., doi:10.1093/annhyg/met058

INRS, 2007 : Production et utilisation industrielle de particules nanostructurées - Honnert B., Vincent R, Hygiène et Sécurité au Travail-Cahiers de notes documentaires, ND 2277, 4ème trimestre 2007

INRS, 2012 : Les nanomatériaux, Définition, risques toxicologiques, caractérisation de l'exposition professionnelle et mesure de prévention, 52 p.

INRS, 2012 : Utilisation du dioxyde de titane nanométrique – Cas particulier de la filière BTP, 6 p. Disponible sous <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=ND%202367>(consulté en janvier 2018)

INRS, 2013, Dioxyde de titane, Fiche toxicologique n°291, Généralités. Disponible sous www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_291

ISO - Organisation internationale de normalisation <http://cdb.iso.org> (consulté en janvier 2018)

JRC, 2010 : JRC Reference Reports. « Considerations on a Definition of Nanomaterial for Regulatory Purposes » (2010) disponible via le lien suivant:
https://ec.europa.eu/jrc/sites/jrcsh/files/jrc_reference_report_201007_nanomaterials.pdf

Nowack et al., 2014 : How to consider engineered nanomaterials in major accident regulations? B. Nowack, N. C Mueller, H. F. Krug, P. Wick , Environmental Sciences Europe 2014, 26:2, <http://www.enveurope.com/content/26/1/2> (consulté en janvier 2018)

Panasonic, documentation disponible sous :
<http://news.panasonic.com/global/stories/2014/30520.html> (consulté en janvier 2018)

Perruchon 2007 : L. Peruchon, Caractérisations des propriétés photocatalytiques des verres autonettoyants – corrélation entre paramètres physico-chimiques et activité photocatalytique, Université Claude Bernard - Lyon I, 2007, <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00453175/document> (consulté en janvier 2018)

Société Chimique de France (SCF), 2017 :

<http://www.societechimiquedefrance.fr/extras/Donnees/mine/tio2/textio2.htm> (consulté en janvier 2018)

TDMAa : <https://tdma.info/the-economic-impact-of-titanium-dioxide-in-europe/> (consulté en janvier 2018)

TDMAb : <https://tdma.info/fr/comment-fonctionne-votre-creme-solaire-anti-uv/> (consulté en janvier 2018)

TDMAc : <https://tdma.info/about-tdma/> (consulté en janvier 2018)

TDMA d : <https://tdma.info/what-is-titanium-dioxide/> (consulté en janvier 2018)

UE, Directive 2006/33/CE de la Commission du 20 mars 2006 modifiant la directive 95/45/CE en ce qui concerne le jaune orangé S (E 110) et le dioxyde de titane (E 171), <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32006L0033&from=EN> (consulté en mars 2018)

UE, Règlement (UE) n°1169/2011 du Parlement Européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires (dit INCO), <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:304:0018:0063:fr:PDF> (consulté en mars 2018)

IV. Les risques liés au TiO₂

IV.1 Exposition par les voies respiratoire, orale et cutanée, bio-distribution et toxicologie des nanoparticules de TiO₂

Ce sont les propriétés physico-chimiques des NPs de TiO₂, très intéressantes pour les applications industrielles, qui sont supposées être à l'origine des effets biologiques observés. Il est important de noter que les études toxicologiques ont été réalisées surtout chez l'animal (essentiellement le rongeur) ou sur des cultures cellulaires. Il n'existe que quelques études épidémiologiques chez l'homme en milieu de travail mais pour lesquelles la forme nanométrique n'a pas été spécifiquement prise en compte dans l'exposition.

Les études expérimentales, peu nombreuses il y dix ans, ont augmenté de manière très importante au cours des dernières années. La voie d'exposition par inhalation a d'abord été privilégiée, puis la voie cutanée et actuellement l'exposition orale.

Dans le cadre de cette saisine, nous résumerons ici les données récentes obtenues après exposition par la voie respiratoire car c'est la voie d'exposition la plus fréquente en milieu de travail et qui peut également survenir à proximité des sites de production et d'utilisation. Nous compléterons avec des données acquises sur l'exposition par voie cutanée pouvant se produire en milieu de travail et par voie digestive dans la mesure où après inhalation, une quantité indéterminée des nanoparticules de TiO₂ peuvent être dégluties.

IV.1.1 Exposition par inhalation et bio-distribution

L'évaluation de la déposition de NPs de TiO₂ inhalées chez l'homme s'est faite à partir de modélisation pour une exposition de 50 µg/m³ pour un individu de 70 kg. La taille des NPs est un facteur déterminant dans leur déposition et élimination : 90 % des NPs de 1 nm restent au niveau naso-pharyngé et sont soumises au mouvement brownien, les NPs entre 1 et 5 nm se répartissent dans l'ensemble des voies respiratoires et les NPs de 20 à 100 nm (et plus) vont jusqu'au niveau alvéolaire (Simko and Mattsson, 2010, Kuempel et al., 2006). Dans l'arbre trachéo-bronchique, elles peuvent être évacuées rapidement par le transport muco-ciliaire et être réabsorbées dans l'appareil digestif par la déglutition. Au niveau alvéolaire, elles sédimentent et sont phagocytées par les macrophages. En fonction de la dose et de la durée de l'exposition, ceci peut conduire à une accumulation et un mécanisme de surcharge pulmonaire. Il a été démontré chez le rat et *in vitro* que les macrophages alvéolaires phagocytent rapidement les NPs de TiO₂ qui, étant très faiblement solubles, s'accumulent et peuvent induire une réponse inflammatoire avec la sécrétion de cytokines médiatrices de l'inflammation (Sherbart et al., 2011, Geiser et al., 2008).

La question de la translocation des NPs de TiO₂ à travers la barrière alvéolo-capillaire s'est posée très rapidement et plusieurs études expérimentales ont pu la démontrer chez le rat. Dès 1992, chez le rat après 12 semaines d'inhalation de nanoparticules de TiO₂ de différentes tailles (12,21, 230 et 250 nm) l'équipe de G. Oberdörster démontrait que la rétention des nanoparticules dans l'interstitium pulmonaire dépendait de la taille des NPs, les plus petites pénétrant en plus grande quantité que les particules plus grosses (Ferin et al., 1992). Ce transfert a ensuite été étudié plus en

détail chez le rat, en particulier à travers les données récentes publiées par W. Kreyling et al. (Kreyling et al., 2017c). L'exposition de rates à des NPs de TiO₂ radio-marquées (⁴⁸V) d'environ 80nm a été réalisée par une seule instillation intratrachéale puis les NPs ont été suivies au cours du temps jusqu'à 28 jours. Une fraction de 30 à 50% des NPs se dépose dans les voies respiratoires d'où elles sont rapidement (24h) éliminées par la clairance mucociliaire. Elles peuvent être réabsorbées dans l'appareil digestif par déglutition. Une fraction d'environ 30% se dépose au niveau alvéolaire où elles sont phagocytées par les macrophages. La clairance macrophagique est beaucoup plus lente et une fraction de ces NPs (de l'ordre de 4%) passe la barrière alvéolo-capillaire. Elles se retrouvent ensuite distribuées dans les différents organes où elles s'accumulent, en particulier le foie, la rate et le squelette et persistent pendant au moins 28 jours. On les retrouve également dans l'épithélium bronchique. Cette étude confirme, outre le passage réel des nanoparticules à travers la barrière alvéolo-capillaire et une accumulation persistante dans différents organes, une relocalisation dans le poumon qui avait déjà été observée avec d'autres NPs. Un autre intérêt de ce travail est une comparaison avec les autres voies d'entrées des NPs de TiO₂ où il apparaît qu'elles peuvent également franchir la barrière intestinale et s'accumuler dans les mêmes organes (Kreyling et al., 2017b).

Une autre voie d'entrée suspectée concerne le passage par la voie olfactive. Un rétro-transport le long du nerf olfactif pourrait ainsi conduire à une accumulation dans le cerveau, en particulier l'hippocampe et provoquer des anomalies fonctionnelles (anatase 155 nm pendant 30 jours chez souris femelle CD-1(ICR), Wang et al., 2008). Cependant cette publication a été contestée étant donné la quantité très importante de TiO₂ instillée dans les fosses nasales de la souris, non représentative d'une exposition réaliste chez l'homme.

Transposition chez l'homme (Bello and Warheit, 2017) : ces expériences ont été réalisées chez le rongeur, tout particulièrement le rat dont le système respiratoire est différent de celui de l'homme. La transposition ne peut donc pas se faire exactement car la déposition des particules est sensiblement différente. Chez le singe et chez l'homme, une grande partie des particules déposées au niveau alvéolaire franchit la barrière de l'épithélium alvéolaire et se retrouve dans l'interstitium pulmonaire. Ceci peut être mis en relation avec la différence de vitesse de clairance alvéolaire, 60 jours chez le rat versus 400 jours chez l'homme (Gregoratto et al., 2010). Ceci a été démontré dans le cadre des expositions à des particules fines et ultrafines non intentionnelles (particules Diesel, silice, charbon). Il est donc vraisemblable qu'une fraction des NPs de TiO₂ inhalées lors d'expositions en milieu de travail ou environnemental franchisse la barrière alvéolo-capillaire. Cependant, on ne peut pas appliquer directement les valeurs de transfert trouvées chez le rat aux expositions humaines. Globalement, chez l'Homme, la translocation des NPs dans le compartiment sanguin est davantage contestée. En effet, une étude par inhalation chez 5 sujets humains de NPs de carbone de 5 à 10 nm a montré un passage rapide de 3 à 5 % des NPs à travers la barrière alvéolo-capillaire vers la circulation pulmonaire et systémique pour atteindre d'autres organes (foie, cœur, rate, cerveau) (Nemmar A et al., 2002) mais deux autres études chez l'homme n'ont pas retrouvé de translocation, après inhalation des NPs de carbone inhalées (Brown et al., 2002 ; Mills et al., 2006).

IV.1.2 Exposition potentielle par la voie digestive :

L'exposition par la voie digestive avait été peu étudiée à la différence de l'inhalation jusqu'à la prise de conscience de la présence de nanoparticules de TiO₂ dans un additif alimentaire, le E 171, autorisé par l'UE comme colorant sans indiquer de valeur limite journalière en considérant que le passage de la barrière intestinale est extrêmement faible (EU Directive 94/36/EC). Cependant, les analyses d'échantillons de E171 montrent une large distribution en taille des particules dont près du tiers avec une dimension égale ou inférieure à 100 nm (Weir et al., 2012, Yang et al., 2014). Ces observations ont conduit les toxicologues à reconsidérer l'exposition aux NPs de TiO₂ par la voie orale. Plusieurs publications récentes chez le rat exposé par l'alimentation à des concentrations réalistes de E171 pointent des effets préoccupants sur l'intestin et une possible perturbation du microbiote intestinal. Parmi les dernières études publiées, Bettini et al. (Bettini et al., 2016), après exposition des rats par gavage gastrique à 10 mg/kg/jour pendant une semaine ou dans l'eau de boisson pendant 100 jours, montrent une accumulation dans l'épithélium intestinal, en particulier dans les plaques de Peyer et un passage de la barrière intestinale. D'après ces auteurs, l'exposition induit une réponse inflammatoire après 100 jours et l'apparition de lésions. Plus récemment Kreyling et al. (Kreyling et al., 2017 part 2) retrouvent ce passage de la barrière gastro-intestinale pour une faible fraction de TiO₂ chez la rate (0,6% de la dose administrée) et se retrouve après 7 jours accumulée dans différents organes, principalement, le foie, les poumons, les reins, le cerveau, la rate, l'utérus et le squelette.

Ces deux dernières publications soulèvent la question de l'exposition chronique humaine liée principalement à la présence de TiO₂ dans de nombreux aliments industriels. Peut-on considérer que l'exposition professionnelle ou environnementale peut conduire à un passage d'une fraction des NPs de TiO₂ vers la voie digestive et comment peut-on la mesurer ? C'est la question posée par un « consensus paper » faisant suite à un séminaire pluridisciplinaire de la société italienne de médecine du travail et d'hygiène industrielle (Pietrojusti et al., 2017). Cette revue n'est pas spécifiquement focalisée sur les NPs de TiO₂ mais pose la question d'une exposition de l'appareil digestif aux NPs inhalées via leur remontée par le mécanisme de clairance mucociliaire suivi de la déglutition du mucus. Il n'y a actuellement pas d'étude permettant de connaître la fraction qui serait ainsi réabsorbée.

Au niveau de l'exposition environnementale, la contamination de légumes cultivés sur des sols pollués par le TiO₂ (cf. § VI.1.) pourrait également conduire à une exposition de la population par la voie orale. Cependant, il n'est pas actuellement possible de faire un bilan complet de ces différentes sources d'exposition, la voie alimentaire par le biais des produits de l'industrie qui contiennent en quantité parfois importante l'additif E171 étant sans doute prépondérante.

IV.1.3 Exposition potentielle par la voie la voie cutanée

Les travailleurs qui manipulent les NPs de TiO₂ dans les usines de production ou de conditionnement peuvent être exposés par contact avec la peau. De nombreuses études ont été réalisées sur cette voie de contamination étant donnée une utilisation très large de la forme nano dans les produits cosmétiques, en particulier les crèmes solaires (SCCS, 2013). Pour les produits cosmétiques, les évaluations expérimentales sont réalisées in vitro, en général sur de la peau humaine reconstituée en

culture, sur des explants d'épiderme de porc ou par exposition de volontaires (Shi et al., 2013). Les particules peuvent s'accumuler dans les couches superficielles de l'épiderme et dans les follicules pileux mais ne franchissent pas la barrière cutanée sauf quand la peau est lésée. Une opinion du SCCS (SCCS, 2014) concerne l'exposition cutanée aux NPs de TiO₂ utilisées dans les crèmes solaires à une concentration de 25% comme filtre UV (essentiellement sous forme rutilé contenant moins de 5% d'anatase, de distribution de taille entre 30 et 100 nm et le plus souvent enrobée). Les conclusions du groupe d'experts sont que ces crèmes sont sans danger sur peau saine ou brûlée (coup de soleil). Cependant, une récente revue (Yoshioka et al., 2017) parvient à une conclusion différente pour l'exposition des individus qui ont la peau lésée ou qui ont une maladie de peau. Si sur les peaux saines leurs conclusions sont comparables à celles du SCCS, ils se posent la question d'un rôle possible d'adjuvant pour les individus allergiques. 15 à 30% des enfants et 2 à 10% des adultes souffrent d'atopie cutanée, et l'injection simultanée de NPs de TiO₂ et du principal allergène d'acarien conduit à une augmentation de la réponse allergique (Yanagisawa et al., 2009). Cette question de l'exposition cutanée doit donc être considérée pour les travailleurs qui sont en contact direct avec les poudres de NPs de TiO₂ pour des aspects de sensibilisation.

IV.1.4 Exposition maternelle aux NPs de TiO₂

L'exposition des femmes enceintes aux NPs de TiO₂ n'a jusqu'ici pas vraiment été abordée. Cette question peut se poser en milieu de travail ou dans l'environnement. Une publication récente (Hong et al., 2017) montre que chez la souris gestante exposée par voie orale aux NPs de TiO₂ entre 0 et 17 jours de gestation à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg pc/jour, la concentration en Ti augmente dans le sérum de la mère, dans le placenta et dans le fœtus. Des anomalies de poids et de développement squelettique sont également retrouvées dans le fœtus. Ces résultats indiquent que les NPs de TiO₂ peuvent traverser la barrière placentaire chez la souris en entraînant des conséquences dans le développement fœtal.

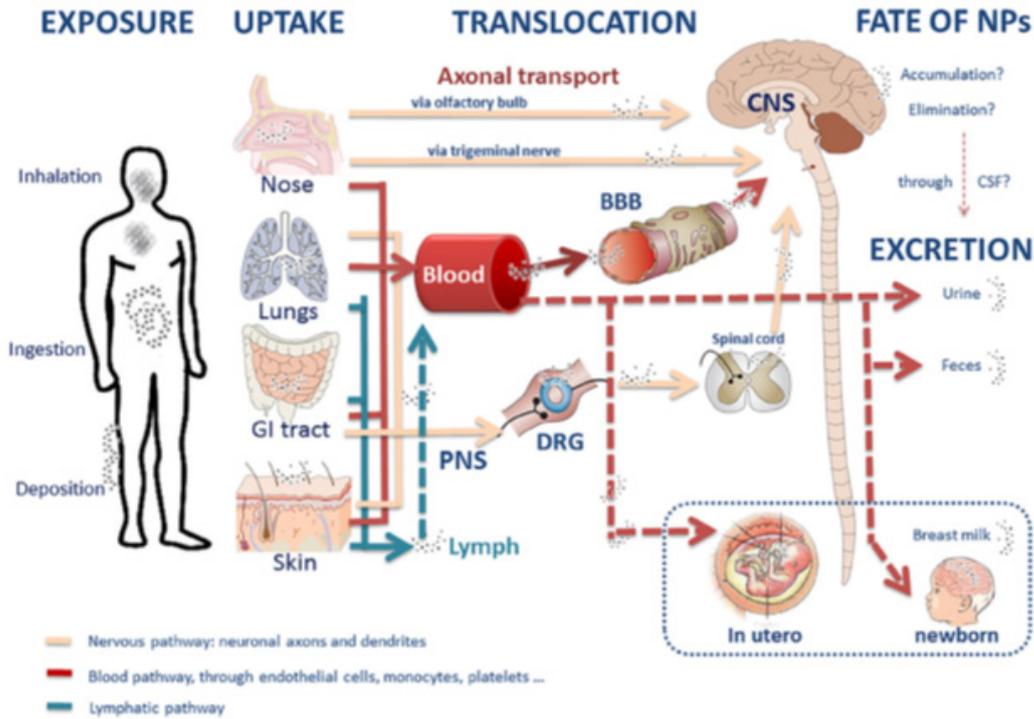


Figure 8 - Schéma présentant les différentes voies d'exposition aux nanoparticules chez l'homme et le passage potentiel des différentes barrières vers le sang conduisant à une distribution vers différents organes. Le passage de la barrière hématoencéphalique (BBB – Blood Brain Barrier) et placentaire reste hypothétique (Bencsik et al., 2018)

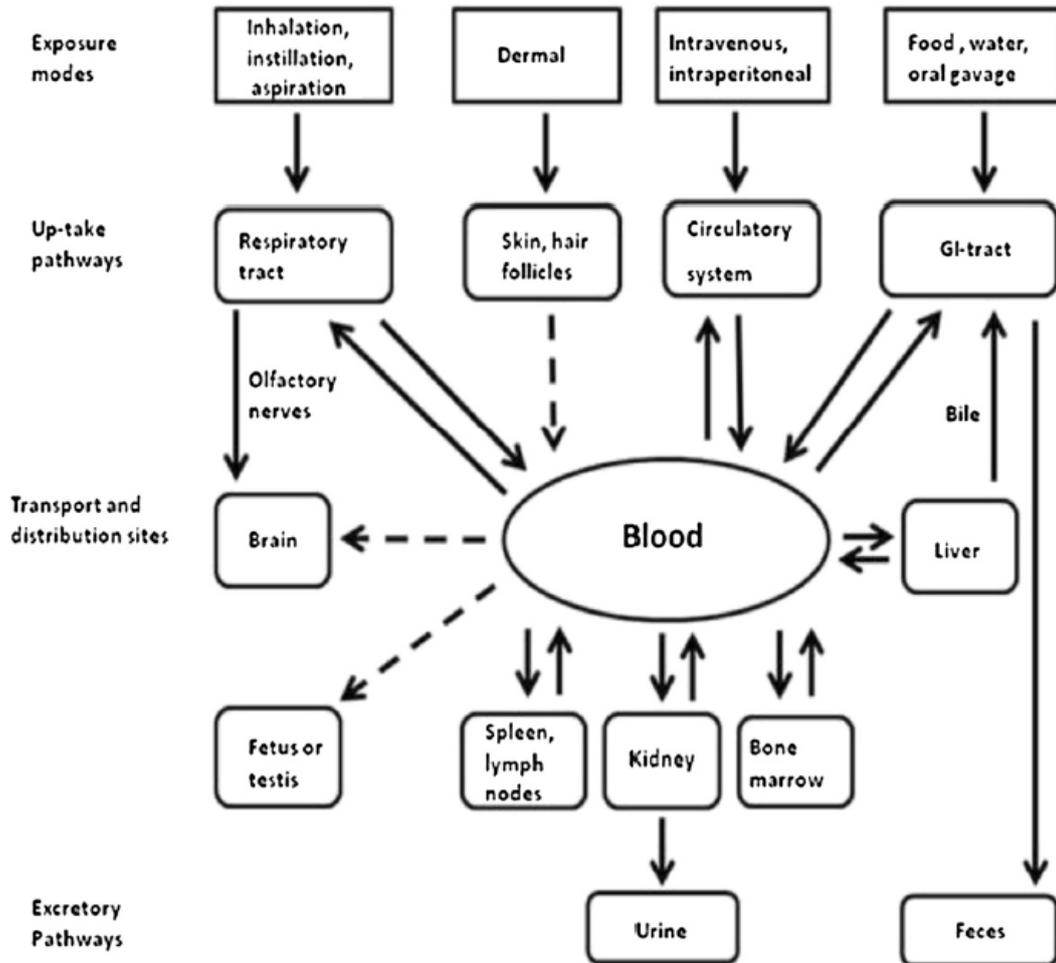


Figure 9 - Toxicocinétique et sites d'accumulation des NPs de TiO₂. Les flèches en pointillé représentent les points d'incertitude (Shi et al., 2013).

En résumé, les études expérimentales d'exposition aux NPs de TiO₂ chez l'animal de laboratoire montrent qu'elles peuvent franchir les barrières biologiques, en particulier la barrière alvéolo-capillaire et la muqueuse intestinale. Il est vraisemblable qu'elles franchissent également la barrière placentaire mais des études sont encore nécessaires. Elles peuvent s'accumuler dans différents organes dont le foie, la rate, le rein et la moelle osseuse. L'accumulation dans le cerveau et dans les organes génitaux, en particulier les testicules, est montrée dans certaines études et reste à être confirmée.

IV.2 Toxicologie des NPs de TiO₂

IV.2.1 Chez le rongeur *in vivo*

Il a été largement démontré que les nanoparticules de TiO₂ peuvent induire l'inflammation des voies respiratoires dans des expositions aiguës, sub-chroniques et chroniques chez le rat et la souris (pour une revue, voir Shi et al., 2013). Dans les expositions chroniques qui sont les plus pertinentes (ex : 90 jours d'inhalation NPs TiO₂ 5-6 nm), des effets systémiques ont été reportés, avec modification de paramètres sanguins et élévation de marqueurs de l'inflammation, lésions de la rate (Sang et al.,

2012). Récemment, une exposition chronique (9 mois) chez la souris à des concentrations réalistes (1 à 5 mg/kg) a montré une réponse immunologique au niveau du thymus avec une accumulation des NPs, une augmentation de son poids et une diminution des lymphocytes circulants (Hong et al., 2017). Ces données, qui doivent être confirmées, confortent les résultats d'études *in vitro* sur des cellules du système immunitaire. Quelques études ont été réalisées sur des modèles animaux de pathologies respiratoires (asthme ou bronchite chronique) afin d'évaluer les effets d'une exposition à des NPs de TiO₂ chez des malades atteints de maladies respiratoires. Dans un modèle d'asthme chimio-induit chez la souris, l'instillation de NPs de TiO₂ à des doses modérées augmente l'hyperréactivité bronchique, suggérant un effet de type adjuvant (Hussain et al., 2011), et la nécessité de prendre en considération spécifiquement les personnes vulnérables dans le calcul des valeurs limites d'exposition.

IV.2.2 Les mécanismes de toxicité *in vitro* des NPs de TiO₂

Ces dernières années, de très nombreuses publications concernent l'étude *in vitro* des mécanismes de nanotoxicologie, 1170 pour les seules NPs de TiO₂ selon Pubmed. Elles sont souvent difficilement comparables par manque de caractérisation des NPs et insuffisante description des conditions expérimentales d'exposition. Nous nous contenterons ici de résumer les résultats les plus probants. Leur cytotoxicité sur différents types de cellules a été largement démontrée et le rôle de la « corona », c'est-à-dire l'enveloppe de protéines provenant des fluides biologiques et qui s'adsorbent sur les NPs mis en avant (Lundqvist et al., 2008). Les NPs de TiO₂ sont phagocytées par les cellules bronchiques, les pneumocytes et les macrophages alvéolaires et le concept du « cheval de Troie » a été utilisé en considérant que les NPs pénètrent masquées par la corona dans les cellules et que celle-ci doit jouer un rôle important dans leur internalisation. Cette dernière déclenche la production de radicaux libres dans les cellules épithéliales des voies aériennes et induit la libération de médiateurs pro-inflammatoires (Hussain et al., 2009). Elles peuvent inhiber la fonction immunitaire des macrophages alvéolaires (Liu et al., 2010). Les paramètres physico-chimiques qui caractérisent les particules jouent un rôle important : réactivité de surface, ligands, charge (Nel et al., 2009).

En résumé, dans l'ensemble, ces études toxicologiques montrent une toxicité modérée des NPs de TiO₂ mais plus importante que celle des particules micrométriques à concentration équivalente. Que ce soit par instillation nasale ou intratrachéale ou par inhalation, elles provoquent une réaction inflammatoire des voies respiratoires et une prolifération des cellules pulmonaires dans les expositions élevées. Ces réponses biologiques sont en général associées à un stress oxydant mis en évidence par la mesure de marqueurs spécifiques. Ces données chez l'animal sont confirmées par les nombreuses études *in vitro* qui ont permis de déterminer les mécanismes d'action des NPs de TiO₂.

IV.3 Données expérimentales de cancérogenèse chez l'animal

Les études de cancérogenèse chez le rat sont beaucoup moins nombreuses et plutôt anciennes.

IV.3.1 Exposition pulmonaire

Quatre études de cancérogenèse par exposition pulmonaire sont disponibles dans la littérature.

Dans l'étude de Lee (Lee et al., 1985) qui suit les recommandations de la ligne directrice, 12 mâles /77 et 13 femelles /74 ont présenté un adénome broncho-alvéolaire chez des rats exposés pendant 2 ans à 250 mg/m³ de TiO₂ (forme rutile, 1,5-0,7 µm). Un carcinome épidermoïde (lésions squameuses prolifératives) a été confirmé chez 1 seule femelle à cette concentration d'exposition (Warheit et Frame, 2006).

Dans la seconde étude (Heinrich et al., 1995), 32 rats femelles /100 ont présenté des tumeurs pulmonaires, constituées de tumeurs kystiques kératinisantes bénignes, de carcinomes épidermoïdes, et d'adénomes ou d'adénocarcinomes broncho-alvéolaires, après exposition à une dose cumulée de 88,1 g/m³ x h (environ 10 mg/m³) de TiO₂ ultrafin (P25, 80% 20% anatase/rutile, 15-40 nm) pendant 24 mois. Aucune augmentation du nombre de tumeur pulmonaire n'a été trouvée chez les souris femelles.

Aucune augmentation des tumeurs pulmonaires n'a été rapportée dans 2 autres études d'inhalation réalisées chez le rat avec TiO₂, type Bayertitan T, 99,5% de rutile (Muhle et al., 1989, 1991, 1995) ou avec TiO₂ avec 99,9% <0,5 µm (Thyssen et al., 1978). Cependant, l'étude de Muhle a été réalisée à une concentration inférieure à celles associées à une tumeur pulmonaire dans les 2 études ci-dessus. L'étude de Thyssen n'a été réalisée que pendant 12 semaines, la durée n'étant pas suffisante pour évaluer adéquatement un potentiel de cancérogenèse.

Des résultats d'études utilisant une exposition intra-trachéale sont également disponibles. Des tumeurs pulmonaires similaires (adénomes et épithéliomes bénins, adénocarcinomes et carcinomes épidermoïdes) ont été observées après administrations répétées par instillation de TiO₂ (anatase fine ou P25) pendant 30 mois chez des rats femelles (Pott et al., 2005). L'incidence des tumeurs était ≥ 50% pour le TiO₂ ultrafin (à partir de 15 mg) et ≥ 20% pour le TiO₂ fin (à partir de 60 mg).

Xu (Xu et al., 2010) a rapporté un potentiel de promoteur de tumeurs du nano-TiO₂ (type rutile, 20 nm) chez des rats transgéniques Hras⁸ 128 initiés avec du DHPN⁹. L'incidence des adénomes pulmonaires était de 10% après une dose totale de 0,875 mg et de 36% après une dose totale de 1,75 mg, avec une augmentation statistiquement significative à la dose la plus élevée. Dans cette étude, une augmentation des adénocarcinomes mammaires a également été rapportée, suggérant une certaine promotion de l'activité du TiO₂ loin du site de contact chez les animaux prédisposés. Cependant, les résultats de l'étude de Xu (Xu et al., 2010) doivent être considérés avec prudence compte tenu du peu d'expérience avec ce modèle.

En revanche, aucun potentiel promoteur n'a été rapporté dans la publication de Yokohira et al. (Yokohira et al., 2009). Cependant, cette étude n'est pas jugée fiable car de nombreux paramètres expérimentaux ne correspondaient pas au protocole standard pour l'évaluation de la cancérogenèse (par exemple, séquence de traitement avec 1 seul traitement, faible nombre d'animaux / groupe, paramètres biologiques réellement mesurés, etc.).

⁸ Harvey Rat Sarcoma

⁹ N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine

IV.3.2 Exposition orale

Deux études ont évalué le potentiel cancérigène du TiO₂ administré via l'alimentation à des rats et des souris à des doses allant jusqu'à 50 000 ppm (NCI, 1979 ; Bernard et al., 1990). De ces études, la conclusion générale est que le TiO₂ n'est pas cancérigène par voie orale.

IV.3.3 Mode d'action cancérigène

IV.3.3.1 Génotoxicité

Des résultats significatifs ont été obtenus dans plusieurs études de génotoxicité *in vivo* et *in vitro*. D'après le rapport CLP, parmi les études *in vitro* publiées entre 2010-2015 utilisant des nano-TiO₂ différents en termes de taille, cristallinité, revêtement, etc., 93 études /170 ont mené à des résultats significatifs (16 tests du micronoyau /34, 76 tests des Comètes /125 et 1 test d'aberrations chromosomiques /4). Mais, seul 1 essai (test des Comètes) / 6 études *in vivo* considérées comme suffisamment fiables, s'est révélé positif.

Par ailleurs, les propriétés physico-chimiques semblent avoir un impact sur la réponse, mais les données fournies ne permettent pas de distinguer les caractéristiques spécifiques qui pourraient conduire à un tel effet.

IV.3.3.2 Inflammation et stress oxydant

Une inflammation pulmonaire a été rapportée dans plusieurs études utilisant des expositions uniques ou chroniques. Les particules de TiO₂ étant biopersistantes et faiblement solubles, elles ne peuvent pas être entièrement phagocytées par les macrophages et s'accumulent ainsi dans les poumons. En cas d'exposition prolongée, la capacité de clairance est ainsi dépassée, entraînant des lésions tissulaires pulmonaires et une prolifération des cellules épithéliales. Les rats sont particulièrement sensibles aux effets de « surcharge pulmonaire » qui n'est pas observée chez d'autres espèces, y compris les humains. Le stress oxydatif est considéré comme le mécanisme sous-jacent des réponses prolifératives au TiO₂. Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont libérées par les cellules inflammatoires et/ou par les surfaces réactives des particules et peuvent ensuite endommager le tissu épithélial pulmonaire et induire également des dommages génétiques. Certaines données suggèrent que l'étendue de l'inflammation varie selon le type, avec une toxicité plus élevée avec les formes nano *versus* fines et les formes anatase *versus* rutil (Chen et al., 2006 ; Warheit et al., 2007 ; Warheit et al., 2005). Cependant, à l'heure actuelle, on considère qu'il n'y a pas assez de données pour identifier la forme la plus toxique et celles qui ne le sont pas.

De toutes ces études, un mécanisme d'action peut être émis. La génotoxicité du TiO₂ est plutôt due à une augmentation des lésions oxydatives de l'ADN, secondaires à l'inflammation. Des preuves d'induction de stress oxydatif ont également été observées par diminution des défenses antioxydantes intracellulaires, augmentation de la peroxydation lipidique, production d'ERO ou altération de l'expression des gènes impliqués dans les réponses au stress.

Ces études expérimentales ainsi que les quelques études épidémiologiques (cf. § IV.2.) ont conduit en 2006, l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (IARC) à classer le dioxyde de titane fin et ultrafin indistinctement dans le groupe des substances « cancérigènes possibles chez l'Homme (2B) » par voie pulmonaire (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Publications/techrep42/TR42-4.pdf>). A partir de ces données, un essai de transposition par modélisation du rongeur à l'homme a été réalisé

afin d'estimer un seuil à ne pas dépasser en milieu de travail. En considérant un excès de risque de cancer du poumon de 0,1%, les valeurs calculées varient de 0,07 à 0,3 mg/m³ en milieu de travail (Dankovic et al., 2007).

En conclusion, des tumeurs pulmonaires ont été rapportées uniquement chez le rat dans une étude par inhalation chronique et une étude par instillation utilisant la voie intra-trachéale. Ces effets ont été observés à des concentrations élevées (250 mg/m³) qui entraînent une surcharge de particules de TiO₂ faiblement solubles, et conduisent à des événements génotoxiques indirects secondaires liés à l'induction d'inflammation chez le rat. Chez cette espèce, une charge pulmonaire de particules faiblement solubles dépassant largement la dose maximale tolérée provoque la survenue de tumeurs pulmonaires. La transposition à l'homme de ce type d'effets selon un tel mécanisme est donc purement hypothétique d'autant qu'aucune conclusion définitive ne peut être tirée quant à l'effet cancérigène du TiO₂ après inhalation, sur la base de données humaines.

Bibliographie associée au chapitre IV.1, IV.2 et IV.3 (classement alphabétique)

- Bello and Warheit, 2017 : Bello D and Warheit D.B, Biokinetics of engineered nano-TiO in rats administered by different exposure routes: implications for human health, *Nanotoxicology* 11, 431-433, 2017
- Dankovic et al., 2007 : Dankovic D, Kuempel E, Wheeler M: An approach to risk assessment for TiO₂. *Inhal Toxicol* 2007, 19(Suppl 1205–212
- CKMNT. Guidelines and best practices for safe handling of nanomaterials in research laboratories and industries. India
- CLP Report for titanium dioxide (2016). Proposal for harmonized classification and labelling
- Hong et al., 2017 : Fashui Hong, Yingjun Zhou, Xiaoyang Zhao, Lei Sheng, Ling Wang : Maternal exposure to nanosized titanium dioxide suppresses embryonic development in mice, *International Journal of Nanomedicine*, 2017:12 6197–6204
- Ferinte al., 1992 : Ferin J, Oberdorster G, Penney DP: Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992, 6535–542.
- Geiser et al., 2008 : Geiser M, Casaulta M, Kupferschmid B, Schulz H, Semmler-Behnke M, Kreyling W. The role of macrophages in the clearance of inhaled ultrafine titanium dioxide particles. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2008, 38371–376
- Gregoratto et al., 2010 : Gregoratto D, Bailey MR, Marsh JW, Modelling particle retention in the alveolar-interstitial region of the human lungs. *J Radiol. Prot.*, 2010 30:491–512
- Hong et al., 2017 : Hong F, Zhou Y,Zhou Y, Wang L, Immunotoxic effects of thymus in mice following exposure to nanoparticulate TiO₂, *Environmental Toxicology*, 2017; 322234–2243
- Hussain et al., 2011 : Hussain S, Vanoirbeek JA, Luyts K, De Vooght V, Verbeken E, Thomassen LC, Martens JA, Dinsdale D, Boland S, Marano F, et al: Lung exposure to nanoparticles modulates an asthmatic response in a mouse model. *Eur. Respir. J.*, 2011, 37299–309
- Hussain et al., 2009 : Hussain S, Boland S, Baeza-Squiban A, Hamel R, Thomassen LC, Martens JA, Billon-Galland MA, Fleury-Feith J, Moisan F, Pairon JC, Marano F. 2009. Oxidative stress and proinflammatory effects of carbon black and titanium dioxide nanoparticles: role of particle surface area and internalized amount. *Toxicology*, 260:142–149
- Kreyling et al., 2017b : Kreyling WG, Holzwarth U, Schleh C, Kozempel J, Wenk A, Haberl N, et al. 2017. Quantitative biokinetics of titanium dioxide nanoparticles after oral application in rats (Part 2). *Nanotoxicology*. [Epub ahead of print]. doi: 10.1080/17435390.2017.1306893
- Kreyling et al., 2017c : Kreyling W G,Holzwarth U, Haberl N , Kozempel J, Wenk A, Hirn S, Carsten Schleh, Schaeffler M, Lipka J, Semmler-Behnke M and Gibson N, Quantitative biokinetics of titanium dioxide nanoparticles after intratracheal instillation in rats: Part 3, *Nanotoxicology*, 2017 <http://dx.doi.org/10.1080/17435390.2017.1306894>
- Kuempel et al., 2006 : Kuempel ED, Tran CL, Castranova V, Bailer AJ: Lung dosimetry and risk assessment of nanoparticles: evaluating and extending current models in rats and humans. *Inhal. Toxicol.*, 2006, 18:717–724
- Liu et al., 2010 : Liu R, Yin LH, Pu YP, Li YH, Zhang XQ, Liang GY, Li XB, Zhang J, Li YF, Zhang XY. 2010. The immune toxicity of titanium dioxide on primary pulmonary alveolar macrophages relies on their surface area and crystal structure. *J Nanosci Nanotechnol.*, 10(12):8491-9

- Lundqvist et al. 2008 : Lundqvist M, Stigler J, Elia G, Lynch I, Cedervall T, Dawson KA. 2008. Nanoparticle size and surface properties determine the protein corona with possible implications for biological impacts. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 23; 105(38): 14265–14270
- Nel et al., 2009 : Nel AE, Madler L, Velegol D, Xia T, Hoek EM, Somasundaran P, Klaessig F, Castranova, V, Thompson M. 2009. Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface. *Nat. Mater.* 8:543-557
- Pietroiusti et al., 2017 : A. Pietroiusti, E. Bergamaschi, M. Campagna, L. Campagnolo, G. De Palma, S. Iavicoli, V. Leso, A. Magrini, M. Miragoli, P. Pedata, L. Palombi and I. Iavicoli : The unrecognized occupational relevance of the interaction between engineered nanomaterials and the gastro-intestinal tract: a consensus paper from a multidisciplinary working group, *Particle and Fibre Toxicology* (2017) 14:47
- Pott and Roller, 2005 : Pott F, Roller M: Carcinogenicity study with nineteen granular dusts in rats. *Eur J Oncol* 2005, 10:249
- Sang et al., 2012 : Sang X, Zheng L, Sun Q, Li N, Cui Y, Hu R, Gao G, Cheng Z, Cheng J, Gui S, et al.: The chronic spleen injury of mice following long-term exposure to titanium dioxide nanoparticles. *J Biomed Mater Res A* 2012, 100:894–902
- Scherbart et al., 2011 : Scherbart AM, Langer J, Bushmelev A, van Berlo D, Habertzettl P, van Schooten FJ, Schmidt AM, Rose CR, Schins RP, Albrecht C. 2011. Contrasting macrophage activation by fine and ultrafine titanium dioxide particles is associated with different uptake mechanisms. *Part Fibre Toxicol.*, 8:31
- SCCS, 2013 : SCCS/1516/13, revision of the opinion on Titanium Dioxide, nanoform (Revision of 22 April 2014)
https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_136.pdf
- Shi et al., 2013 : Shi H, Magaye R, Castranova V and Zhao J, Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data , *Particle and Fibre Toxicology* 2013, 10:15
- Simko and Mattsson, 2010 : Simko M, Mattsson MO: Risks from accidental exposures to engineered nanoparticles and neurological health effects. a critical review. *Part Fibre Toxicol* 2010, 7:42.
- Wang et al. 2008 : Wang J, Liu Y, Jiao F, Lao F, Li W, Gu Y, Li Y, Ge C, Zhou G, Li B, et al. Time dependent translocation and potential impairment on central nervous system by intranasally instilled TiO₂ nanoparticles. *Toxicology* 2008, 254:82–90
- Weir et al., 2012 : Weir, A., Westerhoff, P., Fabricius, L., Hristovski, K. & von Goetz, N. Titanium Dioxide Nanoparticles in Food and Personal Care Products. *Environ Sci Technol* **46**, 2242–2250 (2012)
- Yanagisawa et al., 2009 : Yanagisawa R, Takano H, Inoue K, Koike E, Kamachi T, Sadakane K, et al. Titanium dioxide nanoparticles aggravate atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. *Exp Biol Med* (2009) 234(3):314–22.
- Yang, Y. et al., 2014 : Y. Yang, K. Doudrick, X. Bi, K. Hristovski, P. Herckes, P. Westerhoff and R. Kaegi Characterization of food-grade titanium dioxide: the presence of nanosized particles. *Environ Sci Technol* **48**, 6391–6400 (2014)
- Yoshioka et al., 2017 : Y. Yoshioka, E. Kuroda, T. Hirai, Y. Tsutsumi, K. J. Ishii : Allergic Responses induced by the immunomodulatory effects of Nanomaterials upon Skin exposure , *Frontiers in Immunology* 2017, 8 , Article 169

IV.4 Les études épidémiologiques

Plusieurs études épidémiologiques relatives à l'exposition des travailleurs aux nanoparticules, et plus particulièrement au TiO₂, ont été conduites dans le monde. Un certain nombre de ces études a été repris dans des synthèses de la littérature (Hext et al., 2005), (NIOSH, 2011), (Ellis et al., 2013), (Liou et al., 2015), (Gulumian et al., 2016), (CLP, 2016), (ECHA, 2017). Une partie de ces études a étudié le caractère cancérigène du TiO₂ (Chen & Fayerwater, 1988), (Boffetta P et al., 2004), (Boffetta et al., 2001), (Ramanakumar et al., 2008), (Ellis et al., 2013) tandis que d'autres ont étudié des effets non cancérigènes sur le système respiratoire (Chen & Fayerwater, 1988), (Garabrant et al., 1987), (Liao et al., 2014). D'autres études ont ciblé des modifications éventuelles des marqueurs biologiques pour des effets cardiovasculaires, des effets pulmonaires, des effets immunologiques et des effets oxydants (Liou et al., 2012), (Liou et al., 2017), (Wu et al., 2014), (Liao et al., 2013), (Pelclova et al., 2015), (Pelclova et al., 2016), (Kurjane et al., 2017). Enfin certaines études ont porté sur les causes de décès (Fryzek et al., 2003), (Ellis et al., 2013).

Ces études étaient soit des études cas-témoins, soit des études rétrospectives de mortalité, soit des études longitudinales ou transversales et toutes ne sont pas spécifiques au TiO₂ (Glass et al., 2017), (Kurjane et al., 2017).

Les études portant sur la cancérigénicité du TiO₂ ne mettent pas en évidence de relation statistiquement significative entre une exposition croissante au TiO₂ et le cancer du poumon. Dans l'étude multicentrique de Boffetta (Boffetta et al., 2004), un SMR¹⁰ de 1,23 IC 95% [1,1-1,38] a été observé pour le décès par cancer du poumon, toutefois, il n'a pas été retrouvé de lien avec le temps d'occupation du poste ou les concentrations en TiO₂. La monographie de l'IARC (IARC, 2010) note par ailleurs le manque d'ajustement sur le statut tabagique ou l'exposition à d'autres substances chimiques, dans cette étude.

Les études ayant porté sur les biomarqueurs de l'inflammation mettent en évidence des corrélations statistiquement significative entre une exposition aux NPs (non spécifiquement du TiO₂) et certains marqueurs biologiques (TNF-α¹¹, IL-6, IL-8¹²) (Kurjane et al., 2017), (Glass et al., 2017). Les études conduites à Taiwan (Liou et al., 2012 ; Liou et al., 2016 ; Liao et al., 2014 ; Wu et al., 2014) et en République Tchèque (Pelclova et al., 2015 ; Pelclova et al., 2016) et synthétisées dans la revue de la littérature de (Liou et al., 2015) ont mis en évidence des modifications de marqueurs biologiques en lien avec une exposition au TiO₂. Ces marqueurs biologiques étaient des marqueurs : (1) du stress oxydant, avec augmentation des marqueurs de l'oxydation des lipides dans l'EBC (MDA, HNE, HHE et 8-isoprostane, n-hexanal, C6-C12; 8-OHdG, 8-OHG, 5-OHMeU, 3-ClTyr, 3-NOTyr, o-Tyr) et dans les urines (C6, C7, C10, C12) et diminution des enzymes antioxydantes (superoxyde dismutase (SOD) et glutathion peroxydase (GPX)) ; (2) de la fonction pulmonaire, avec l'augmentation des marqueurs de fibrose pulmonaire (TGF-β1 sérique et expectoration KL-6), l'augmentation des marqueurs de l'inflammation pulmonaire (expectoration IL-1β et IL-8, FeNO), l'augmentation des EBC LT B4, C4 et E4, la réduction de la fonction pulmonaire (FEV1¹³% , FEV1 / FVC¹⁴, MMF¹⁵, PEF¹⁶ et FEF25%¹⁷), et

¹⁰ standardized mortality ratio

¹¹ Tumour necrosis factor

¹² Interleukine 6 et interleukine 8

¹³ Forced expiratory volume in one second

¹⁴ Forced vital capacity

l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6, IL-8, MIP-1 β et TNF α) ; (3) de la fonction cardiaque, avec l'augmentation de marqueurs d'effets cardiovasculaires (fibrinogène, molécule d'adhésion intercellulaire (ICAM) et IL-6) et la variabilité du rythme cardiaque.

Les différentes synthèses de la littérature mentionnent les limites inhérentes à ces études, notamment sur la manière dont est mesurée l'exposition (mesure qualitative pour certaines études, pas de caractérisation de la granulométrie des particules), sur la taille de l'échantillon et le nombre de cas exposés souvent trop faible pour s'assurer d'une puissance statistique suffisante pour mettre en évidence un effet s'il existe, et sur la prise en compte de facteurs d'ajustement (tabagisme, exposition à d'autres substances).

En France, Santé Publique France (SPF) a mis en œuvre en 2013 (Guseva-Canu, 2017), une étude épidémiologique, EpiNano, dont les objectifs sont (1) de constituer un enregistrement des travailleurs travaillant sur des productions mettant en œuvre des nanomatériaux (4 familles dont le TiO₂), (2) de caractériser et suivre l'exposition professionnelle aux nanomatériaux de ces travailleurs via une mesure qualitative de l'exposition, (3) d'explorer des liens éventuels entre la survenue d'évènements de santé et l'exposition professionnelles aux nanomatériaux et (4) de comparer ces évènements de santé avec ceux d'une population de référence. Les limites observées lors de cette première phase, notamment en termes de taille de la cohorte recrutée (171 travailleurs seulement potentiellement exposés) ont entraîné une nouvelle stratégie de recrutement pour une phase 2 qui a débuté en 2017 (audition, SPF, 2017).

L'Annexe 2 présente une synthèse des résultats des différentes études exposées précédemment.

Les études d'Ichihara n'ont pas été considérées par le groupe de travail comme des études épidémiologiques, vu les très petits effectifs présentés, mais comme des études de cas (Ichihara et al., 2011, 2016). La première étude a montré une augmentation de la fréquence cardiaque chez 2 travailleurs (sur 8 travailleurs suivis) en fonction du nombre de particules nanométriques. La seconde étude n'a pas mis en évidence d'association entre une exposition aux particules de TiO₂ et des effets respiratoires (sur 16 individus suivis). En revanche, l'exposition aux particules de diamètre 300 nm peut affecter la variabilité de la fréquence cardiaque (4 individus suivis).

En conclusion, à ce jour, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence de lien entre une exposition aux particules de TiO₂ et la survenue du cancer du poumon mais toutes présentent des insuffisances méthodologiques importantes. En revanche, les études épidémiologiques ciblant des marqueurs biologiques ont mis en évidence une modification de ces marqueurs en lien avec une exposition aux particules de TiO₂ (dont des NPs), bien que des biais aient également été identifiés par les auteurs.

¹⁵ Maximal midexpiratory flow

¹⁶ Peak expiratory flow rate

¹⁷ Force expiratory flow

Bibliographie associée au chapitre IV.4 Etudes épidémiologiques

Bencsik et al., 2018 : Anna Bencsik, PhilippeLestaevel, IrinaGuseva Canu, Nano- and neurotoxicology: An emerging discipline, *Progress in Neurobiology* 2018, 160, 45–63

Boffetta et al., 2001 : Exposure to titanium dioxide and risks of lung cancer in a population-based study from Montreal. Gaborieau V, Nadon L, Parent M-E, Weiderpass E, Siemiatycki J. *Scand J Work Environ Health* 2001, 27 227-232.

Boffetta et al., 2004) : Mortality among workers employed in the titanium dioxide production industry in Europe. Soutar A, Cherrie JW, Granath F, Andersen A, Anttila A, Blettner M, Gaborieau V, Klug SJ, Langard S, Luce D, Merletti F, Miller B, Mirabelli D, Pukkala E, Adami HO, Weiderpass E. *Cancer Causes Control* 2004, 15(7), 697-706.

Chen & Fayerwater, 1988 : Chen JL & Fayerwater WE Epidemiologic study of workers exposed to titanium dioxide. *J occup Med.* 1988, 30(12), 937-942.

CLP, 2016 : CLP Report for titanium dioxide. Proposal for harmonized classification and labelling

ECHA, 2017 : Committee for risk assessment. Proposing harmonised classification and labelling at EU level of titanium dioxide.

Ellis et al., 2013 : Watkins JP, Tankersley WG, Phillips JA, Girardi D., Occupational exposure and mortality among workers at thress titanium dioxide plants. *American journal of industrial medicine* 2013 , 56, 282-291.

Garabrant et al., 1987 : Abnormalities of pulmonary function and pleural disease among titanium metal production workers. Fine LJ, Oliver C, Bernstein L, Peters JM. *Scand J Work Environ Health* 1987, 13(1):47-51

Glass et al., 2017 : Immunological effects among workers who handle engineered nanoparticles. Mazhar M, Xiang S, Dean P, Simpson P, Priestly B, Plebanski M, Abramson M, Sim MS, Dennekamp M. *Occup Environ Med.* 2017; 74:868–876.

Gulumian et al., 2016) : Systematic review of screening and surveillance programs to protect workers from nanomaterials. Verbeek J, Andraos C, Sanabria N, de Jager P. *PLOS ONE* 2016, 11(11), 17 p.

Guseva Canu I et al. (2017: Qualitative and Semiquantitative Assessment of Exposure to Engineered Nanomaterials within the French EpiNano Program: Inter- and Intramethod Reliability Study. Jezewski-Serra D, Delabre L, Ducamp S, Iwatsubo Y, Audignon-Durand S, Ducros C, Radauceanu A, Durand C, Witschger O, and Flahaut E. *Annals of Work Exposures and Health* 2017, Vol. 61(1), 87–97

Hext et al., 2005) : Titanium dioxide : inhalation toxicology and epidemiology. Tomenson JA, Thompson P. *Am. occup. Hyg.* 2005, 49(6), 461-472.

IARC, 2010 : Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 93: carbon black, titanium dioxide and talc, 466 p (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol93/mono93.pdf>)

Ichihara et al., 2011 : Occupational health survey on workers handling titanium dioxide - Abstracts / Kobayashi T, Omura S, Li W, Ding X, Hiraku Y, Ichihara G. *Toxicology Letters* 2011, 205S, S180–S300

Ichihara et al., 2016 : Exposure assessment and heart rate variability monitoring in workers handling titanium dioxide particles: a pilot study. Li W, Omura S, Fujitani Y, Liu Y, Wang Q, Hiraku Y, Hisanaga N, Wakai K, Ding X, Kobayashi T, Ichihara G. *J Nanopart Res.* 2016, 18: 52

Kurjane et al. (2017: The effect of different workplace nanoparticles on the immune systems of employees. Zvagule T, Reste J, Martinsone Z, Pavlovska I, Martinsone I, Vanadzins I. *J Nanopart Res.* 2017, 19: 320

Liao et al. (2014: Sneezing and allergic dermatitis were increased in engineered nanomaterial handling workers. Liao HY, Chung YT, Lai CH, Lin MH, Liou SH. *Ind Health.* , 52:199–215

Liao et al. (2013 : Six-month follow-up study of health markers of nanomaterials among workers handling engineered nanomaterials. Chung YT, Lai CH, Wang SL, Chiang HC, Li LA, Tsou TC, Li WF, Lee HL, Wu WT, Lin MH, Hsu JH, Ho JJ, Chen CJ, Shih TS, Lin CC, and Saou-Hsing Liou. *Nanotoxicology, Early Online* 2013 :1-11

Liou et al., 2017 : Global DNA methylation and oxidative stress biomarkers in workersexposed to metal oxide nanoparticles - Saou-Hsing Liou, Wei-Te Wu, Hui-Yi Liao, Chao-Yu Chen, Cheng-Yen Tsai,Wei-Ting Jung, Hui-Ling Lee - *Journal of Hazardous Materials* 331 (2017) 329–335

Liou et al., 2012 : Epidemiological study of health hazards among workers handling engineered nanomaterials. Tsou TC, Wang SL, Li LA. *J Nanopart Res.* 2012, 14, 878–892.

Liou et al. , . 2015 : Assessing the first wave of epidemiological studies of nanomaterial workers. Tsai C, Pelclova D, Shubauer-Berigan MK, Schulte PA. *J nanopart Res.* 2015, 17, 413-439

Pelclova et al., 2015 : Raman microspectroscopy of exhaled breath condensate and urine in workers exposed to fine and nano TiO₂ particles: a cross-sectional study, Pelclova D., Barsova H., Kukutschova J., Zdimal V., Navratil T., Fenclova Z., Vlckova S., Schwarz J., Zikova N., Kacer P., Komarc M., Belacek J., Zakharov S. – *J. Breath Res.* 2015 Jul 14;9(3):036008

Pelclova et al., 2016 : Markers of oxidative damage of nucleic acids and proteins among workers exposed to TiO₂ (nano) particles. Zdimal V, Fenclova Z, Vlckova S, Turci F, Corazzari I, Kacer P, Schwarz J, Zikova N, Makes O, Syslova K, Komarc M, Belacek J, Navratil T, Machajova M, Zakharov S. *Occup Environ Med* 2016, 73:110–118

Pietrojusti et al., 2017 : A. Pietrojusti, E. Bergamaschi, M. Campagna, L. Campagnolo, G. De Palma, S. Iavicoli, V. Leso, A. Magrini, M. Miragoli, P. Pedata, L. Palombi and I. Iavicoli, *Particle and Fibre Toxicology* 2017, 14:47

Ramanakumar et al., 2008 : Risk of lung cancer following exposure to carbon black, titanium dioxide and talc: Results from two case–control studies in Montreal. Ramanakumar AV, Parent ME, Latreille B, Siemiatycki J. *Int. J. Cancer* 2008, 122, 183–189

Wu et al., 2014 : Effect of nanoparticles exposure on fractional exhaled nitric oxide (FENO) in workers exposed to nanomaterials. Liao HY, Chung YT, Li WF, Tsou TC, Li LA, Lin MH, Ho JJ, Wu TN, Liou SH. *Int J Mol Sci.* 2014, 15:878–894

V. Les valeurs de référence

V.1. En milieu professionnel

A l'heure actuelle, il n'a pas été défini, dans les réglementations françaises et européennes, de valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) aux nanomatériaux. Il existe une VLEP française indicative, issue d'une circulaire de 1987, pondérée sur 8h/j et 40h/semaine, pour le dioxyde de titane mais sous forme autre que nanométrique, sans précision de la fraction de l'aérosol ni de la granulométrie (VLEP de 10 mg/m³) (INRS, 2017). En parallèle, les VLEP pour les poussières sont de 10 mg/m³, pour la fraction inhalable¹⁸ et 5 mg/m³ pour la fraction alvéolaire¹⁹ (INRS, 2016b).

Des organismes internationaux ou groupements professionnels ont proposé des valeurs limites pour le dioxyde de titane nanométrique. Ces valeurs sont répertoriées dans 2 synthèses récentes, celle de l'OMS (OMS, 2017) et celle de Mihalache (Mihalache, 2016). En parallèle de ces 2 revues de la littérature, d'autres sources proposent également des valeurs limites d'exposition pour des groupes de nanomatériaux, comme les nanomatériaux insolubles ou peu solubles comme le TiO₂ ultrafin ou pour des poussières bio persistantes telles que le TiO₂ alvéolaire (INRS, 2017), (OSHA, 2013). La Figure 10 présente sous une forme graphique, ces valeurs de référence qui s'étendent de 4 µg/m³ à 2000 µg/m³. Toutes les valeurs limites proposées sont dérivées pour une exposition chronique par voie respiratoire. D'après Mihalache (Mihalache, 2016), les valeurs limites spécifiques au TiO₂ sont dérivées d'une approche d'évaluation quantitative du risque, exceptée pour la valeur proposée par (Guidotti, 2010) qui est dérivée d'une approche environnementale (par rapport aux valeurs limites pour les particules dans l'air). La grande amplitude entre les valeurs proposées peut s'expliquer par l'étude animale retenue pour dériver la NOAEL²⁰ et les facteurs d'incertitude appliqués pour transposer ces résultats à une exposition humaine sur une période entière de travail. Le Tableau 13 de l'Annexe 3 synthétise ces données issues de ces différentes synthèses/rapports. A titre d'information, le Tableau 13 présente également les valeurs limites pour le TiO₂ pour des formes autres que nanométriques. Pour ces autres formes de TiO₂, ces valeurs s'étendent entre 0,7 et 15 mg/m³.

¹⁸ la fraction inhalable correspond à la probabilité moyenne d'inhalation, par le nez et par la bouche, des particules en suspension dans l'air. Cette fraction n'est valable que pour des vitesses d'air inférieur à 4 m/s

¹⁹ la fraction alvéolaire correspond à la probabilité moyenne de pénétration dans les voies aériennes non ciliées (alvéoles).

²⁰ No observed adverse effect level

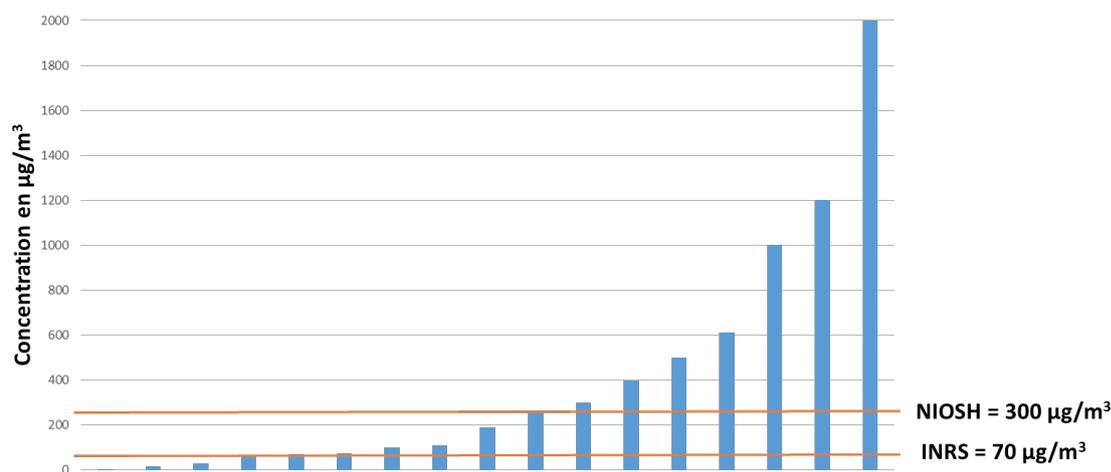


Figure 10 - Dispersion des valeurs de référence disponibles dans la littérature consultée pour les NPs TiO₂

D'après l'INRS, le SCOEL²¹ prévoit une future monographie sur le TiO₂ qui pourrait comprendre un volet sur la fraction nanoparticulaire. Dans l'attente, l'INRS indique que l'analyse scientifique supportant les valeurs limites du NIOSH est la plus développée à ce jour. L'INRS suggère donc que cette valeur pourrait être utilisée comme point de départ pour dériver une valeur guide française. La valeur du NIOSH de 300 µg/m³ a été établie par modélisation à partir de la relation dose-réponse des tumeurs pulmonaires chez le rat et transposée à l'homme pour une exposition professionnelle, en rappelant que le NIOSH a considéré un risque de cancer de 1/1 000, ce qui est supérieur au risque habituellement retenu en France. La France pourrait retenir une valeur de 70 µg/m³ pour un risque de 1/10 000. A noter que le NIOSH considère que le risque réel de cancer est très inférieur au risque de 1/1000 pour une exposition de 300 µg/m³ (INRS, 2017).

L'élaboration de VLEP, pour un temps d'exposition de 8h, ne doit pas occulter le fait que l'exposition la plus probable sur les lieux de travail reste une exposition court-terme, représentée par des pics de concentrations, se produisant au cours de certaines tâches. Selon Mossman et al. (Mossman et al., 2007), des pics d'exposition à court terme sont associés à l'apparition d'effets cardio-vasculaires. Ainsi, l'ACGIH²² juge nécessaire la conduite des estimations du risque plus poussées (1) en cas de dépassement de 3 fois la valeur guide pour les particules pendant plus de 30 mn sur une journée de travail ; (2) lorsqu'une seule mesure dépasse de 5 fois la valeur guide pour les particules. Lors d'un workshop international (Van Broekhuizen et al. 2012), les experts se sont accordés sur la nécessité

²¹ Comité scientifique européen en matière de limites d'exposition professionnelle à des agents chimiques

²² Association Advancing Occupational and Environmental Health

d'établir des VLEP court-terme, sur 15 minutes. Ces VLEP devraient être égales à 2 fois la VLEP pondérée sur 8h.

En conclusion, de nombreux organismes internationaux proposent des valeurs limites d'exposition professionnelle pour une exposition aux NPs de TiO₂. Les valeurs ont une amplitude entre 4 et 2000 µg/m³. Cependant, la valeur du NIOSH de 300 µg/m³ est souvent prise en référence par les autres organismes internationaux comme étant la valeur la mieux développée. L'INRS se base sur cette valeur pour proposer une valeur limite d'exposition française de 70 µg/m³ pour les NPs de TiO₂, considérant un niveau de risque plus bas que celui retenu par le NIOSH.

V.2 Pour la population générale

Peu de valeurs de référence pour une exposition environnementale au TiO₂ sont disponibles dans la littérature consultée. Au Canada, la région de l'Ontario propose une valeur guide pour l'air extérieur, sur 24h, de 34 µg/m³ (Ministère de l'environnement d'Ontario, 2012).

En 2016, l'INERIS a proposé des valeurs de référence environnementales associées aux NPs de TiO₂ pour les voies respiratoire et orale (INERIS, 2016). Ces valeurs ont été construites en suivant la méthodologie de construction de valeurs repères en toxicologie de l'ANSES (ANSES, 2015). Cette construction se base sur le choix (1) de l'effet critique retenu ; (2) de l'étude épidémiologique ou toxicologique qui permet d'identifier la dose critique la plus faible pour une absence de l'effet retenu ; (3) des facteurs d'incertitudes à appliquer à la dose critique.

Le Tableau 7 synthétise les valeurs de référence pour pour des effets à seuil et une exposition par voie respiratoire et par voie orale.

Voie d'exposition	Effet à seuil			
	NOAEC /NOAEL	Effet retenu	Facteurs d'incertitude	Valeur repère
Respiratoire	500 µg/m ³	Augmentation du nombre de neutrophiles, cytotoxicité et prolifération de l'épithélium pulmonaire (Bermudez E et al, 2004)	900	0,1 µg/m ³
Orale	2500 mg/kg/j	Effets rénaux et neurologiques (Gui S et al, 2011) (Ze Y et al, 2014)	900	3 µg/kg/j

Tableau 7 – Synthèse des valeurs limite d'exposition environnementale (source : INERIS)

Concernant les effets sans seuil, l'INERIS mentionne qu'aucune valeur supplémentaire n'a été développée puisque la plupart des organismes (NIOSH, INRS), se sont prononcés pour un effet cancérigène à seuil (INERIS, 2016).

La valeur de 0,1 µg/m³ proposée par l'INERIS, pour la voie respiratoire, a été construite en retenant comme principal effet une atteinte pulmonaire de type inflammatoire avec des effets cytotoxiques et prolifératifs à l'origine de lésions histopathologiques généralement réversibles mais pouvant conduire à la formation de tumeurs en cas d'exposition prolongée. L'étude retenue par l'INERIS est celle de Bermudez et al. (Bermudez E et al, 2004) par inhalation. Elle a été jugée par l'INERIS comme une étude de bonne qualité qui a testé plusieurs niveaux de concentrations permettant d'établir une relation dose-réponse chez plusieurs espèces, et qui présente les niveaux d'effets les plus faibles. D'autre part, la nanoparticule est assez bien décrite (P25 Degussa, diamètre 21 nm, mélange anatase/rutile (75/15)). On peut s'interroger sur la date de l'étude clé retenue. Des études plus récentes auraient pu également être prises en compte (pour une revue, voir Shi et al., 2013). Ces valeurs de référence sont en attente des résultats de la saisine de l'ANSES sur ce sujet (Anses, 2017).

Le facteur d'incertitude de 900 résulte de la prise en compte d'un facteur 3 pour l'extrapolation des données animales à l'homme, d'un facteur 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine, d'un facteur 3 pour l'extrapolation d'une exposition sub-chronique à une exposition chronique et d'un facteur 10 pour les connaissances limitées des effets sur le développement et des effets neurologiques ainsi que sur les modes d'actions des NPs de TiO₂. Ces facteurs sont classiquement utilisés par les organismes internationaux tels que l'EPA (EPA, 2002) ou l'ATSDR (Pohl et al., 1995) pour dériver des valeurs toxicologiques de référence.

Pour la voie orale, la valeur de 3 µg/kg/j a été construite en retenant comme principal effet des effets rénaux ou neurologiques. Les études retenues par l'INERIS sont les études sub-chroniques par voie orale sur des souris de Gui et al. (Gui et al., 2011) et Ze et al. (Ze et al., 2014). Elles ont été jugées par l'INERIS comme étant de bonne qualité, bien qu'elles ne suivent pas les lignes directrices de l'OCDE. Un facteur d'incertitude de 900 a également été considéré. Il résulte de la prise en compte d'un facteur 10 pour l'extrapolation des données animales à l'homme, d'un facteur 10 pour la variabilité au sein de l'espèce humaine, d'un facteur 3 pour l'extrapolation d'une exposition sub-chronique à une exposition chronique et d'un facteur 3 pour prendre en compte l'effet potentiel sur l'appareil reproducteur.

Les valeurs établies par l'INERIS ont pour objectif de protéger la population de l'apparition d'un effet néfaste associé à une exposition aux NPs de TiO₂. Il ne s'agit donc pas d'une valeur de gestion, et leur construction ne prend pas en compte des facteurs économiques ou techniques comme cela peut être le cas lors de l'élaboration de ces valeurs.

En conclusion, en France et dans le monde, seul l'INERIS a développé des valeurs repères en toxicologie pour les riverains des sites fabriquant ou manipulant des NPs de TiO₂. Ces valeurs sont de 0,1 µg/m³ pour la voie respiratoire et 3 µg/kg/j pour la voie digestive. L'ANSES a été saisie en juillet 2017 pour proposer des valeurs toxicologiques de référence pour les NPs de TiO₂ (Anses, 2017).

Bibliographie associée au chapitre V Valeurs de référence

ACGIH, 2001) : Titanium dioxide: TLV® Chemical substances 7th

ANSES, 2015 : Valeurs toxicologiques de référence (VTR). Guide d'élaboration de VTR

ANSES, 2017 : Saisine du 4 juillet 2017 relative à la définition d'une valeur toxicologique de référence et coordinations d'actions concernant le dioxyde de titane sous forme nanométrique (TiO₂)

Aschberger et al., 2011 : Analysis of currently available data for characterising the risk of engineered nanomaterials to the environment and human health-lessons learned from four case studies. Micheletti C., Sokull-Kluttgen B., Christensen F.M. *Environ Int.* 1143-1156

BAuA, 2015 : Assessment criterion (reference value) for granular biopersistent particles without know significant specific toxicity (nanoscaled GBP) (respirable dust) generated from manufactured ultrafine particles

BekGS 527, 2016 : https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/Bekanntmachung-527.pdf?__blob=publicationFile

Bermudez et al., 2004 : Pulmonary responses of mice, rats and hamsters to subchronic inhalation of ultrafin titanium particles. Mangum J.B., Wong B.A., Asgharian B., Hext P.M., Warheit D.B., Everitt JI. *Toxicol Sci.* 2004, 77

BSI, 2007 : Nanotechnologies. Part 2 : Guide to safe handling and disposal of manufactured nanomaterials

Carex Canada. Titanium dioxide https://www.carexcanada.ca/en/titanium_dioxide/

EPA, 2002 : A review of the reference dose and reference concentration processes, 192 p. (<https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-12/documents/rfd-final.pdf>)

Gordon et al., 2014 : Gordon S.C., Butala J.H., Carter J.M., Elder A., Gordon T., Gray G., Sayre P.G., Schulte P.A., Tsai C.S., West J. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2014, 68(3) 305-311

Gui et al., 2011 : Molecular mechanism of kidney injury of mice caused by exposure to titanium dioxide nanoparticles. Zhang Z., Zheng L., Cui Y., Liu X., Li N., Sang X., Sun Q., Gao G., Cheng Z., Cheng J., Wang L., Tang M, Hong F. *Journal of hazardous materials* 2011, 195, 363-370

Guidotti (2010). The Regulation of Occupational Exposure to Nanomaterials: A Proposal- Guidotti T.L., *Archives of Environmental & Occupational Health* 2010, Vol 65 (2), pp 57-58

Hervé-Bazin, B. (2007). Les nanoparticules. Un enjeu majeur pour la santé au travail ? EDP Sciences - Collection : Avis d'experts - juillet 2007

INERIS., 2016 : Proposition d'un repère toxicologique pour l'oxyde de titane nanométrique pour des expositions environnementales par voie respiratoire ou orale (DRC-16-157027-10246A)

INRS, 2016 : Valeurs limites d'exposition professionnelles aux agents chimiques en France. ED 984 (2016)

INRS, 2017 : Dioxyde de titane nanométrique : de la nécessité de proposer une valeur limite d'exposition professionnelle. Binet S, Ricaud M, Chazelet S, Fontaine JR, Gaté L, Hedelin G, Malars S, Rousset D, Witschger O. NS 349. Note scientifique et technique, 19p

JSOH, 2017 : Recommendation of occupational exposure limits (2017-2018). *Journal of occupational health*, 59, 436-469

Kuempel et al.,2006 : Lung dosimetry and risk assessment of nanoparticles: evaluating and extending current models in rats and humans. Kuempel E.D., Tran C.L., Castranova V., Bailer A.J. *Inhalation toxicology*, 18, 717-724

MAK (2011). General threshold limit value for dust (respirable fraction) (biopersistent granular dusts)

Mihalache et al., 2016 : Occupational exposure limits for manufactured nanomaterials, a systematic review. Verbeek J.H., Graczyk H., Broekhuizen P.V. *Nanotoxicology*, 35p

Ministère de l'environnement d'Ontario 2012: Ontario ambient air quality criteria.

Mossman et al.,2007 : Mechanisms of action of inhaled fibers, particles and nanoparticles in lung and cardiovascular diseases. Borm PJ, Castranova V, Costa DL, Donaldson K, Kleeberger SR. *Particle and fibre toxicology*. 4 (4), 10p

NEDO, 2011 : Risk Assessment of Manufactured Nanomaterials – Titanium Dioxide (TiO₂) – Final Report issued on July 22, 2011 – Executive Summary

NIOSH, 2011 : Occupational exposure to titanium dioxide. Current Intelligence Bulletin 63

OMS, 2017 : Who guidelines on protecting workers from potential risks of manufactured nanomaterials

OSHA, 2013 : Working safely with nanomaterials. *OSHA FactSheet*

Pohl and Abadin ,1995 : Utilizing uncertainty factors in minimal risk levels derivation. *Regulatory toxicology and pharmacology*, 22, 180-188.https://www.atsdr.cdc.gov/mrls/articles/utilizing_uncertainty_factors_in_mrl_derivation.pdf

Shi et al. 2013 : Shi H, Magaye R, Castranova V and Zhao J ,Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data , *Particle and Fibre Toxicology* 2013, 10:15

Stockmann-Juvala et al., 2014 : Formulating occupational exposure limits values (OELs) (inhalation and dermal). Taxell P, Santonen T. *Scaffold SPD7*

Swidwinska-Gajewska and Czerczak , 2014 : Titanium dioxide nanoparticles: occupational exposure limits. *Med Pr*. 2014; 65(3):407-18

Van Broekhuizen et al. 2012 : Exposure limits for nanoparticles: report of an international workshop on nano reference values. van Veelen W, Streekstra WH, Schulte P, Reijnders L. *Ann Occup Hyg*. 2012; 56:515–524

Warheit D.,2013 : How to measure hazards/risks following exposures to nanoscale or pigment grade titanium dioxide particles. *Toxicology Letters* 2013, 220, 193-204

Ze et al., 2014 : Neurotoxic characteristics of spatial recognition damage of the hippocampus in mice following subchronic peroral exposure to TiO₂ nanoparticles. Sheng L, Zhao X, Ze X, Wang X, Zhou Q, Liu J, Yuan Y, Gui S, Sang X, Sun Q, Hong J, Yu X, Wang L, Li B, Hong F. *Journal of hazardous materials* 2014, 264, 219-229

VI. Niveaux d'exposition constatés ou estimés

VI.1 Comportement dans l'environnement

Dans les eaux de rivière naturelles :

Une fois présentes dans la colonne d'eau, le comportement des nanoparticules de TiO₂ dépend de nombreux paramètres tels que le pH, la température, mais surtout la présence d'autres espèces dans l'eau telles que des ions, de la matière organique naturelle, ou encore des particules minérales en suspensions. Les nanoparticules de TiO₂ peuvent soit s'agréger entre elles (on parle d'homogénéisation), soit s'agréger à d'autres particules déjà présentes dans le milieu (on parle d'hétérogénéisation). Les travaux de V. Adam et al. (Adam et al., 2016) ont été réalisés avec de l'eau naturelle prélevée dans la rivière Thur. Ils ont montré l'influence particulière de la matière organique naturelle, qui a une tendance à améliorer la dispersion des particules et donc à diminuer la taille des agrégats. Ils ont aussi montré que pour une concentration inférieure à 10 mg/L (qui correspondrait pour sa valeur seuil à une situation de relargage accidentel), les nanoparticules de TiO₂ ont tendance à ne pas s'agréger dans l'eau (ni entre elles, ni sur des particules d'argile naturelle (illite) utilisée pour les besoins des expériences). Ceci souligne le fait que ces nanoparticules sont ainsi facilement dispersées dans l'environnement et disponibles pour les organismes aquatiques. Ces travaux mettent aussi en évidence le rôle joué par les cations divalents tels que les ions Ca²⁺ : lorsque la concentration en Ca²⁺ dépasse une valeur seuil [de l'ordre de quelques mM], les nanoparticules de TiO₂ s'agrégent aux particules d'argile, et leur transport est donc contrôlé par celui de ces dernières. Dans ce cas de figure, ces particules ayant tendance à sédimenter, la biodisponibilité pour les espèces aquatiques vivant dans le sédiment est augmentée. Bien entendu, les concentrations en ions et en matière organique naturelle (sans compter les variations saisonnières de température) ne sont pas constantes dans les eaux de rivière (conditions de crue par exemple) et la distribution et la biodisponibilité des nanoparticules pour les espèces aquatiques est donc variable.

Dans les sols et les plantes :

La concentration en titane dans les sols naturels varie beaucoup et peut atteindre le gramme par kilogramme dans les cas extrêmes. D'après la revue récente de Cox (Cox et al., 2016), la plupart des études de toxicité des NPs de TiO₂ sont réalisées en conditions hydroponiques²³ et les effets observés (stress oxydant, altérations génétiques, modifications de la longueur des racines, du nombre de feuilles, de la croissance, de la photosynthèse), sont très disparates et varient beaucoup en fonction du modèle utilisé. Les nanoparticules pénètrent dans les plantes par les racines et/ou par les feuilles et les effets peuvent varier en conséquence. Leur présence jusque dans les fruits a été démontrée, au moins dans certains cas. Les études en laboratoire sur sols contaminés sont malheureusement rares. Par exemple, Raliya et al. (Raliya et al., 2015) n'observent aucun effet sur la germination de graines de tomate exposées à 750 mg/Kg de nanoparticules de TiO₂ (25 ± 3.5 nm), alors que lorsque la concentration atteint 1g/Kg, une inhibition de la germination est mise en évidence. Cette concentration est celle qui est estimée dans les boues de station d'épuration (STEP), soit 100 fois supérieure à celle estimée dans les sols. Rafique et al. (Rafique et al., 2014) démontrent

²³ C'est-à-dire en culture des plantes sur un substrat neutre et inerte

un effet toxique des nanoparticules de TiO₂ sur le blé dès 60 mg/Kg (racines, pousses) alors qu'il est bénéfique sur ces mêmes aspects (meilleure croissance de la plante) à des concentrations plus faibles. Cet effet hormesis, souvent observé au niveau environnemental, est en général associé à une meilleure incorporation de l'eau.

La nature de la plante et du sol, la présence de matière organique naturelle, le pH, la composition de la rhizosphère (populations bactériennes par exemple, et leur modification / déséquilibre (Yuan Ge et al., 2013) sont autant de paramètres qui jouent un rôle considérable sur l'état de santé de la plante et l'on ne peut pas exclure d'effets même dans un cas où les nanoparticules ne pénétreraient pas directement dans les plantes.

Au final, même si les effets sur les plantes sont encore relativement mal connus, l'accumulation dans les plantes, en particulier dans les feuilles et les fruits ne fait le plus souvent pas de doute et ne doit pas être négligée. Les concentrations en nanoparticules de TiO₂ sont amenées à augmenter, en particulier dans les sols agricoles de par les amendements organiques à base de boues de stations d'épuration. Dans ce dernier cas, on peut aussi craindre une potentielle vectorisation d'autres polluants du sol (métaux lourds qui sont aussi accumulés dans ces mêmes boues) par les nanoparticules de TiO₂, et une contamination plus générale de la chaîne alimentaire. Des travaux récents décrivant la contamination de larves de papillon se nourrissant de plantes contaminées le démontrent de manière particulièrement nette (Miyoko Kubo-Irie et al., 2016).

VI.2 Méthode d'estimation des niveaux d'exposition professionnelles aux nanoparticules

Il existe de nombreux paramètres pertinents pour caractériser un aérosol nano-structuré : masse, nombre, surface développée, diamètre, forme, nature chimique, nature minérale des nanoparticules et de leurs agglomérats et agrégats.

Quelle stratégie utiliser pour suivre au mieux les expositions aux nanoparticules ?

Les mesures peuvent être réalisées directement sur opérateur ou à poste fixe dans l'air ambiant. Ces mesures peuvent être directes, c'est-à-dire donnant une information (masse, nombre, surface, ...) en temps réel (ou en temps de vol (*TOF : time of flight*)) ou indirectes, à savoir reposant sur la collecte des particules sur un support (filtre, membrane, grille de microscopie, ...) suivie d'une ou d'analyses ultérieures en vue de caractériser, doser une ou des grandeurs données (masse, composition chimique, nature cristalline, ...). Ces analyses indirectes se divisent en deux types : des analyses globales qui vont concerner l'ensemble de l'échantillon collecté sur le support, et des analyses ponctuelles où les particules vont être caractérisées individuellement par microscopie afin de dégager certaines de leurs caractéristiques (forme, taille, état d'agrégation, nature chimique ou cristalline, ...).

Il n'existe pas aujourd'hui de consensus sur la meilleure métrique à suivre pour mesurer les expositions professionnelles et environnementales aux nanoparticules : masse, nombre, surface développée, composition chimique, ces paramètres peuvent ou pas être mesurés selon la taille des particules, soit de manière intégrée sur une fraction granulométrique (poussières totales, fraction inhalable, thoracique, alvéolaire, PM₁₀, PM_{2.5}, PM₁, PM_{0.1}), soit mesurés selon une distribution de

taille. Le choix de cette fraction granulométrique est contraint par les limites technologiques de l'instrumentation.

La mesure idéale qui consisterait à mesurer en temps réel une concentration de NPs de TiO₂ à un coût raisonnable, permettant donc une mise en œuvre réaliste sur le terrain, n'existe pas à l'heure actuelle. Une bonne stratégie de mesures repose donc sur des compromis et sur la combinaison de plusieurs méthodes de mesure menées en parallèle (par exemple nombre, taille, et composition chimique). La meilleure voie pour évaluer l'exposition à un agent chimique d'un travailleur est de réaliser des mesures et/ou des prélèvements dans la zone respiratoire au moyen d'appareils portables.

La mesure des expositions professionnelles doit donc être basée sur un équipement robuste, léger, de petite taille et peu encombrant qui doit de plus être autonome quant à son énergie et pouvoir si possible fonctionner sur une journée de travail (8 heures par exemple). Ces appareils doivent de plus respecter des exigences de précision et de comparabilité pour permettre un déploiement de plusieurs instruments sur un même terrain, afin notamment d'estimer des variations spatio-temporelles ou inter-individuelles, ou de pouvoir comparer source et bruit de fond. Asbach et al. (Asbach et al., 2017) dans une revue des moyens existants aujourd'hui distingue les mesures effectuées au moyen de détecteurs personnels (mesures directes) ou d'échantillonneurs personnels (mesures indirectes). Pour la mesure de pics d'exposition, des mesures en temps réel sont bien sûr recommandées. Pour déterminer précisément des niveaux d'exposition professionnelle à un agent chimique, l'échantillonnage personnel suivi d'une analyse globale des particules déposées reste la voie à suivre, compte tenu de la technologie disponible à ce jour.

Parmi les détecteurs personnels passés en revue figurent :

- des détecteurs basés sur la diffusion de charge unipolaire (Partector, DISCmini, NanoTracer) permettant d'approcher la surface de particules déposées dans le compartiment alvéolaire du poumon (*Lung Deposited Surface Area, LDSA*), voire la concentration en nombre et le diamètre moyen des particules ;
- des compteurs à noyaux de condensation (Personal Ultrafine Particle Counter (PUFP)) mesurant le nombre de particules ;
- des aéthalomètres mesurant l'absorption de la lumière par les particules de noir de carbone et traduisant cette absorption en concentrations (MicroAeth AE5 1).

Parmi les échantillonneurs personnels disponibles sur le marché, trois familles existent :

- des échantillonneurs sur filtres, avec une tête d'entrée sélective en taille, une cassette porte-filtre et une pompe de prélèvement permettant une analyse chimique ultérieure comme par exemple le dosage par spectrométrie d'émission atomique (*Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry (ICP-OES)* ou *ICP Coupled with Mass Spectrometry (ICP-MS)* plus précise que la précédente), ou encore la spectrométrie de fluorescence X (SFX) (Nanobadge ou Particlever, Nanoparticle respiratory deposition (NRD)) ;
- des échantillonneurs sur support dédiés à l'observation ultérieure par microscopie électronique à balayage ou à transmission couplée à un spectromètre dispersif en énergies de rayon X (MEB-EDX ou MET-EDX) afin d'observer la morphologie des

- particules, la taille des particules primaires, leur état d'agrégation, (ESPnano, Partector TEM, Thermal Precipitator Sampler (TPS)) ;
- des impacteurs en cascade permettant des échantillonnages fractionnés en taille des nanoparticules et de leurs agrégats, au moyen de prélèvements inertiels sur différents étages ayant des seuils de coupure granulométrique décroissants. Ces impacteurs permettent d'approcher la fraction ultrafine des nanoparticules. Deux impacteurs en cascade personnels existent aujourd'hui : 1) le miniMOUDI comportant entre 6 et 13 étages (dans la version à 13 étages, 4 sont situés sous 100 nm) ; les particules sont collectées sur des supports dédiés à des analyses en microscopie électronique ou des analyses chimiques ; 2) l'impacteur en cascade Sioutas à 4 étages d'impaction dont les seuils de coupure vont de 250 nm à 2,5 µm.

Si les détecteurs personnels permettent d'avoir des données d'exposition sur le nombre ou la surface des particules, aucun ne permet de doser le TiO₂ sous quelque forme que ce soit (nano ou non). Seules des mesures indirectes permettent de caractériser la composition chimique des aérosols et d'estimer les niveaux d'exposition professionnelle.

En parallèle aux moyens de mesure personnels, il est possible d'avoir recours à des appareils fixes ou de tester des scénarii d'exposition ou d'émission de nanoparticules à partir de simulations en laboratoire. Les méthodologies existantes peuvent se classer en 4 catégories (Kuhlbusch, 2011) :

- *Méthodes de mesures résolues en temps et en taille (mesures directes) :*
Nombre en fonction de la distribution de taille (Spectromètre de mobilité électrique, SMPS ; multi-électromètre, Fast Mobility Particle Sizer, FMPS ; Impacteur électrique à basse pression, Electrical Low Pressure Impactor, ELPI ; granulomètre optique par diffusion de la lumière, Optical Particle Sizer, OPS ou granulomètre laser, Laser Aerosol Spectrometer, LAS ; classificateur de taille aérodynamique, Aerosol Particle Sizer APS)
- *Méthodes de mesures résolues en temps et intégrée en taille (mesures directes) :*
Concentration en nombre (Compteur à Noyaux de Condensation, CNC)
Détecteur de surface développée (Electrical aerosol Detector, EAD ; Nanoparticle Surface Area Monitor, NSAM)
Photomètres
- *Méthodes de mesures résolues en taille et intégrée en temps (mesures indirectes)*
Distribution granulométrique en masse, analyse chimique, morphologie (Impacteurs en cascade à basse pression (Low pressure cascade impactor, LPI ; Micro Orifice Uniform Deposit Impactor (MOUDI))
Distribution granulométrique en nombre (Wide Range Aerosol System (WRAS))
Distribution de taille (Précipitateur thermique)
- *Méthodes de mesures intégrées en temps et en taille (mesures indirectes)*
Analyses chimiques, morphologie (Précipitateur électrostatique ou thermique)
Concentration en masse, composition chimique (filtration, PM₁₀, PM_{2.5})

Bien que la masse des nanoparticules soit négligeable et que de nombreux hygiénistes ou métrologistes des particules considèrent le nombre comme plus représentatif de l'exposition, telle

n'est pas la position du NIOSH américain. Dans sa monographie de 2011 en effet, le NIOSH considère que compte tenu de la relation observée entre la toxicité et la dose exprimée par la surface développée des particules, la meilleure mesure de l'exposition professionnelle au TiO₂ est la mesure de la surface de l'aérosol. Toutefois, il n'existe pas aujourd'hui d'instruments portables disponibles pouvant être utilisées en routine pour mesurer la surface développée des particules au poste de travail. Une alternative consiste à approcher cette surface en mesurant la masse des particules si leur distribution en taille est connue et relativement constante dans le temps. Le NIOSH recommande donc le suivi en masse des fractions fine (c'est-à-dire alvéolaire) et ultrafine (c'est-à-dire nanoparticulaire) des particules de TiO₂, la concentration de TiO₂ étant mesurée par ICP.

C'est également la position de l'INRS (2016) qui propose une stratégie similaire basée sur la connaissance de la présence d'aérosol ultrafin au moyen d'une enquête préalable sur site, puis de campagne métrologique.

En résumé, il n'existe pas encore de consensus sur la meilleure métrique à suivre pour mesurer les expositions professionnelles et environnementales aux nanoparticules. La meilleure mesure de l'exposition professionnelle au TiO₂ serait la mesure de la surface de l'aérosol mais il n'existe pas d'instruments disponibles pouvant être utilisées en routine. Le NIOSH recommande comme alternative le suivi en masse des fractions fine (c'est-à-dire alvéolaire) et ultrafine (c'est-à-dire nanoparticulaire) des particules de TiO₂. L'INRS propose une stratégie similaire en identifiant préalablement la présence d'aérosol ultrafin sur site, puis en réalisant une campagne métrologique.

VI.3 Résultats des mesures et des modélisations

VI.3.1 En milieu du travail

Le Tableau 14 en Annexe 4 présente des informations collectées dans la littérature traitant de l'exposition des travailleurs aux NPs de TiO₂. Parmi les informations présentées figurent le site de mesures, la méthodologie mise en œuvre, les niveaux observés ainsi que la référence exacte de l'article.

Afin de permettre une lecture synthétique de l'information principale recherchée, à savoir les niveaux d'exposition au travail, le Tableau 8 présente plus succinctement les données du Tableau 14 en s'affranchissant notamment de la méthode de mesure et de la référence de l'article d'origine des données. A noter par ailleurs que bien que figurant dans le Tableau 14, le Tableau 8 ne rappelle pas les niveaux d'exposition qualitatifs exploités dans le cadre de plusieurs études épidémiologiques. Il garde toutefois les éléments d'information relative aux postes de travail lorsque ceux-ci sont précisés.

Les niveaux d'exposition mesurés aux postes de travail peuvent être comparés aux valeurs de référence disponibles comme celle du NIOSH, à savoir 300 µg/m³ ou son adaptation au niveau de risque considéré comme acceptable en France par l'INRS, à savoir 70 µg/m³ (cf.§ V. Les valeurs de référence).

Dans le cas particulier des niveaux d'exposition exprimés en nombre de particules par unité de volume, une hypothèse majorante peut être utilisée pour permettre la conversion en une

concentration afin de rendre possible la comparaison avec des valeurs de gestion lorsqu'elles sont exprimées en µg/m³. Cette hypothèse considère les particules (primaires) comme ayant la taille maximale de 100 nm. Les concentrations exprimées en masse par unité de volume ainsi estimées sont précisées en gras dans le Tableau 8.

D'après les différentes informations collectées, Les niveaux d'exposition mesurés et disponibles directement en µg/m³ se situent en deçà des valeurs de références précédemment citées.

Lorsque les niveaux d'exposition ont dû faire l'objet d'une conversion, les niveaux estimés sont tous inférieurs à 400 µg/m³. Bien que cette valeur soit supérieure à la valeur NIOSH de 300 µg/m³, elle est à prendre avec recul dans la mesure où il s'agit d'une surestimation potentiellement forte de la réalité. En effet, les concentrations estimées décroissent au cube du rapport entre la taille moyenne des particules et 100 nm (les concentrations sont divisées par 8 si la taille des particules prise en compte avait été non pas fixée à 100 nm mais à 50 nm). Il est donc probable qu'une connaissance plus approfondie des profils granulométriques aurait conclu à des concentrations significativement plus faibles que 400 µg/m³, et donc plus faibles que la valeur de référence du NIOSH de 300 µg/m³. Il est toutefois difficile de se prononcer sur une comparaison avec la valeur de 70 µg/m³ pour les concentrations qui ont fait l'objet d'une conversion.

Compte tenu de la variabilité des concentrations mesurées/estimées sur les différents sites, il paraît difficile de comparer les différents postes de travail ; toutefois, il est intéressant de remarquer que des NPs de TiO₂ sont mesurées également dans des zones où elles ne sont pas manipulées sur le site de production, ce qui laisse penser que ces substances se diffusent assez largement au-delà des postes de travail.

Poste de travail	site	Exposition
Exposition globale	2 sites de production de TiO ₂ aux USA	10 mg/m ³ (sans distinction de la granulométrie)
Pesée, presse, forage de tablette, mise en paquet	1 site de fabrication de comprimés en Espagne	Entre 10 000 et 54 000 particules/cm ³ avec entre 84 et 99% des particules < 100 nm Conversion : entre 65 et 387 µg/m³
Différents postes	2 instituts de recherches et 2 sites de production de TiO ₂ en Corée du Sud	Entre 0.1 et 5 mg/m ³ pour le TiO ₂ total Pour la fraction nano, entre 11 418 et 45 889 particules/cm ³ avec des particules de taille compris entre 15 et 710 nm. Conversion : entre 74 et 330 µg/m³
Différents postes	1 site de production de TiO ₂ en Chine	Entre 9.6 et 30.8 mg/m ³ avec une « faible » part de nanoparticules de TiO ₂ (sans quantification de la part)
Postes de production et espace recherche	1 site de production en république Tchèque	Entre 0.4 et 0.65 mg/m ³ pour les postes de production (total), entre 2 000 et 25 000 part/cm ³ (10-100 nm) Conversion : entre 13 et 180 µg/m³ 0.16 mg/m ³ pour les postes de recherche, 7 800 part/cm ³ (10-100 nm) Conversion : < 56 µg/m³
Exposition globale	11 sites de production de TiO ₂ dans plusieurs pays	Entre 0.2 et 0.4 mg/m ³ (sans distinction de la granulométrie)
Exposition globale	4 sites de production aux USA	Valeurs médianes à 1.1 mg/m ³ et 3 mg/m ³ pour les travailleurs les plus exposés (sans

		distinction de la granulométrie)
Site de travail	Non connu	Entre 0.24 et 0.43 µg/m ³
Poste d'ensachage de TiO₂	1 site de production en Finlande (TiO ₂ pigmentaire et TiO ₂ nano)	Entre 225 et 700 µg/m ³ (total) Entre 11 500 et 20 100 part/cm ³ (90% < 100 nm) Conversion : entre 67 et 130 µg/m³
Poste d'emballage, usinage, direction	1 site de production en Chine	Emballage : 16.7 µg/m ³ (nanoTiO ₂) Usinage : 19.4 µg/m ³ (nano TiO ₂)
Travailleurs du BTP (manipulation de mortier dépolluant)	Non précisé mais opération peu fréquente	Environ 0.388 mg/m ³ pour 1 heure de mesure, correspondant à une exposition moyenne de 0.048 mg/m ³
Emballage		Taille de particules échantillonnées : entre 56 nm et 18 µm Taille moyenne entre 5.5 et 7.3 µm Conversion : ND
Nettoyage		Niveau de fond : 7000-20000 p/cm ³ Conversion : entre 46 et 143 µg/m³ Pendant l'activité : 22000 p/cm ³ Conversion : < 160 µg/m³ Taille de particules échantillonnées : entre 5 nm et >32 µm Taille moyenne 0.1 – 1 µm

Tableau 8 – Bilan extrait des données collectées dans l'étude bibliographique sur les niveaux d'exposition des travailleurs (les données complètes ainsi que les références bibliographiques sont précisées en Annexe 4)

VI.3.2 Dans l'environnement

L'Annexe 5 synthétise les informations disponibles dans les articles consultés relatifs aux concentrations en TiO₂ dans l'environnement. Les milieux investigués sont l'alimentation, l'eau de surface ou issue des STEP, les boues de STEP, les sédiments, les sols (à proximité des rivières ou amendés par des boues de STEP) et l'air. Le Tableau 9 suivant récapitule plus succinctement les données présentées dans le Tableau 15.

Il est important de préciser que l'information relative à la granulométrie du TiO₂ présent dans les différents milieux n'est pas toujours renseignée. En effet, dans les études portant par exemple sur l'environnement du site Cristal de Thann, les mesures en TiO₂ dans l'eau, les sols ou les sédiments ont été effectuées en considérant l'ensemble du TiO₂ sous forme nanométrique (thèse V. Adam, 2015) ou sous forme de titane, sans prise en compte de la granulométrie, pour permettre une comparaison entre le niveau de fond et l'impact potentiel de l'installation (INERIS, 2014). La revue de la littérature de Gottschalk (Gottschalk, 2013) montre que la majorité des données disponibles relatives aux fractions nanométriques des nanomatériaux (dont le TiO₂) sont obtenues par modélisation, les mesures étant plus rares. Rappelons que les valeurs repère proposées par l'INERIS dans l'air sont de 0,1 µg/m³.

Dans le média air, une comparaison avec les niveaux collectés dans la littérature est délicate en raison du faible nombre de données disponibles. Pour la référence trouvée en France,

l'augmentation des concentrations observée dans l'air entre l'aval et l'amont dépasse à elle seule la valeur de référence proposée par l'INERIS. Cette observation doit être modulée en fonction de la fraction de NPs présente dans le TiO₂ qui dépend du mode de fonctionnement du site industriel. Lors d'une phase de production de NPs de TiO₂, l'INERIS indique que la teneur en NPs dans le TiO₂ mesuré en aval du site industriel est susceptible de s'approcher de 100% (INERIS, 2016). Dans ce cas, la valeur de référence proposée par l'INERIS est dépassée d'un facteur 20 au minimum.

VI.3.3 Dans l'alimentation (hors saisine du HCSP)

Dans le cas particulier de l'alimentation, ce qui n'est pas l'objet de cette saisine mais est actuellement en évaluation à l'ANSES, des éléments d'information disponibles dans la littérature montrent que selon une base de données collectant les détails des nouveaux produits introduits sur le marché dans 62 des principales économies mondiales, l'utilisation de TiO₂ a augmenté constamment jusqu'en 2014, représentant un étiquetage de plus de 3500 aliments ou boissons. Si le TiO₂ ne se retrouve que dans 1,3% des nouveaux produits, il se retrouve néanmoins dans 51% des gommages, 25% des sticks, liquides et sprays, 21% des assortiments mixtes, 10% des pastilles, gommages, gelées et chewing-gums et 10% de sucettes. De manière générale, les chewing-gums et les confiseries, sont les catégories d'aliments les plus concernées, tant en nombre de produits étiquetés en TiO₂ par catégorie qu'en nombre de nouveaux produits disponibles sur le marché. Les gâteaux et les pâtisseries représentent la deuxième catégorie en termes d'importance (M.-H. Ropers et al., 2017).

Aux USA, le TiO₂ est autorisé dans la limite de 1% en poids de nourriture. M.-H. Ropers et ses collègues (Ropers et al., 2017) précisent que bien qu'aucun niveau d'utilisation maximal ne soit spécifié pour cet additif en Europe, il doit être utilisé conformément aux bonnes pratiques de fabrication, c'est-à-dire à un niveau non supérieur à ce qui est nécessaire pour obtenir l'effet technique voulu. Cette décision était motivée par le fait que le TiO₂ était considéré comme un ingrédient inactif dans l'alimentation humaine (aucune absorption significative et aucun stockage dans les tissus suite à l'ingestion de TiO₂). Dans son dernier rapport datant de 2016, le groupe d'experts de l'EFSA a conclu que des données définitives et fiables sur la toxicité pour la reproduction de l'E 171 n'étaient pas encore disponibles pour permettre d'établir une dose journalière admissible (DJA).

Plusieurs références ont estimé les doses journalières d'exposition (DJE) moyennes dans différents pays. Ces DJE paraissent assez homogènes pour la France, les USA et le Royaume-Uni. Des valeurs plus fiables sont estimées aux Pays-Bas. A noter toutefois que ces données sont très variables en fonction des habitudes alimentaires, il donc est possible d'observer de grands écarts dans une même population (RIVM, 2015 ; Anses, 2017).

Dans le cas des données néerlandaises, une conversion à la dose d'exposition équivalente en NPs de TiO₂ est proposée. Cette conversion revient à considérer que 0,3% de la masse de TiO₂ est sous forme de NPs. En France, l'Anses (ANSES, 2017) fait référence au large intervalle de teneurs recensé par l'EFSA (0 à 3.2% en masse) (EFSA, 2016). Cet intervalle permet d'estimer de manière assez peu

précise la dose journalière d'exposition des populations en France en NPs de TiO₂ (0 à 332 µg/kg/j). Concernant le Royaume-Uni, une estimation similaire peut être proposée (0 à 96 µg/kg/j). En l'absence d'information similaire pour les USA, il paraît difficile de se rendre compte des DJE moyennes en NPs de TiO₂ dans ce pays, et ce, bien que la DJE en TiO₂ total soit similaire à celles estimées dans les pays européens.

Les niveaux en NPs TiO₂ trouvés dans la littérature peuvent être comparés aux valeurs de gestion recherchés dans le paragraphe V intitulé « Les valeurs de référence », c'est-à-dire à la valeur de l'INERIS de 3 µg/kg/j. Le respect de ce niveau d'exposition permettrait d'éviter l'apparition d'effets rénaux et neurologiques.

Dans l'alimentation, les niveaux moyens estimés dans l'alimentation aux Pays-Bas sont susceptibles de rester en deçà de la valeur de référence de 3 µg/kg/j. En France et au Royaume-Uni, il semble difficile de conclure en l'absence de données suffisamment précises quant à la teneur en masse de NPs de TiO₂ dans le TiO₂ ingéré. En fonction des données disponibles, la valeur de référence est susceptible d'être dépassée d'un facteur 100 en France en considérant les habitudes alimentaires moyennes des enfants et une teneur maximale en NPs dans le TiO₂ ingéré. Enfin, concernant les USA, en l'absence d'information sur la teneur massique en NPs de TiO₂ dans le TiO₂ ingéré par la population, à l'image de celles fournies pour l'Europe par l'EFSA, il semble difficile d'estimer une DJE spécifique en NPs de TiO₂.

Milieu	Concentrations mesurées	Lieu
Air	10 ⁻³ - 5.10 ⁻² µg/m ³ (modélisation)	Suisse, Europe
	Excédent de 2-3 µg/m ³ en aval d'un site de production (TiO ₂ total)	France
Alimentation	0,4 – 10,4 mg/kg/j TiO ₂ total (entre 0 et 3.2% en masse sous forme de nanoparticules) 0 – 332 µg NPs TiO ₂ /kg/j	France
	0.06 – 0.67 mg TiO ₂ total/kg/j (moyenne) 0.19 – 2.16 µg NPs TiO ₂ /kg/j (moyenne) P95 DJE : 0.74 - 4.16 µg NPs TiO ₂ /kg/j	Pays-Bas
	Moy : 0.5 - 1.4 mg TiO ₂ total /kg/j Max : 1.1 - 3.2 mg TiO ₂ total /kg/j P95 DJE : entre 3 et 4 fois plus élevées que les DJE moyenne	Pays-Bas
	0.7 - 2 mg TiO ₂ total/kg/j	USA
	1 - 3 mg TiO ₂ total/kg/ j 31 – 96 µg NPs TiO ₂ /kg/j	UK

Eau de surface	2 - 5 µg/L Ti (sans granulométrie) 2,1 - 74,7 µg/L TiO ₂ (sans granulométrie) 3.10 ⁻³ – 1.6 µg/L TiO ₂	France France UK
Eau résiduaire urbaine	1 et 50 µg/L	US, UK, Canada
Sédiments	5 - 10 µg/L Ti (sans granulométrie) 5481 – 7673 mg/kg MS (sans granulométrie) 1 et 10 mg/L (modélisation)	France France Europe
Sols	4895 – 7636 mg/kg MS (sans granulométrie) 10 ⁻⁵ et 1000 µg/g sol (modélisation)	France Suisse, Europe, Afrique du Sud
Boues de STEP	0.5 et 10 mg/g	UK, US, Canada

Tableau 9 - Bilan extrait des données collectées dans l'étude bibliographique sur les niveaux d'exposition dans l'environnement (les données complètes ainsi que les références bibliographiques sont précisées en Annexe 5)

Bibliographie associée au chapitre VI Niveaux d'exposition constatés ou estimés

Adam, 2015 : V.Adam, Ecotoxicological impact and risk assessment of engineered TiO₂ nanomaterials on water, sediments and soil by building a combined RALCA (Risk Assessment – Life Cycle Assessment) model, Thèse 2015

Adam et al., 2016 : Aggregation behaviour of TiO₂ nanoparticles in natural river water, Veronique Adam, Stephanie Loyaux-Lawniczak, Jerome Labille, Catherine Galindo. Mireille del Nero, Sophie Gangloff, Tiphaine Weber, Gaetana Quaranta, *J Nanopart Res* (2016) 18:13

ANSES, 2017 : Avis de l'ANSES relatif à une demande d'avis relatif à l'exposition alimentaire aux nanoparticules de dioxyde de titane, 2017

Asbach, 2017 : Review of measurement techniques and methods for assessing personal exposure to airborne nanomaterials in workplaces. Asbach C., Alexander C., Clavaguera S., Dahmann D., Dozol H., Faure B., Fierz M., Fontana L., Iavicoli L., Kaminski H., MacCalman L., Meyer A., Plath, Simonow B., Van Tongeren M., Todea AM., *Science of the Total Environment*, 603–604 (2017) 793–806

Boffetta et al., 2001 : Exposure to titanium dioxide and risks of lung cancer in a population-based study from Montreal. Boffetta P., Gaborieau V, Nadon L, Parent M-E, Weiderpass E, Siemiatycki J. *Scand J Work Environ Health* 2001, 27, 227-232.

Boffetta et al., 2004 : Mortality among workers employed in the titanium dioxide production industry in Europe. Boffetta P., Soutar A, Cherrie JW, Granath F, Andersen A, Anttila A, Blettner M, Gaborieau V, Klug SJ, Langard S, Luce D, Merletti F, Miller B, Mirabelli D, Pukkala E, Adami HO, Weiderpass E. *Cancer Causes Control* 2004, 15(7), 697-706.

Bossa et al., 2017 : Environmental exposure to TiO₂ nanomaterials incorporated in building material, Bossa N, Chaurand P, Levard C, Borschneck D, Miche H, Vicente J, Geantet C, Aguerre-Chariol O, Michel FM, Rose J., *Environmental Pollution* 220 (2017) 1160-1170

Guseva Canu et al., 2017 : Qualitative and Semiquantitative Assessment of Exposure to Engineered Nanomaterials within the French EpiNano Program: Inter- and Intramethod Reliability Study, Guseva Canu I, Jezewski-Serra D, Delabre L, Ducamp S, Iwatsubo Y, Audignon-Durand S, Ducros C, Radauceanu A, Durand C, Witschger O, Flahaut E., *Annals of Work Exposures and Health*, 2017, Vol. 61, No. 1, 87–97

Chen & Fayerwater, 1988. Epidemiologic study of workers exposed to titanium dioxide. : Chen JL & Fayerwater WE, *J occup Med* 1988, 30(12), 937-942.

Cox et al., 2016 : Ashley Cox, P. Venkatachalam, Shivendra Sahi, Nilesh Sharma, Silver and titanium dioxide nanoparticle toxicity in plants: A review of current research, Review article, *Plant Physiology and Biochemistry*, Volume 107, October 2016, Pages 147-163

Debia et al., 2016 : A systematic review of reported exposure to engineered nanomaterials, Debia M, Bakhiyi B, Ostiguy C, Verbeek JH, Brouwer DH, Murashov V., *The Annals of occupational hygiene*, Volume 60, Issue 8, 1 October 2016, pages 916-935

Deveau et al. 2015 : The Global Landscape of Occupational Exposure Limits—Implementation of Harmonization Principles to Guide Limit Selection, M. Deveau, C-P Chen, G. Johanson, D. Krewski, A. Maier, K. J. Niven, S. Ripple, P. A. Schulte, J. Silk, J. H. Urbanus, D. M. Zalk, and R. W. Niemeier, *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 2015, 12: S127–S144

Ding et al. 2017 : Airborne engineered nanomaterials in the workplace—a review of release and worker exposure during nanomaterial production and handling processes, Yaobo Ding, Thomas A.J. Kuhlbusch, Martie Van Tongeren, Araceli Sánchez Jiménez, Ilse Tuinman, Rui Chen, Iñigo Larraza Alvarez, Urszula Mikolajczyk, Carmen Nickel, Jessica Meyer, Heinz Kaminski, Wendel Wohlleben, Burkhard Stahlmecke, Simon Clavaguera, Michael Riediker, *Journal of Hazardous Materials* 322 (2017) 17–28

EFSA (2016), Re-evaluation of titanium dioxide (E171) as a food additive. *EFSA Journal* 2016; 14(9):4545.

Ellis et al., 2013 : Occupational exposure and mortality among workers at thress titanium dioxide plants. Watkins JP, Tankersley WG, Phillips JA, Girardi D. *American journal of industrial medicine* 2013, 56, 282-291.

Fryzek et al., 2003 : A cohort mortality study among titanium dioxide manufacturing workers in the United States, Fryzek JP, Chadda B, Marano D, White K, Schweitzer S, McLaughlin JK, Blot WJ., *J Occup Environ Med.* 2003 Apr;45(4):400-9.

Ge et al., 2013 : Potential Mechanisms and Environmental Controls of TiO₂ Nanoparticle Effects on Soil Bacterial Communities, Yuan Ge, John H. Priester, Laurie C. Van De Werfhorst, Joshua P. Schimel, and Patricia A. Holden, *Environ. Sci. Technol.* 2013, 47 (24), pp 14411–14417

Guseva Canuet al., 2017 : Qualitative and Semiquantitative Assessment of Exposure to Engineered Nanomaterials within the French EpiNano Program: Inter- and Intramethod Reliability Study. Guseva Canu I., Jezewski-Serra D, Delabre L, Ducamp S, Iwatsubo Y, Audignon-Durand S, Ducros C, Radauceanu A, Durand C, Witschger O, and Flahaut E. *Annals of Work Exposures and Health* 2017, Vol. 61(1), 87–97

Gottschalk et al., 2013 : Environmental concentrations of engineered nanomaterials: Review of modeling and analytical studies, Gottschalk F, Sun T, Nowack B., *Environmental Pollution*, 2013 Oct; 181:287-300.

Lee et al. 2011 : Exposure assessment of workplaces manufacturing nanosized TiO₂ and silver, Lee JH, Kwon M, Ji JH, Kang CS, Ahn KH, Han JH, Yu IJ. Ji Hyun, *Inhalation Toxicology*, 2011; 23(4): 226–236

Ichihara et al., 2016 : Exposure assessment and heart rate variability monitoring in workers handling titanium dioxide particles: a pilot study. Ichihara S., Li W, Omura S, Fujitani Y, Liu Y, Wang Q, Hiraku Y, Hisanaga N, Wakai K, Ding X, Kobayashi T, Ichihara G. *J Nanopart Res.* 2016, 18: 52

Ichihara et al., 2011 : Occupational health survey on workers handling titanium dioxide - Abstracts / Ichihara S., Kobayashi T, Omura S, Li W, Ding X, Hiraku Y, Ichihara G. *Toxicology Letters* 2011, 205S, S180–S300

INERIS 2014 : Accompagnement au développement des nanotechnologies : Qualification/Quantification de l’empreinte environnementale des activités industrielles productrices ou intégratrices de substances à l’état nanoparticulaire. Campagne CRISTAL – Thann, juillet-août 2013.

Chazelet et al. 2016 : Dioxyde de titane nanométrique : de la nécessité de proposer une valeur limite d’exposition professionnelle, S. Chazelet, J.-R. Fontaine, S. Binet, L. Gaté, G. Hédelin, S. Malard, M. Ricaud, D. Rousset, Ol. Witschger, *Note scientifique et technique* (NS 349), INRS (2016), 242, 19p

A. J. Koivisto, J. Lyyräinen, A. Auvinen, E. Vanhala, K. Hämeri, T. Tuomi, and J. Jokiniemi, Industrial worker exposure to airborne particles during the packing of pigment and nanoscale titanium dioxide. *Inhal Toxicol.* 2012 Oct; 24(12):839–49.

Kubo-Irie et al., 2016 : The transfer of titanium dioxide nanoparticles from the host plant to butterfly larvae through a food chain, M. Kubo-Irie, M. Yokoyama, Y. Shinkai, R. Niki, K. Takeda, M. Irie, *Scientific Reports* (2016) 6:23819, DOI: 10.1038/srep23819

Kuhlbusch et al., 2011 : Nanoparticle exposure at nanotechnology workplaces: A review. T. AJ Kuhlbusch, C. Asbach, H. Fissan, D. Göhler and M. Stintz. *Particle and Fibre Toxicology* 2011, 8:22

Xu et al., 2016 : Exposure assessment of workplace manufacturing titanium dioxide particles, Huadong Xu, Lin Zhao, Zhangjian Chen, Jingwen Zhou, Shichuan Tang, Fanling Kong, Xinwei Li, Ling Yan, Ji Zhang, Guang Jia, *Journal of Nanoparticle Research*, October 2016, 18:288

Liao et al., 2013 : Six-month follow-up study of health markers of nanomaterials among workers handling engineered nanomaterials. Chung YT, Lai CH, Wang SL, Chiang HC, Li LA, Tsou TC, Li WF, Lee HL, Wu WT, Lin MH, Hsu JH, Ho JJ, Chen CJ, Shih TS, Lin CC, and Saou-Hsing Liou. *Nanotoxicology, Early Online:1-11*

Liao et al., 2014 : Sneezing and allergic dermatitis were increased in engineered nanomaterial handling workers. Liao HY, Chung YT, Lai CH, Lin MH, Liou SH. *Ind Health.* , 52:199–215

Li, 2017 : Fate and Biological Effects of Titanium Dioxide Nanoparticles in the Aquatic Environment, Ling Li, thesis, 2017, University of Helsinki

Liou et al., 2012 : Epidemiological study of health hazards among workers handling engineered nanomaterials. Tsou TC, Wang SL, Li LA. *J Nanopart Res.*, 14, 878–892.

Lopez de Ipiña et al. 2015 : Analysis of multivariate stochastic signals sampled by on-line particle analyzers: Application to the quantitative assessment of occupational exposure to NOAA in multisource industrial scenarios (MSIS), J M López de Ipiña, C Vaquero, C Gutierrez-Cañas and D Y H Pui, *Journal of Physics: Conference Series* 617 (2015)

NIOSH, 2011 : Occupational exposure to titanium dioxide. Current intelligence bulletin n°63, 2011

Pelclova et al., 2016 : Markers of oxidative damage of nucleic acids and proteins among workers exposed to TiO₂ (nano) particles. Zdimal V, Fenclova Z, Vlckova S, Turci F, Corazzari I, Kacer P, Schwarz J, Zikova N, Makes O, Syslova K, Komarc M, Belacek J, Navratil T, Machajova M, Zakharov S. *Occup Environ Med* 2016, 73:110–118

Rafique et al., 2014 : Growth Response of Wheat to Titania Nanoparticles Application, R. Rafique, M. Arshad, M. F. Khokhar, I. A. Qazi, A. Hamza, N. Virk, *NUST Journal of Engineering Sciences* 2014, Vol. 7, No. 1, 2014, pp. 42-46

Raliya et al., 2015 : Mechanistic evaluation of translocation and physiological impact of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles on the tomato (*Solanum lycopersicum* L.) plant, R. Raliya, R. Nair, S. Chavalmane, W.-N. Wangab, P. Biswas, *Metallomics*, 7 (12), 1584-1594, 2015

Rompelberg et al., 2016 : Oral intake of added titanium dioxide and its nanofraction from food products, food supplements and toothpaste by the Dutch population, Rompelberg C, Heringa MB, van Donkersgoed G, Drijvers J, Roos A, Westenbrink S, Peters R, van Bommel G, Brand W, Oomen AG, *Nanotoxicology* 2016, 10:10, 1404-1414, DOI: 10.1080/17435390.2016.1222457

Ropers et al., 2017 : Application of Titanium Dioxide (2017) - Chapter 1 : Titanium Dioxide as Food Additive, Marie-Hélène Ropers, Hélène Terrisse, Muriel Mercier-Bonin and Bernard Humbert, disponible sous <http://www.intechopen.com/books/application-of-titanium-dioxide>

Peters et al., 2014 : Characterization of Titanium Dioxide Nanoparticles in Food Products: Analytical Methods To Define Nanoparticles, Ruud J. B. Peters, Greet van Bommel, Zahira Herrera-Rivera, Hans P. F. G. Helsper, Hans J. P. Marvin, Stefan Weigel, Peter C. Tromp, Agnes G. Oomen, Anton G. Rietveld, and Hans Bouwmeester, *J. Agric. Food Chem.* 2014, dx.doi.org/10.1021/jf5011885

Servin et al., 2012 : Synchrotron Micro-XRF and Micro-XANES Confirmation of the Uptake and Translocation of TiO₂ Nanoparticles in Cucumber (*Cucumis sativus*) Plants, A. D. Servin, H. Castillo-Michel, J. A. Hernandez-Viezcas, B. Corral Diaz, J. R. Peralta-Videoa, and J. L. Gardea-Torresdey, *Environ. Sci. Technol.*, 2012, 46 (14), pp 7637–7643

Sprong et al., 2015 : Exposure assessment of the food additive titanium dioxide (E 171) based on use levels provided by the industry, Sprong C, Bakker M, Niekerk M, Vennemann M, RIVM Letter report 2015-0195

Vaquero et al., 2015 : Occupational exposure to nano-TiO₂ in the life cycle steps of new depollutant mortars used in construction, C Vaquero, N Gelarza, J L López de Ipiña, C Gutierrez-Cañas, I Múgica, G Aragón, M Jaen, R Pina, I Larraza, A Esteban-Cubillo, D Thompson and D Y H Pui, *J. Phys.: Conf.* 2015, Ser. 617

Weir, 2011 : A. Alan Weir, TiO₂ Nanomaterials: Human Exposure and Environmental, Thesis, 2011, USA

Weir et al., 2012 : Titanium Dioxide Nanoparticles in Food and Personal Care Products, A. Weir, P. Westerhoff, L. Fabricius, K. Hristovski, and N. von Goetz, *Environ. Sci. Technol.*, 2012, 46 (4), pp 2242–2250.

Luo et al., 2014 : Measurement and characterization of engineered titanium dioxide nanoparticles in the environment, Zhuan-xi Luo, Zhen-hong Wang, Bin Xu, Ionnis L. Sarakiotis, Gijs Du Laing, Changzhou Yan, *Journal of Zhejiang University SCIENCE A*, August 2014, Volume 15, Issue 8, pp 593–605

Yang et al., 2014 : Characterization of Food-Grade Titanium Dioxide: The Presence of Nanosized Particles, Yu Yang, Kyle Doudrick, Xiangyu Bi, Kiril Hristovski, Pierre Herckes, Paul Westerhoff, and Ralf Kaegi, *Environ. Sci. Technol.*, 2014, 48 (11), pp 6391–6400

VII. Gestion du risque : pratiques au plan national et international

VII.1 Pratiques en milieu professionnel

VII.1.1 Au niveau national

VII.1.1.1 Aspects réglementaires

La prévention des risques liés à la mise en œuvre des nanomatériaux est soumise à la réglementation du code du travail relative à la prévention des risques liés aux agents chimiques dangereux (ACD : articles R. 4412-1 et suivants). De même, si une substance, déjà classée pour ses effets CMR, et entrant à ce titre dans le champ d'application de l'article R. 4412-59 du code du travail, est produite sous la forme de particules de taille nanométrique, les règles spécifiques aux CMR s'appliquent²⁴

Par ailleurs, compte tenu des connaissances encore limitées sur la toxicité des nanomatériaux, l'employeur se doit d'engager une démarche de prévention afin de limiter autant que faire se peut l'exposition à cette nouvelle famille d'agents chimiques. Même s'il n'existe pas de réglementation spécifique à la protection des travailleurs exposés aux nanomatériaux, les pratiques à mettre en œuvre sont semblables aux pratiques concernant d'autres substances chimiques (ventilation, confinement, port des équipements de protection individuelles (EPI), signalisation, fiches de données de sécurité, etc.), tout en gardant à l'esprit la capacité de persistance et de diffusion spécifique des nanomatériaux dans l'environnement de travail (INRS, 2012).

En France, les principes généraux de prévention sont dans le code du travail art. 4121-2 :

- Éviter les risques ;
- Évaluer les risques qui ne peuvent pas être évités ;
- Combattre les risques à la source ;
- Adapter le travail à l'homme, en particulier en ce qui concerne la conception des postes de travail ainsi que le choix des équipements de travail et des méthodes de travail et de production, en vue notamment de limiter le travail monotone et le travail cadencé et de réduire les effets de ceux-ci sur la santé ;
- Tenir compte de l'état d'évolution de la technique ;
- Remplacer ce qui est dangereux par ce qui n'est pas dangereux ou par ce qui est moins dangereux ;
- Planifier la prévention en y intégrant, dans un ensemble cohérent, la technique, l'organisation du travail, les conditions de travail, les relations sociales et l'influence des facteurs ambiants, notamment les risques liés au harcèlement moral et au harcèlement sexuel, tels qu'ils sont définis aux articles L. 1152-1 et L. 1153-1, ainsi que ceux liés aux agissements sexistes définis à l'article L. 1142-2-1 ;
- Prendre des mesures de protection collective en leur donnant la priorité sur les mesures de protection individuelle ;

²⁴ <http://travail-emploi.gouv.fr/sante-au-travail/prevention-des-risques/autres-dangers-et-risques/article/nanomateriaux>

- Donner les instructions appropriées aux travailleurs.

VII.1.1.2 Enquête sur les pratiques

Lors de la saisine de l'AFSSET en 2006 relative aux nanomatériaux et à la sécurité au travail (AFSSET, 2008), l'agence a mené une enquête sur les pratiques des établissements industriels et des laboratoires concernant la prise en compte du risque d'exposition aux nanomatériaux. Cette étude peut être rapprochée de l'étude internationale de l'ICON (ICON, 2006) qui est présentée dans le paragraphe sur les pratiques au niveau international.

Les objectifs de cette enquête étaient de (1) réunir les informations sur les actions menées pour identifier les dangers potentiels liés aux nanomatériaux, (2) connaître la manière dont se fait la communication des résultats de ces évaluations de dangers aux autorités compétentes, (3) recueillir des informations sur les évaluations de risques réalisées en milieu professionnel et les moyens de prévention mis en œuvre pour garantir la protection des travailleurs susceptibles d'être exposés aux nanomatériaux.

Les structures sollicitées étaient les entreprises industrielles (n=178) ayant une activité liée aux nanomatériaux (fabrication, intégration et transformation), les laboratoires privés et les laboratoires de recherche publics (n=41). Le faible taux de réponse à l'enquête, avec 26 entreprises industrielles et 13 laboratoires de recherche (soit 146 nanomatériaux identifiés et renseignés), n'avait pas permis de considérer ces résultats comme représentatifs du secteur des nanomatériaux en France. A ce jour, il ne semble pas exister de données plus récentes.

Les résultats, exprimés en nombre de nanomatériaux identifiés, montrent que :

- en termes de mesures organisationnelles, aucun établissement n'avait déclaré avoir fait une démarche de substitution sur la technologie ou sur les produits. Les mesures organisationnelles concernent la diminution du nombre de personnes exposées (17 nanomatériaux), la réduction des temps d'exposition (14 nanomatériaux) et l'utilisation de VME²⁵ (29 nanomatériaux) ;
- les mesures de prévention collectives suivantes sont pratiquées : confinement (11), processus en vase clos (12), aspiration à la source (22), encoffrement capotage (13), ventilation générale (9), recyclage de l'air (4), filtration de l'air pollué (4), hottes (27), boîte à gants (9), procédés techniques de limitation de la dispersion (14), locaux en dépression (2) ;
- les mesures de prévention individuelles suivantes sont utilisées : combinaison de protection (22), gants de protection (56), lunette de protection (51), protection respiratoire (39), consignes de sécurité (34), formation sur les risques (28), formation sur les bonnes pratiques (33), formation au poste de travail (36).

²⁵ Valeurs moyennes d'exposition

VII.1.1.3 Les bonnes pratiques

Concernant la gestion du risque en France, les principales recommandations relatives aux nanomatériaux sont proposées par l'INRS (INRS, 2011) (INRS, 2014a) (INRS, 2014b) mais aussi par l'AFSSET (AFSSET, 2008) et l'UIC (UIC, 2009). Dans son rapport de 2008, l'AFSSET expose le principe **STOP** qui indique l'ordre de priorité des 4 axes de contrôle pour limiter les expositions :

1. principe de substitution,
2. mesures technologiques,
3. mesures organisationnelles
4. équipement de protection individuelle.

Ce principe est repris dans le guide de bonnes pratiques de l'UIC (UIC, 2009).

Au niveau des procédés

Il est possible d'agir sur les procédés en mettant en œuvre des techniques de substitution et des mesures techniques et organisationnelles. Dans le cadre des nanomatériaux, la substitution ne consiste pas à remplacer les substances nanoparticulaires par des particules micrométriques, ce qui perdrait l'intérêt de ces nouvelles substances, mais bien de changer la nature physique du matériel en utilisant, par exemple, des formes qui limitent la dispersion dans l'air comme les formes de suspension liquide, de gel, en pastille ou incorporés dans des matrices. Il pourrait être également envisageable de modifier le type d'application par exemple, liquide plutôt que poudre ou spray (AFSSET, 2008), (UIC, 2009).

D'autre part, il est également recommandé, quand cela est possible :

- d'automatiser les mécanismes de production et de réaliser les tâches les plus critiques, qui génèrent des aérosols, telles que l'ensachage ou le transvasement, dans un système de confinement ;
- de privilégier les méthodes de fabrication en phase liquide au détriment des techniques en phase vapeur ;
- d'optimiser les procédés afin d'utiliser des quantités plus faibles.

Enfin, afin de limiter le risque d'une exposition directe à des nanoparticules libres, dans le cadre des activités de stockage et de transport, il peut être envisagé de conditionner ces dernières au sein d'une matrice liquide ou solide, dans la mesure où cela est techniquement réalisable et que cette solution n'entraîne pas de risques d'exposition nouveaux et plus importants pour les travailleurs (nature potentiellement toxique de la matrice...).

Au niveau des zones de travail

Les recommandations sur les zones de travail sont d'ordre technique et organisationnel. Elles portent sur la nécessité :

- d'une ventilation locale adaptée, qui permet de maintenir un bas niveau de concentration de nanoparticules dans l'air sur les lieux de travail. La ventilation générale n'est pas suffisante car elle entraîne une dilution et une dispersion des polluants dans tous les locaux ;

- d'une filtration de l'air avant rejet à l'extérieur des bâtiments par des filtres à fibre à très haute efficacité de classe supérieure à H13. En effet, il a été démontré l'augmentation de l'efficacité des filtres à fibres avec la diminution de la taille des particules, dus aux mouvements browniens des particules nanométrique ;
- de mettre en œuvre un captage des polluants à la source avec des sorbonnes, des boîtes à gants ou des dispositifs à flux laminaire ;
- d'une identification et délimitation de la zone de travail. Comme il n'existe pas de pictogramme harmonisé au niveau français ou européen, l'INRS en propose un. L'accès à ces zones doit être restreint aux seuls opérateurs fabriquant ou manipulant les nanomatériaux et également au personnel d'entretien et de maintenance ;
- d'appliquer les règles d'hygiène comme l'interdiction de boire ou de manger sur les lieux de travail, sauf dans les aires dédiées.

Au niveau des travailleurs

Une fois que toutes les mesures collectives sont mises en œuvre, il doit être proposé aux travailleurs des équipements de protection individuelle (EPI), de type :

- appareils respiratoires : ils doivent être adaptés à la tâche et permettre son exécution, selon que les travaux sont peu exposants ou très exposants, tout en conservant le meilleur confort possible pour les travailleurs. A minima, le travailleur peut porter un masque ou demi-masque avec filtres anti poussière P3 jusqu'à un appareil de protection respiratoire isolant type masque complet, cagoule ou combinaison à adduction d'air comprimé (TM3 P ou TH3 P) ;
- vêtement de protection : qui doivent permettre une protection contre le risque chimique de type 5, étanche à l'air, en Tyvec®, ainsi que des gants étanches et jetables (en nitrile ou vinyle) et des couvre-chaussures. Des zones de vestiaires (avec douches) doivent être présentes afin de ne pas contaminer les autres zones où il n'y a pas de manipulation de nanomatériaux et ne pas mélanger les vêtements de travail et les vêtements de ville ;
- lunettes équipées de protection latérales.

En parallèle, l'employeur doit assurer (1) une formation et information des travailleurs sur le danger potentiel des nanomatériaux ; (2) une traçabilité des expositions (en termes de temps d'exposition, de quantité manipulée, de type de produit manipulé) et (3) un suivi médical de ses employés. À titre d'exemple, en France, les employés de Cristal font l'objet d'un suivi médical renforcé notamment avec des visites médicales annuelles, des épreuves fonctionnelles respiratoires tous les 3 ans et une possibilité de radiographie pulmonaire à la demande de l'opérateur (audition Cristal, 2017).

Une fois mise en place, ces mesures doivent être évaluées pour juger de leur pertinence.

Au niveau du stockage des produits et du traitement des déchets

Le stockage des nanomatériaux présente un aspect particulier en raison des caractéristiques granulométrique et de la réactivité de surface des nanomatériaux. Le faible diamètre des matériaux

augmente le temps de sédimentation et facilite la remise en suspension. Comme pour les modalités de transport, il n'existe pas en France de réglementation spécifique encadrant les modalités de stockage des nanomatériaux. L'INRS (INRS, 2012) formule quelques recommandations :

- Le stockage des nanomatériaux devrait s'effectuer dans un local central afin de limiter les zones de stockage tampon. Si le stockage central n'est pas uniquement réservé au stockage de nanomatériaux, la zone réservée aux nanomatériaux doit être clairement identifiée (ex : panneau d'avertissement « Risques d'exposition aux nanomatériaux »).
- Le local de stockage doit être facilement accessible, permettant ainsi une évacuation rapide en cas d'accident ou d'incident.
- Le local est fermé en dehors des heures de travail et son accès est réservé aux personnes spécialement désignées et formées,
- Un registre des nanomatériaux stockés doit être maintenu à jour ainsi qu'un plan de stockage comportant la localisation précise des produits (séparation des produits incompatibles)
- Une procédure d'élimination des nanomatériaux inutiles doit être élaborée,
- Des capacités de rétention devront être prévues (étagères, chariots de manutention, etc.), le local de stockage est lui-même en rétention générale ; une rétention déportée²⁶ permettant la récupération des eaux d'extinction est la solution à préférer en cas de réalisation de locaux neufs ou de réaménagement important,
- Le local central doit être équipé d'une ventilation mécanique, les murs et les sols doivent être lisses, résistants aux produits stockés, imperméables et facilement nettoyable. Si nécessaire, ils sont également conducteurs d'électricité statique pour éviter l'accumulation de charges électriques,
- Des chiffons de nettoyage ainsi qu'un aspirateur équipé de filtres à très haute efficacité doivent être mis à disposition dans le local.
- Des équipements de protection individuelle doivent également être disponibles à proximité de l'entrée du local
- La mise en œuvre d'un procédé de stockage à atmosphère contrôlée peut également être préconisée lors de la manipulation de NPs.

Dans un de ses rapports paru en 2008, l'ANSES renseigne les ordres de grandeurs de quantités de nanoparticules stockées par les entreprises qui les manipulent. D'après ce document, la quantité moyenne en stock sur le site a été précisée pour 54 nanomatériaux sur les 146 recensés. Pour les 49 nanomatériaux signalés par les établissements industriels, la quantité indiquée varie entre 5 grammes et 5 500 tonnes. 25% des établissements ayant répondu ont un stock inférieur à 2,75 kg. 50% des établissements ont un stock inférieur à 70 kg et 75% ont un stock inférieur à 12,5 tonnes. Ces données sont à considérer avec recul car les NPs de TiO₂ ne faisaient pas partie des nanomatériaux pour lesquels des données étaient disponibles (ANSES, 2008).

L'inflammabilité et l'explosivité des nanopoudres ont fait l'objet d'un rapport en 2009 en France (Vignes et al, 2009). Cette étude a notamment montré qu'en fonction du type de NPs, la taille des

²⁶ Rétention éloignée du lieu de stockage, via une canalisation

particules pouvait augmenter ou réduire leur capacité d'oxydation. Toutefois cette étude s'est focalisée sur des particules plus ou moins réactives comme les particules de noir de carbone, d'aluminium ou les nanotubes de carbone. Dans le cas particulier du dioxyde de titane, il s'agit d'un composé ininflammable, non combustible, non explosible car minéral et déjà sous forme oxydée (INRS, 2012).

Concernant le traitement des déchets (conditionnements, filtres des installations de ventilation, sacs aspirateurs, EPI jetables) il est recommandé de les traiter comme des déchets dangereux.

VII.1.1.4 Les procédures d'urgence en cas d'accident

Il n'existe pas de procédure d'alerte standard concernant les NPs, c'est donc à chaque entreprise d'en rédiger une dans le cadre du plan d'opération interne. Sur le site du gouvernement²⁷, il existe une procédure d'alerte si quelqu'un est témoin d'un accident routier impliquant des substances chimiques. Celle-ci est reprise ci-dessous mais elle n'est pas spécifique au transport des nanomatériaux :

- Donnez l'alerte en téléphonant aux sapeurs-pompiers (composez le 18), à la police ou la gendarmerie (le 17). Précisez le lieu, le moyen de transport impliqué, le nombre approximatif de victimes et, dans la mesure du possible, le numéro ONU du produit, le numéro d'identification du danger, ainsi que la nature du sinistre.
- S'il y a des victimes, ne les déplacez pas, sauf en cas d'incendie.
- Si un nuage toxique vient vers vous, fuyez selon un axe perpendiculaire au vent, mettez-vous à l'abri dans un bâtiment clos à proximité immédiate (confinement), ou quittez rapidement la zone (éloignement).
- Lavez-vous à l'eau en cas d'irritation, retirez vos vêtements et changez-vous si cela est possible. Consultez un médecin en cas d'apparition de symptômes.

VII.1.2 Au niveau international

VII.1.2.1 Les bonnes pratiques de gestion du risque

Il existe de nombreux guides de bonnes pratiques concernant la gestion du risque lié à une exposition aux nanomatériaux qui émanent d'organismes nationaux, d'universités ou de groupements d'industriels. Le rapport de la commission européenne (EU, 2013) propose une liste présentée dans son annexe 2. Seuls quelques-uns de ces rapports sont présentés ci dessous :

- **USA / ICON** (ICON, 2006)

²⁷ <http://www.gouvernement.fr/risques/transport-de-matieres-dangereuses>

Une synthèse sur les bonnes pratiques dans l'industrie des nanotechnologies a été publiée en 2006, par l'International Council on Nanotechnology (ICON) de l'université de Californie.

Après une vaste consultation mondiale auprès de chercheurs et d'entreprises opérant dans le domaine des nanotechnologies, le rapport présente les principaux moyens de maîtrise collectif de l'exposition, utilisés (exprimée en pourcentage des entreprises ou des laboratoires de recherche pour chacun des moyens mentionnés) :

- 43 % utilisent des hottes de laboratoires,
- 32 % des boîtes à gants,
- 23 % des systèmes sous vide,
- 23 % des chambres blanches,
- 20 % des circuits fermés,
- 15 % des tables ventilées à flux laminaire,
- 12 % des cabinets à biosécurité
- 12 % des sacs à gants.

En outre, le rapport mentionne que :

- 41 % des organisations disent utiliser des blouses de laboratoire (coton, nylon), dont 7 % jetables,
- 26 % utilisent des couvre-tout, dont 7 % jetables, qui offrent une meilleure protection que des blouses,
- 11 % utilisent des chaussures réservées au laboratoire
- 9 % ont leur propre service de buanderie.
- Différents types de gants sont utilisés, mais les plus utilisés sont constitués de nitrile, de latex ou de caoutchouc. Le rapport mentionne également l'utilisation de gants en PVC, en polyéthylène, de néoprène et de cuir. Plusieurs utilisent des gants longs qui recouvrent les poignets ou des paires de gants doubles. Pour la majorité des répondants à cette enquête, le choix des gants est principalement dicté par les solvants utilisés et non par les nanoparticules. Quelques établissements ont rapporté l'utilisation de chaussures antistatiques et de bonnets lorsque les nanoparticules présentent des propriétés explosibles.

Diaz-Soler (Diaz-Soler et al., 2017) a inventorié les moyens de protection des travailleurs manipulant des NPs de différentes natures, au sein de centres de recherche en Espagne (laboratoires universitaires, centres de recherches publics ou privés). Cette étude, basée sur 425 questionnaires complétés, a montré que les travailleurs de ces structures sont susceptibles d'être exposés jusqu'à 5 types de nanomatériaux différents. Les NPs de TiO₂ n'apparaissent pas comme les substances les plus fréquemment utilisées dans ces structures. Cet article indique que les EPI utilisés ne sont pas forcément adaptés aux NPs manipulés. D'après les données collectées, les travailleurs ne semblent pas faire le lien entre les moyens déployés pour limiter leur exposition aux NPs et les risques potentiellement induits par ces substances. Les auteurs soulignent aussi le manque de suivi de la

santé des travailleurs et associent cette lacune au manque de réglementation spécifique aux NPs, et ce, bien que des accidents aient déjà été recensés.

- **Consortium NanoSafePack** (Consortium NanoSafePack, 2014)

La recherche qui a conduit à la publication de ce document a été financée par le septième programme cadre de l'Union Européenne (FP7/2007-2013). Ce projet avait comme objectif de fournir à l'industrie de l'emballage, des conseils afin de promouvoir la sûreté en termes de maniement et utilisation des nanocharges. Le guide complet est disponible sur ce site <http://www.nanosafepack.eu/news/best-practices-guide-published>. Un mini-guide a été publié en français. Le tableau ci-dessous est repris de ce guide et synthétise les recommandations pour les activités clés durant la production des nanocomposites.

	Conseils de bonnes pratiques	Contrôles techniques	EPI
Synthèses des nanoparticules	<ul style="list-style-type: none"> • Information, instruction et formation; • Minimiser la quantité de particules de nanomatériaux utilisée à un moment donné • Minimiser le nombre de personnes potentiellement exposées; • Minimiser la durée d'exposition potentielle; 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Petites opérations:</i> Hotte ou boîte à gants; • <i>Grandes opérations:</i> Confinement physique/ enfermement de la source d'émission/ ventilation locale par aspiration 	<ul style="list-style-type: none"> • Gants contre les risques chimiques • Demi-masque de protection respiratoire avec filtre P3; • Vêtement en Polyéthylène (grandes opérations); • Blouse de laboratoire sans coton (petites opérations); • Lunettes de protection.
Compoundage fonte	<ul style="list-style-type: none"> • Bon entretien: confinement des déversements et conserver la surface de travail propre; • Se laver les mains avant de quitter le laboratoire/l'espace de travail. 	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermement de la source d'émission/ ventilation locale par aspiration 	<ul style="list-style-type: none"> • Gants contre les risques chimiques; • Demi-masque de protection respiratoire avec filtre P3; • Blouse de laboratoire sans coton.
Nettoyage & entretien	<ul style="list-style-type: none"> • Ne pas brosser; • Ne pas utiliser d'air comprimé pour le nettoyage; • Ne pas utiliser d'aspirateur standard; • Utiliser un aspirateur avec filtre HEPA; • Utiliser des matériaux absorbants /pièges à liquide; • Information, instruction et formation. 	<ul style="list-style-type: none"> • Confinement physique/ enfermement de la source d'émission/ ventilation locale par aspiration 	<ul style="list-style-type: none"> • Gants contre les risques chimiques; • Demi-masque de protection respiratoire avec filtre P3; • Combinaisons non tricotées Tyvek/Tychem polyéthylène; • Lunettes de protection.
Traitement de fin de vie	<ul style="list-style-type: none"> • Information, instruction et formation; • Eviter les procédés énergétiques non nécessaires qui pourraient générer des poussières en suspension dans l'air ou des aérosols; • Minimiser la quantité de particules de nanomatériaux utilisée à un moment donné; • Minimiser le nombre de personnes potentiellement exposées; • Minimiser le potentiel d'exposition. 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Petites opérations:</i> Hotte ou boîte à gants; • <i>Grandes opérations:</i> Confinement physique/ enfermement de la source d'émission/ ventilation locale par aspiration 	<ul style="list-style-type: none"> • Gants contre les risques chimiques; • Demi-masque de protection respiratoire avec filtre P3; • Blouse de laboratoire sans coton.

Tableau 10 : Résumé des mesures de contrôle d'exposition durant la production de nanocomposites (extrait de (Consortium NanoSafePack, 2014)

- **Allemagne / Groupe de travail (UTA/BAuA/BG RCI/VCI/IFA/TUD)** (GT Allemagne, 2011)

Plusieurs instituts allemands ont formé un groupe de travail pour proposer une méthode harmonisée de mesure de l'exposition aux nanomatériaux. Il s'agit de l'IUTA (Institute of Energy and Environmental Technology e.V), du BAuA (Federal Institute for Occupational Safety and Health), du BG RCI (German Social Accident Insurance Institution for the Raw Materials and Chemical Industry), de l'IFA (Institute for Occupational Safety and Health of the DGVV), du TUD (Technical University Dresden) et du VCI (German Chemical Industry Association).

Le résultat de ces travaux est de proposer une approche de mesure de l'exposition à 3 niveaux, qui peut être utilisée par les petites et moyennes industries comme par les grands groupes industriels :

- Niveau 1 : savoirs si des aérosols nanométriques peuvent être émis sur le lieu de travail via une analyse du risque. Si l'analyse du risque ne peut pas exclure l'émission d'aérosols nanométriques, alors le potentiel d'exposition doit être estimé ;
- Niveau 2 : s'il n'existe pas de valeurs limites professionnelles, le niveau d'exposition doit être estimé par rapport au niveau de fond mesuré. Si la concentration mesurée dépasse le niveau de fond, alors le niveau d'exposition doit être estimé via une expertise plus poussée ;
- Niveau 3 : l'évaluation de l'exposition est conduite en utilisant les dernières connaissances et technologie disponibles de mesures des aérosols nanométriques.

- **Allemagne / BAuA (BAuA, 2015)**

Ce document propose 4 critères pour mettre en œuvre les meilleures stratégies de réduction des risques conformément aux 4 axes du principe STOP.

Les 4 critères sont :

1. la forme physique du nanomatériau (intégré dans une matrice, en suspension dans un liquide ou en poudre sèche) ;
2. si le nanomatériau est soluble dans l'eau ;
3. si le nanomatériau est une fibre ou s'il est reconnu comme CMR ;
4. si le nanomatériau en poudre a une toxicité chimique ou une toxicité liée à la caractéristique de la particule elle-même (cas d'une poussière inerte chimiquement avec une toxicologie liée uniquement à la particule).

Ces critères servent à choisir le meilleur niveau de mesure de protection des travailleurs, en suivant le principe de substitution, de mise en œuvre de mesures techniques ou de mesure de sécurité.

- **Pays-Bas / RIVM (RIVM, 2011)**

Le document propose un plan d'action pour organiser un lieu de travail sécuritaire qui se décline en 8 étapes :

- Étape 1 : faire un inventaire des nanomatériaux produits ou utilisés dans l'entreprise et identifier les caractéristiques physiques du produit via une la fiche de donnée de sécurité
- Étape 2 : classer les nanomatériaux en fonction de leur niveau de danger
- Étape 3 : faire un inventaire des activités liées à la fabrication des nanomatériaux dans l'entreprise
- Etape 4 : classer l'exposition potentielle des travailleurs durant leurs activités de fabrication des nanomatériaux

- Etape 5 : sélectionner le « contrôle banding »²⁸ en se référant à une matrice de cotation qui croise le classement du niveau d'exposition et le classement du niveau de danger
- Etape 6 : sélectionner et mettre en œuvre les mesures de contrôles appropriées en fonction du niveau déterminé à l'étape précédente. Les mesures proposées dans le rapport portent sur la réduction à la source, les mesures techniques, les mesures organisationnelles et les équipements de protection individuelle.
- Etape 7 : effectuer une traçabilité des expositions des travailleurs
- Etape 8 : effectuer un suivi médical

- **Canada / IRSST (IRSST, 2008)**

Le document a pour objectif de favoriser le développement sécuritaire des nanotechnologies au Québec en proposant un outil de prise en charge du volet santé et sécurité dans les laboratoires et les établissements produisant ou utilisant des nanoparticules. Etant donné la difficulté d'évaluer l'exposition professionnelle avec des paramètres permettant de relier l'exposition aux risques pour la santé (nombre de particules, surface spécifiques, distribution granulométrique...), l'évaluation quantitative du risque est quasi impossible mais le *control banding* offre une alternative intéressante permettant de déterminer certaines mesures de prévention minimales à mettre en place. Le choix de ces bandes de contrôles est issu d'une matrice reliant la probabilité (niveau potentiel d'exposition) et la sévérité (relié à la toxicité) (Figure 11).

		Probabilité			
		Extrêmement peu vraisemblable (0-25)	Peu vraisemblable (26-50)	Vraisemblable (51-75)	Probable (76-100)
Sévérité	Très élevé (76-100)	BC 3	BC 3	BC 4	BC 4
	Élevé (51-75)	BC 2	BC 2	BC 3	BC 4
	Moyen (26-50)	BC 1	BC 1	BC 2	BC 3
	Bas (0-25)	BC 1	BC 1	BC 1	BC 2

Bandes de contrôle :

BC 1: Ventilation générale

BC 2 : Hottes et systèmes de ventilation à la source

BC 3 : Circuit fermé

BC 4 : Consulter un expert

²⁸ Terme pour lequel une traduction française satisfaisante n'est pas encore disponible. Approche développée en Grande-Bretagne qui permet d'implanter des moyens de maitrises sécuritaires mais réalistes en fonction du risque

Figure 11 - Matrice des bandes de contrôle en fonction de la sévérité et de la probabilité (extrait de (IRSST, 2008))

- **American Chemical Society²⁹ / Lab Safety Guidelines for Handling Nanomaterials**

Dans ce rapport, les lignes directrices suivantes sont proposées :

1. Utilisez les bonnes pratiques générales de sécurité en laboratoire figurant dans votre plan d'hygiène chimique. Porter des gants, des blouses de laboratoire, des lunettes de sécurité, un écran facial, des chaussures fermées si nécessaire.
2. Assurez-vous de prendre en compte les dangers des matériaux lors de l'évaluation des dangers du procédé.
3. Éviter le contact de la peau avec des nanoparticules ou des solutions contenant des nanoparticules en utilisant un équipement de protection individuelle approprié. Ne manipulez pas les nanoparticules avec votre peau nue.
4. S'il est nécessaire de manipuler des poudres de nanoparticules à l'extérieur d'une hotte à flux laminaire alimentée par un filtre HEPA, porter une protection respiratoire appropriée.
5. Utiliser les hottes d'évacuation des fumées pour expulser les fumées des fours tubulaires ou des cuves de réaction chimique.
6. Éliminer et transporter les déchets de nanoparticules conformément aux directives relatives aux déchets chimiques dangereux.
7. Tester les aspirateurs utilisés pour nettoyer les nanoparticules et les unités filtrées par HEPA.
8. Évaluer l'équipement précédemment utilisé (lors de la fabrication ou manipulation des nanoparticules) avant son enlèvement ou sa réutilisation.
9. L'équipement de laboratoire et les systèmes d'extraction doivent également être évalués avant enlèvement ou réparation.
10. Étant donné les différences entre les méthodes de synthèse et les objectifs expérimentaux, aucune recommandation globale ne peut être faite concernant les contrôles des émissions d'aérosols. Cela devrait être évalué au cas par cas.
11. Il convient de prendre en compte la réactivité élevée de certaines nanopoudres en ce qui concerne les risques potentiels d'incendie et d'explosion.

- **Australie / Nanosafe Australia (Nanosafe Australia, 2007)**

Le document expose les mesures de contrôle et les équipements de protection individuelle pour protéger les travailleurs du secteur des nanotechnologies. Celles-ci sont listées ci-dessous:

- ventilation et filtration de l'air efficace (HEPA),
- hotte et cabine de biosécurité avec filtres HEPA de classe II ou III,

²⁹ <https://www.acs.org/content/acs/en/about/governance/committees/chemicalsafety/safetypractices/nanotechnology-safety-resources.html>

- vêtement de protection (Tyvek[®]) incluant gants (nitrile ou polypropylène) et chaussures ou chaussures en néoprène. Il est recommandé de porter une seconde paire de gants en latex,
- présence de vestiaires,
- port d'appareil respiratoire avec des filtres en fibres.

- **Union européenne / commission européenne (EU, 2013)**

Ce rapport présente une hiérarchisation des moyens de contrôle qui devraient être mis en œuvre au sein des entreprises pour garantir la sécurité des travailleurs :

Eliminate / Substitute	The risks posed by a MNM ³⁰ can be eliminated by either avoiding its use or replacing it by a less hazardous agent, taking account of its conditions of use. MNMs (or its bulk form) which are classified as carcinogens or mutagens should be considered as a priority for substitution.
Modify process	Change the process to reduce the extent of concern by, for example: <ul style="list-style-type: none"> • Handling MNMs in liquid media or binding MNMs in solid media • Reducing the amount of MNMs handled, on any given occasion or • Changing work procedures so as to minimize the exposure
Isolate or Enclose	All operations which involve the likely release of MNMs into the air are performed in contained installations or in facilities that can be operated remotely from a protected area
Engineering Control	All processes where there is the potential for creating dusts or aerosols of MNMs are carried out in areas with efficient local exhaust ventilation. Wet cutting is recommended for cutting solid articles containing MNMs
Administrative Control	Working procedures are developed for the safe handling of MNMs and job rotation programmes to minimise individual exposure are implemented. Workers potentially exposed to MNMs are consulted and informed about the results of the Risk Assessment and training courses about the control measures implemented are provided. An Emergency Management Plan should be established.
Personal Protective Equipment (PPE)	PPE is a last resort control measure or a supplemental option to help support higher levels of exposure control. PPE may include respiratory protection devices, dermal protection and eye protection.

Tableau 11 : Hiérarchisation des moyens de contrôle d'exposition (extrait de (EU, 2013)

Les mesures plus détaillées, en fonction du moyen de contrôle, sont présentées dans le rapport et synthétisées ci-dessous :

- type de filtration en fonction du type de nanomatériaux (filtre HEPA de classe 13 ou 14)

³⁰ Manufactured NanoMaterials

- ventilation locale
- nature des EPI : blouse de laboratoire ou combinaison en polyester et/ou coton voir en polyéthylène pour les nanomatériaux les plus préoccupants ; gants en latex avec le port de 2 couches de gants pour les nanomatériaux les plus préoccupants ; lunette de protection ; port de masque de protection
- laverie sur place pour les vêtements de travail
- réduire autant que faire se peut, le nombre de travailleurs exposés ou potentiellement exposés en mettant en œuvre des mesures organisationnelles
- réduire la durée d'exposition et l'intensité d'exposition (en baissant le niveau de concentration ambiant par les installations de ventilation)
- réduire la quantité de nanomatériaux utilisée pour chaque tâche de travail
- adopter les mesures d'hygiène appropriées
- maintenir propres les zones de travail avec des aspirateurs industriels de classe H
- les déchets doivent être contenus dans un sac à double enveloppe
- informer et former le personnel aux dangers potentiels des nanomatériaux

Ces mesures doivent être mise en place, pour tout ou partie, en fonction du niveau de risque estimé.

- **Angleterre / BSI (BSI, 2007)**

Si l'exposition ne peut pas être évitée, elle doit être contrôlée. Ce rapport présente donc une hiérarchisation des mesures de contrôles (Figure 12).

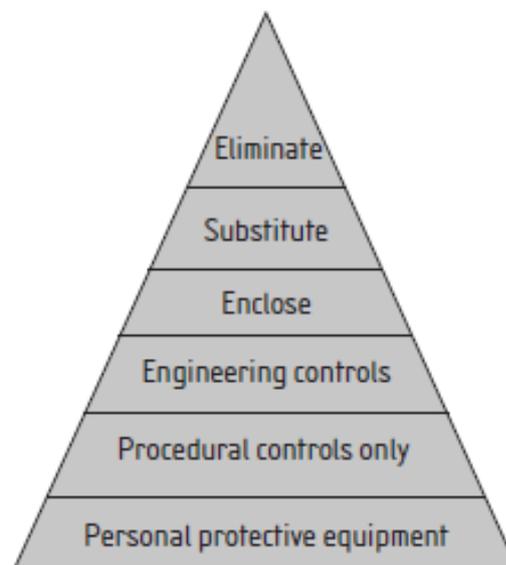


Figure 12 - Hiérarchie des mesures de contrôles (extrait de (BSI, 2007))

Chacune d'entre elle est détaillée par la suite :

- **Éliminer** : Évitez d'utiliser la substance dangereuse ou le processus qui provoque une exposition. Ceci semble peu vraisemblable si le nanomatériau a été sélectionné pour ses propriétés spécifiques.
- **Substituer** : Changer le nanomatériau ou le processus pour un qui présente moins de risque. S'il n'est pas possible de remplacer le nanomatériau ou de modifier le processus, il peut être possible de réduire la probabilité d'exposition en utilisant, par exemple, des nanomatériaux en poudre dans une matrice liquide ou un solide. Des dispersions, des pâtes ou des pastilles doivent être utilisées à la place des substances en poudre, dès que cela est techniquement possible.
- **Confinement** : Toutes les opérations pour lesquelles il y a émission volontaire de nanomatériaux dans l'air doit être effectuée dans des systèmes clos. Tous les autres processus impliquant l'utilisation des nanomatériaux secs doivent être effectués dans des installations fermées lorsque c'est possible.
- **Contrôle d'ingénierie** : Tous les processus doivent être effectués avec une ventilation par extraction (hottes, hottes à aspiration et dépoussiéreurs). La maintenance régulière et les tests de performance de l'extraction des installations doivent être réalisés. L'air extrait ne doit pas être recyclé sans purification préalable.
- **Procédures de contrôle** : Des contrôles procéduraux (réduction du nombre personnel ou le temps passé par le personnel) doivent accompagner les contrôles techniques. Les zones d'accès où des nanomatériaux sont utilisés doivent être restreintes. Une surveillance médicale régulière doit être effectuée. Les vêtements de travail doivent être nettoyés par l'employeur et entreposés séparément des vêtements privés.
- **Protections individuelles** : les protections respiratoires doivent être équipées de filtre haute résolution type P3 ou FFP3. Il y a quatre critères de base pour sélectionner des gants de protection : (1) ils doivent être appropriés au risque et aux conditions d'utilisation ; (2) ils doivent être adaptés aux exigences ergonomiques et à l'état de la santé du porteur ; (3) ils doivent être à la taille du porteur ; (4) ils doivent empêcher l'exposition sans augmenter le risque global.

- **OMS (OMS, 2017)**

Dans son rapport, l'OMS cite un certain nombre de recommandations concernant les bonnes pratiques à adopter et reprises ci-dessous :

Recommandation 1: identifier les classes de danger de tous les MNMs³¹ selon le Système Général Harmonisé (SGH) de Classification et Étiquetage des produits chimiques

Recommandation 2: mettre à jour les fiches de données de sécurité avec des informations sur les dangers spécifiques aux MNMs.

³¹ Nanomatériaux manufacturés

Recommandation 3 : pour évaluer les dangers des fibres respirables et les particules biopersistantes, il est suggéré d'utiliser la classification disponible pour les nanomatériaux du même groupe.

Recommandation 4: évaluer l'exposition des travailleurs avec des méthodes similaires à celles utilisées pour construire les valeurs limites du MNMs.

Recommandation 5: Parce qu'il n'y a pas de valeurs limites réglementaires spécifiques pour les MNM sur les lieux de travail, il est recommandé d'évaluer si l'exposition sur le lieu de travail dépasse une valeur limites proposée pour le MNM.

Recommandation 6: Si une valeur limite spécifique au MNMs n'est pas disponible, il est recommandé de procéder par une approche par étapes pour évaluer l'exposition par inhalation : (1) évaluer le potentiel d'exposition; (2) conduire une évaluation de l'exposition de base ; (3) conduire une évaluation de l'exposition plus poussée, telle que proposée par l'OCDE ou le CEN³².

Recommandation 7: Basé sur le principe de précaution, il est recommandé d'accentuer le contrôle de l'exposition par inhalation par de la prévention.

Recommandation 8: En l'absence d'informations toxicologiques, il est recommandé de mettre en œuvre le plus haut niveau de contrôle, pour éviter toute exposition des travailleurs. Quand des informations sont disponibles, il est recommandé mettre en œuvre les mesures de contrôles les plus adaptées.

Recommandation 9: il est recommandé de mettre en œuvre des mesures de contrôle basées sur un principe hiérarchique (éliminer, contrôles techniques, EPI).

Recommandation 10: il est suggéré de prévenir l'exposition cutanée par des mesures d'hygiène telles que le nettoyage des surfaces et l'utilisation de gants appropriés.

Recommandation 11: Quand l'évaluation et la mesure de l'exposition par un expert n'est pas possible, il est recommandé d'utiliser la méthode du *contrôle banding* pour identifier les mesures de contrôle de l'exposition.

- **USA / NIOSH (NIOSH, 2012)**

Le rapport présente l'utilisation d'un ensemble d'outils ou de stratégies pour diminuer ou éliminer l'exposition des travailleurs à un agent particulier. Ces moyens de contrôles sont hiérarchisés par ordre de priorité : élimination, substitution, confinement, ingénierie de contrôles, contrôles administratifs, protection personnelle équipement (EPI). Ce sont globalement les mêmes recommandations que celles vus précédemment dans les autres rapports.

³² Comité européen de normalisation

Un certain nombre d'université américaine proposent également des guides de bonnes pratiques concernant la manipulation des nanomatériaux. Les recommandations étant du même ordre, à titre d'exemple, le guide de bonnes pratiques de l'université de San Diego est présenté ci-dessous plus en détail.

- **USA (Université de San Diego³³) / Nanotechnology : guidelines for safe research practices**

Le guide se découpe en 8 parties :

1. Formation à la sécurité : information des employés sur (1) les dangers et les risques de la manipulation des nanomatériaux, (2) sur les 4 voies d'exposition potentielles (inhalation, ingestion, injection et cutanée), (3) sur une utilisation correcte des protections individuelles et les moyens de les contrôler ; formation des employés qui travaillent avec des nanoparticules réactives à l'utilisation des extincteurs ; s'assurer que chacun comprend les consignes en cas de situations d'urgence
2. Evaluation des dangers : évaluer les dangers potentiels avant de commencer son travail
3. Equipement de protection individuel (EPI) : porter les EPI adaptés (1) gants en nitrile double, (2) blouse de laboratoire avec manches entièrement prolongées au poignet, (3) lunettes de sécurité, (4) masque avec des filtres approuvés NIOSH qui sont classés N, R ou P-100 (HEPA) pour tout travail à l'extérieur d'une zone ventilée avec des nanomatériaux qui pourraient devenir aéroportés
4. Contrôler le danger : manipuler les nanoparticules dans la mesure du possible sous une forme qui n'est pas facile à transporter dans l'air, comme en solution ou sur un substrat ; travailler sous hotte ; se laver les mains fréquemment et avant le repas ; ne pas fumer, boire ou manger dans les laboratoires en dehors des zones identifiées « clean areas »
5. Situations d'urgence : différentes consignes de sécurité générales sont disponibles selon le type de risque (feu, tremblement de terre, tsunami, radiation, déversement produit chimique, attaque terroriste etc.)
6. Exposition : traiter toute exposition sérieusement, peu importe à quel point cela peut sembler léger pour le moment : demander un avis médical immédiatement ; rincer la peau exposée avec de l'eau pendant au moins 15 minutes tout en enlevant les vêtements contaminés ; rincer les yeux avec de l'eau pendant au moins 15 minutes (les personnes touchées peuvent avoir besoin d'aide pour garder les yeux ouverts sous l'eau)
7. Déchets dangereux : traiter tous les déchets de nanoparticules comme des déchets dangereux à moins qu'elles ne soient connues comme non dangereuses
8. Information disponibles : sites internet où de l'information est disponibles

³³ <http://blink.ucsd.edu/safety/research-lab/nanotechnology.html#>

VII.1.2.2 Les procédures d'urgence en cas d'accident

Dans certains guides, des procédures d'alerte sont également mentionnées, notamment en cas de déversement de nanomatériaux.

- **Union européenne / commission européenne (EU, 2013)**

En cas de déversement de nanomatériaux ou lors de toute situation extraordinaire qui peut entraîner une exposition importante, tout le personnel dans les locaux de travail doit évacuer. La zone de l'accident doit être restreinte le temps du nettoyage. Le personnel qui nettoie doit porter des EPI adaptés (combinaison intégrale type 5, gants, masque avec filtre P3).

- **USA (University of Texas)³⁴ / Nanoparticles safety guide**

L'OSHA préconise des approches standard pour le nettoyage des déversements de liquides et de nanomatériaux : (1) utilisation d'aspirateurs à filtre HEPA, (2) poudrage par mouillage, (3) utilisation de chiffons humides pour essuyer les poudres et (4) application de matériaux absorbants ou de pièges à liquide. Le balayage à sec ou l'utilisation d'air comprimé doit être évité ou utilisé uniquement avec des précautions qui garantissent que les particules en suspension par l'action de nettoyage sont piégées par des filtres HEPA. Si un aspirateur est utilisé, il faut veiller à ce que les filtres HEPA soient correctement installés, et que les sacs et les filtres soient changés conformément aux recommandations du fabricant.

Au minima, les procédures suivantes doivent être suivies lors de la gestion d'un déversement accidentel de nanomatériaux :

- Les petits déversements (impliquant généralement moins de 5 mg de matière) de nanomatériaux contenant de la poudre doivent être essuyés avec un tissu ou une gaze humidifiés avec de l'eau savonneuse. Les surfaces touchées doivent être soigneusement essuyées trois fois avec un produit de nettoyage approprié et avec un chiffon propre et humide pour chaque essuyage. Tous les chiffons et autres matériaux de nettoyage doivent être éliminés comme des déchets dangereux.
- Les petits déversements (impliquant généralement moins de 5 ml de matériau) de solutions contenant des nanomatériaux doivent être couverts et absorbés avec un matériau absorbant. Les zones touchées par les déversements liquides doivent être nettoyées à l'eau et au savon après le retrait du papier absorbant.

Les personnes qui nettoient doivent porter des EPI adaptés.

VII.2 Transport

Le transport des nanomatériaux n'est pas soumis à une réglementation spécifique. Il convient donc de considérer la réglementation en vigueur relative au transport des matières dangereuses

³⁴ <https://www.uth.edu/dotAsset/c6d9a7b4-bdc9-424b-b849-bd6cbadcc398.pdf>

(réglementation ADR pour la route, RID pour les chemins de fer, IATA pour l'air et IMDG pour la mer) et notamment les conditions de transport du titane en poudre.

L'INRS propose une série de bonnes pratiques à employer en cas de transport de nanomatériaux. Il précise qu'ils devraient être transportés dans des contenants étanches, fermés et de préférence rigides : bidons, réservoirs, bouteilles, citernes, fioles, etc. Ils doivent comporter une étiquette mentionnant la présence de nanomatériaux en plus de la nature chimique et de l'étiquetage réglementaire. Si les nanomatériaux sont stockés dans des sacs plastiques, la mise en œuvre d'un emballage double est fortement recommandée. Le sac en plastique peut alors être disposé soit dans un conteneur étanche et étiqueté, soit dans un autre sac plastique étanche et étiqueté (INRS, 2012)

En conclusion, de nombreux guides sont disponibles, tant au niveau national qu'international, sur les bonnes pratiques à mettre en œuvre au sein des entreprises fabriquant ou manipulant des nanomatériaux. Ces bonnes pratiques s'organisent autour de 4 axes, à savoir le principe de substitution, les mesures organisationnelles (temps d'exposition, nombre de personnes potentiellement exposées, automatisation de certaines tâches critiques, confinement...), les mesures technologiques (modification du procédé, ventilation, hotte...), et les équipements de protection individuelle (gants, combinaison, lunette, masque respiratoire). Certains organismes proposent de faire une évaluation du risque en amont pour identifier les meilleures solutions de prévention à adapter (principe du control banding).

VII.3 Pratiques pour le milieu environnemental

VIII.3.1 Les bonnes pratiques

Le ministère de l'environnement, de l'énergie et de la mer a produit, avec des experts de l'INERIS, un guide sur les meilleures techniques pour la protection environnementale dans les sites de production et de manipulation de nanoparticules (Ministère de l'environnement, 2017) sur la base d'analyses documentaires et des visites sur sites industriels, en France et aux Etats-Unis. Ce document a fait l'objet de consultations, notamment auprès des fédérations industrielles, avant sa publication. Ce guide n'a pas pour objectif de proposer des solutions de protection pour les travailleurs mais bien les meilleures techniques disponibles pour limiter les rejets dans l'environnement et protéger les riverains. Cependant, certaines mesures associées à la protection des travailleurs peuvent parfois contribuer également à réduire les émissions diffuses pour les canaliser, ce qui permet ainsi une protection supplémentaire de l'environnement.

Les principales recommandations du guide sont synthétisées ci-dessous :

- Entretien des équipements et des locaux :
 - Confiner les substances à l'état nanoparticulaire
 - Organiser le nettoyage, par voie humide, des installations qui doivent être accessibles. Les murs et sols doivent être lisses pour faciliter le nettoyage.
 - Utiliser un aspirateur à eau équipé de filtre à air à très haute efficacité de classe supérieure à H13

- Prévoir les dispositions en cas de déversement / déconfinement accidentel (couleur du sol différente que la couleur des nanomatériaux utilisés afin d'identifier plus rapidement une dispersion)
- Limiter les émissions dans l'air :
 - Travailler en dispersion dans un liquide ou sous une forme captive (matrice solide),
 - Travailler dans tout ou partie d'un local confiné
 - Capturer les émissions à la source avec un dispositif terminal de filtration/traitement de l'air avant rejet à l'extérieur des locaux
 - Traiter l'air extrait avec des filtres à fibres HEPA 14 (qui nécessite un entretien et une évaluation régulière)

- Limiter les émissions dans l'eau :

Les émissions dans l'eau peuvent venir des eaux de process ou de pollutions d'autres natures comme les retombées atmosphériques. Les techniques pour limiter les émissions dans les eaux sont :

- une station d'épuration interne ou externe avec un fort taux d'abattement
- la collecte séparée des eaux susceptibles de contenir des nanomatériaux
- la destruction de ces eaux par le traitement de déchets adapté

- Prévention des risques accidentels :

La manipulation et le stockage de nanomatériaux présentent également des risques de perte de confinement ou de déversement accidentel. Afin de prévenir ce risque il est nécessaire d'

- Évaluer les risques d'explosion au titre de la directive ATEX
- Entretien et maintenir périodiquement les équipements et les installations
- Supprimer ou substituer les produits ou procédés dangereux
- Réduire les quantités de substances à l'état nanoparticulaire en présence
- Limiter les opérations susceptibles de générer de la poussière ou des aérosols
- Nettoyer régulièrement par aspiration les équipements, les sols et les surfaces de travail
- Limiter la formation de charges électrostatiques
- Utiliser, dans les zones ATEX, des appareils et systèmes de protection conformes aux exigences de la directive 2014/34/UE
- Protéger les équipements contre les conséquences d'une explosion interne, en tenant compte éventuellement des caractéristiques des substances à l'état nanoparticulaire
- Procéder à une maintenance régulière des installations afin d'éviter toute perte de confinement accidentelle

- Former le personnel à la sécurité des opérations mettant en œuvre des substances à l'état nanoparticulaire afin de réduire le risque de déversement ou de perte de confinement accidentelle
- Prévoir des moyens de détecter et d'interrompre une éventuelle fuite ;
- Prévoir des moyens adaptés pour l'extinction d'un éventuel incendie
- Prévoir des procédures d'intervention en situation d'urgence incluant l'alerte et l'information de secours, la protection des travailleurs et des populations, la maîtrise du scénario accidentel, le nettoyage et la remise en service.

VIII.3.2 Les procédures d'urgence en cas d'accident

Aucune procédure d'urgence pour la gestion d'un accident environnemental lié au nano TiO₂, et plus généralement aux nanomatériaux n'a été trouvée sur les différents sites Internet consultés.

Le site du gouvernement rappelle la procédure à suivre pour les riverains, en cas d'accident de la route, lié au transport de matières dangereuses³⁵. Cette procédure est rappelée ci-dessous :

Si vous êtes habitant d'une zone à risque

Si les services de secours demandent de se mettre à l'abri

- Respectez les consignes de confinement, c'est-à-dire : bouchez toutes les entrées d'air (portes, fenêtres, aérations...), arrêtez la ventilation et la climatisation, évitez toute flamme ou étincelle.
- Ne cherchez pas à rejoindre les membres de votre famille s'ils sont à l'extérieur.
- Rendez-vous de préférence dans une pièce possédant une arrivée d'eau.
- N'encombrez pas les réseaux téléphoniques, nécessaires à l'organisation des secours. Ne téléphonez qu'en cas d'urgence vitale
- Ecoutez la radio et ne sortez qu'en fin d'alerte ou signal sur ordre d'évacuation.

Si l'ordre d'évacuer est donné

- Rassemblez vos affaires personnelles indispensables : papiers, argent liquide, médicaments.
- Coupez le gaz et l'électricité.
- Suivez strictement les consignes données par les services de secours.
- Fermez à clé les portes extérieures.
- Dirigez-vous avec calme vers le point de rassemblement fixé.
- Dans tous les cas, restez à l'écoute des autorités et respectez leurs consignes délivrées dans les médias (France Bleu, France Info, France Télévisions, etc.), les sites et réseaux sociaux de la préfecture, du ministère de l'Intérieur et du Gouvernement.

Agir après

³⁵ <http://www.gouvernement.fr/risques/transport-de-matieres-dangereuses>

A la fin de l'alerte, aérez le local ayant été utilisé pour la mise à l'abri.

- Ne touchez pas aux objets, aux aliments, à l'eau qui ont pu être contaminés par des substances toxiques.
- Sans autorisation des autorités, ne consommez aucun aliment (fruits et légumes ou tout produit issu d'animaux d'élevage dont lait, viande, œufs) provenant de la zone éventuellement contaminée.

En conclusion, les mesures de prévention proposées en France pour préserver l'environnement des émissions de nanomatériaux se rapprochent des mesures proposées pour protéger les travailleurs, les deux milieux étant étroitement liés (traitement des rejets, utilisation de procédés moins émetteurs de nanoparticules, entretien des moyens de prévention collectif au sein de l'entreprise, etc.). A ce jour, il ne semble pas exister de procédures d'alerte spécifique aux nanomatériaux

Bibliographie associée aux chapitres VII et VIII. Relatifs à la gestion du risque (classement alphabétique)

AFSSET, 2008 : Nanomatériaux et sécurité au travail. Disponible à l'adresse suivante : <https://www.anses.fr/fr/system/files/AP2006et0006Ra.pdf>

BAuA, 2015 : Safe handling of nanomaterials and other advanced materials at workplaces.

BSI, 2007 : Nanotechnologies. Part 2: Guide to safe handling and disposal of manufactured nanomaterials.

Consortium NanoSafePack, 2014 : Mini-guide : meilleures pratiques pour le maniement et l'utilisation en toute sécurité des nanoparticules dans l'industrie de l'emballage.

Díaz-Soler et al., 2017 : , Nanosafety practices: results from a national survey at research facilities, B. M. Díaz-Soler, M. López-Alonso, M. D. Martínez-Aires, *J Nanopart Res* 2017, 19:169

EU, 2013 : Guidance on the protection of the health and safety of workers from the potential risks related to nanomaterials at work.

GT Allemagne, 2011 : Tiered approach to an exposure measurement and assessment of nanoscale aerosols released from engineered nanomaterials in workplace operations.

ICON, 2006 : Review of safety practices in the nanotechnology industry.

INRS, 2011 : Nanomatériaux. Risques pour la santé et mesures de prévention. Ed 6064.

INRS, 2012 : Les nanomatériaux. Définitions, risques toxicologiques, caractérisation de l'exposition professionnelle et mesures de prévention. ED 6050.

INRS, 2013 : Fiche toxicologique. Dioxyde de titane FT n°291. 15p.

INRS, 2014a : Nanomatériaux. Ventilation et filtration de l'air des lieux de travail. ED6181.

INRS, 2014b : Aide au repérage des nanomatériaux en entreprises. ED 6174.

IRSST, 2008 : Guide de bonnes pratiques favorisant la gestion des risques reliés aux nanoparticules de synthèse.

JSOH, 2017 : Recommendation of occupational exposure limits (2017-2018). *Journal of occupational health*, 59, 436-469.

Ministère de l'Environnement, de l'énergie et de la mer (2017). Meilleures techniques à envisager pour la mise en œuvre des substances à l'état nanoparticulaire.

Nanosafe Australia, 2007 : Current OHS best practices for the Australian nanotechnology industry.

NIOSH, 2012 : General safe practices for working with engineered nanomaterials in research laboratories.

OMS, 2017 : Who guidelines on protecting workers from potential risks of manufactured nanomaterials.

RIVM 2011 : Guidance working safely with nanomaterials and products, the guide for employers and employees.

TNO, 2017 : Applicability of provisional NRVs to synthetic nanomaterials. A study within the frame of the project Update of the NRVs.

UIC, 2009 : Guide de bonnes pratiques. Nanomatériaux et HSE.

Vignes et al., 009 : Inflammabilité et explosivité des nanopoudres : effets-nano ou nano-effets ?.

Vignes A., Dufaud O, Perin L, Bouillard J, Thomas. *D8. Congrès International pluridisciplinaire QUALITA 2009*, Mar 2009, Besançon, France. pp.NC, 2009. <ineris-00973333>

VIII. Recommandations du HCSP

Le HCSP a été saisi conjointement par les ministères du Travail, de la Transition écologique et solidaire et des Solidarités et de la Santé afin de proposer des mesures de gestion pour la protection des travailleurs et des populations riveraines de sites de production et de manipulation du dioxyde de titane nanométrique (NPs TiO₂), particules manufacturées avec au moins une dimension caractéristique inférieure à 100 nm. Cette saisine concerne *l'élaboration de mesures de gestion préventives et curatives à mettre en œuvre vis-à-vis des travailleurs et des populations riveraines susceptibles d'être exposés (cf. saisine)*.

Les objectifs du groupe de travail ont été d'actualiser les données sur les effets des NPs de TiO₂ sur la santé humaine, et de réaliser un inventaire des mesures de gestion prises actuellement en France et à l'étranger, et ce, afin de donner un avis sur ces mesures et des propositions d'évolution. Cette recherche bibliographique s'est accompagnée d'auditions d'experts, d'organismes publics, d'industriels et d'une fédération d'associations de protection de l'environnement³⁶.

Les connaissances scientifiques étant encore lacunaires en matière de nanoparticules, l'incertitude reste importante quant à leurs effets sur la santé et l'environnement. Ce constat nous a conduits à considérer la mise en œuvre du principe de précaution.

Le HCSP formule les recommandations suivantes :

Les recommandations sont structurées en trois parties :

- Les propositions concernant la protection et le suivi médical des travailleurs ainsi que les bonnes pratiques en milieu de travail. Elles concernent la production, la manipulation, le stockage, le conditionnement, le transport et l'intégration dans le produit fini des NPs de TiO₂.
- Les propositions concernant la protection des riverains et de l'environnement autour des sites de production, de stockage et de manipulation des NPs de TiO₂.
- Les propositions concernant la métrologie et la surveillance des expositions avec une réflexion sur l'introduction de valeurs limites d'exposition spécifiques aux NPs de TiO₂ en milieu professionnel et dans l'environnement, au regard des pratiques et des recommandations actuelles (notamment INRS, INERIS, NIOSH) en attente des valeurs qui pourront être proposées sur la base des valeurs toxicologiques de référence élaborées par l'ANSES.

³⁶ Il est à noter que l'ANSES a en charge, en parallèle, de proposer des valeurs toxicologiques de référence pour les NPs de TiO₂.

VIII.1. Recommandations concernant la protection des travailleurs potentiellement exposés aux NPs de TiO₂

Les dispositions visant à maîtriser les risques pour la santé liés à l'exposition des différentes catégories de travailleurs manipulant des NPs de TiO₂ sont jugées prioritaires par le HCSP. Le HCSP rappelle que la réglementation du travail (INERIS, 2004) la manipulation des substances pulvérulentes doit s'appliquer aux NPs de TiO₂. Celles-ci présentent cependant des risques spécifiques qui doivent entraîner des dispositions particulières concernant :

Les Fiches de Données de Sécurité

Elles doivent impérativement comporter des informations sur la présence de NPs de TiO₂ et sur les risques associés.

La mise à jour de ces informations relatives au risque spécifique des NPs de TiO₂ doit se faire de façon régulière en fonction de l'avancée des connaissances et de leur prise en compte par les organismes officiels (INRS, ANSES, INERIS, etc.).

Elles doivent être diffusées à l'ensemble des acteurs de la chaîne d'approvisionnement (production, stockage, transport, intégration, mise en œuvre et recyclage).

La traçabilité des NPs de TiO₂

Le producteur fournisseur est responsable de l'information sur la présence de NPs de TiO₂ auprès de ses clients. La traçabilité doit être correctement assurée par l'ensemble des acteurs de la chaîne d'approvisionnement (production, stockage, transport, intégration, mise en œuvre et recyclage). En particulier, elle doit respecter les réglementations déjà existantes pour les consommateurs finaux³⁷ de denrées alimentaires (INCO) et de produits cosmétiques (CE n°1223/2009).

Dans cette même logique, devra être améliorée l'information des consommateurs finaux de tout produit contenant des nanoparticules.

Une analyse des risques sur l'ensemble du cycle de vie incluant des scénarios d'exposition des travailleurs (intégrant la fin de vie et le traitement des déchets) est recommandée pour ces produits.

La formation des manipulateurs

La formation est indispensable à la prise de conscience du risque lié aux nanomatériaux et constitue un élément essentiel de la prévention. Cette formation doit être faite auprès de tous les personnels associés à la production, le stockage, le transport, l'utilisation finale et la fin de vie des NPs de TiO₂. Elle doit comporter trois volets :

³⁷ Un consommateur est par définition celui qui n'est pas producteur

- La connaissance sur les dangers de ces nanomatériaux pour la santé et pour l'environnement,
- L'exposition en fonction des usages,
- Les moyens de prévention.

Une information particulière doit être apportée aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes et allaitantes afin d'éviter leur exposition (cf. Recommandations : « La médecine et les services de santé au Travail »).

Les moyens de prévention

Les mesures de prévention doivent respecter la logique suivante :

- iv. la première mesure doit être d'éliminer la source d'exposition et, pour cela, des méthodes doivent être recherchées et appliquées si les processus de production, stockage, transport, intégration et recyclage ne permettent pas d'éviter de fortes expositions par inhalation (voir le guide sur la substitution des produits chimiques dangereux DGPR, ministère de la transition écologique et solidaire)
- v. Appliquer des mesures de protection collectives et organisationnelles.

Les mesures de prévention générales relatives aux nanomatériaux proposées par l'INRS (2011 et 2012) doivent être mises en œuvre de façon rigoureuse pour éviter la contamination des espaces de travail et de l'environnement étant donné la forte capacité de dispersion des nanoparticules. Parmi ces mesures, rappelons spécifiquement les éléments préconisés pour la prévention au poste de travail en présence de nanoparticules (cf. VII.1.1.3) :

- Une ventilation locale adaptée, qui permet de maintenir un bas niveau de concentration dans l'air sur les lieux de travail ;
- Une filtration de l'air avant rejet à l'extérieur des bâtiments par des filtres à très haute efficacité ;
- Une mise en œuvre d'un captage des polluants à la source avec des sorbonnes, des boîtes à gants ou des dispositifs à flux laminaire ;
- Une identification et délimitation de la zone de travail dont l'accès ne doit être autorisé qu'aux seuls opérateurs à l'aide de pictogrammes adaptés ;
- Une application des règles d'hygiène comme l'interdiction de boire ou de manger sur les lieux de travail, sauf dans les aires dédiées.

Un **pictogramme**, accepté au moins à l'échelle nationale, doit permettre de signaler le risque nano dans toutes les opérations et tous les lieux de manipulation, de transport et de stockage. Il est souhaitable que la mesure devienne européenne.

- vi. Concernant **la protection individuelle des travailleurs (EPI)**, des préconisations existent, et celle –ci ne doit être utilisée qu'en dernier ressort et pour une durée limitée (INRS, 2011 et 2012). Elles doivent être appliquées en fonction des conditions d'exposition, ce qui nécessite une évaluation préalable de poste de travail :

- Appareils respiratoires adaptés, selon l'évaluation de risques au poste de travail, tout en conservant le meilleur confort possible pour les travailleurs : ils pourront être amenés à porter un masque ou un demi-masque avec filtres anti poussière, jusqu'à un appareil de protection respiratoire isolant type masque complet, cagoule ou combinaison à adduction d'air comprimé. Certains EPI peuvent cependant présenter des difficultés à être portés par des personnes présentant des risques obstructifs pulmonaires majeurs.
- Vêtements de protection qui doivent permettre une protection contre le risque chimique de type 5, étanche à l'air, en textile non-tissé de fibres de polyéthylène haute densité (HDPE) d'une épaisseur entre 0,5 et 10 µm, ainsi que des gants étanches et jetables (en nitrile ou vinyle) et des couvres-chaussures. Des zones de vestiaires spécifiques, équipées de douches, doivent être présentes afin de ne pas contaminer les autres zones où il n'y a pas de manipulation de nanomatériaux et de ne pas mélanger les vêtements de travail et les vêtements de ville ;
- Lunettes équipées de protections latérales.

Le stockage, la manipulation et le conditionnement des NPs de TiO₂

Le cycle de vie complet des nanomatériaux nécessite de nombreuses phases de stockage de durées variables et portant sur des quantités très variables :

Une attention particulière doit être portée sur :

- L'affichage du pictogramme nano en cas de stockage ;
- La formation spécialisée de tous les intervenants internes et externes dans les zones de stockage ;
- La formation spécialisée des intervenants des équipes internes et externes de secours aux personnes et de protection de l'environnement.
- La périodicité de vérification de cet affichage
- L'Information de la présence et du type de nanomatériaux

Le transport des NPs de TiO₂

La multiplicité des utilisations des NPs de TiO₂ génère une forte demande de transport à partir des sites industriels de production et d'importation. A ce titre, la gestion du risque lié aux sites de production et d'importation rend nécessaire d'intégrer ceux liés aux transports qu'ils génèrent, ce qui nécessite :

- L'intégration dans la réglementation transport (terrestre, maritime et aérien) du risque nano ;
- L'affichage du pictogramme nano en cas de transfert ;
Le signalement de la périodicité de vérification de cet affichage
- L'information sur la présence et le type de nanomatériaux
- La formation spécialisée des intervenants internes et externes des secteurs transport ;

- La formation spécialisée des intervenants internes et externes des équipes de secours aux personnes et de protection de l'environnement.

La transmission de la fiche des données de sécurité doit impérativement être assurée tout au long de la chaîne d'approvisionnement.

La médecine et les services de santé au Travail

Le dossier médical doit permettre la traçabilité de l'exposition des travailleurs et dans ce but, il est nécessaire de renforcer la formation et l'information des équipes pluridisciplinaires, et plus particulièrement des médecins du travail.

L'ensemble de l'équipe de prévention (médecin du travail, infirmière en santé au travail, hygiéniste, ergonomiste) doit être formée spécifiquement aux risques nano, intégrant les secteurs de production, de transport, de recyclage, et d'utilisation.

Un inventaire des postes les plus exposants doit être établi afin de promouvoir des mesures sur les postes identifiés (cartographie des utilisateurs). Il est important de souligner qu'au-delà des NPs manufacturées de TiO₂, il peut exister des situations d'expositions à des NPs de TiO₂ non-intentionnelles (fumées de soudure, usinage, fabrication additive, ...)

Dans le cas particulier du BTP (construction et recyclage), des recherches complémentaires sur l'émissivité du mobilier urbain doivent être conduites car il contient des NPs de TiO₂ (pavé nano, béton nano, verre autonettoyant) ; leurs résultats devront être communiqués aux services de santé au travail.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de marqueurs d'exposition et d'effet typiquement mesurables dans l'air exhalé, qui permettraient de déterminer une réponse spécifique des personnels exposés aux NPs de TiO₂. Par conséquent, il faut renforcer la prévention primaire aux postes de travail selon les modalités indiquées précédemment. Par mesure de précaution, le médecin du travail devrait prendre en compte la capacité du travailleur à porter les EPI, notamment en cas de troubles respiratoires obstructifs majeurs.

Compte tenu des résultats des études actuellement disponibles sur le passage de la barrière placentaire, qui sont cependant encore à consolider, du classement cancérogène possible par le CIRC (2B par inhalation), et de la proposition de classement 2 en cours de discussion à l'ECHA, le HCSP recommande que les femmes enceintes ou allaitantes, bénéficient des mêmes dispositions de protection que pour les « agents dangereux pour la reproduction et le développement » c'est-à-dire que l'employeur doit proposer un changement temporaire d'affectation dès le moment où il a connaissance de cette situation.

Les femmes en âge de procréer doivent être averties au moment de l'embauche des risques liés aux NPs de TiO₂ afin de se protéger, en particulier quand elles envisagent une grossesse.

Le risque nano doit être inscrit dans le cadre du plan de prévention des risques (PPR). Dans ce cas, ce ne serait plus du ressort uniquement du médecin du travail mais aussi du responsable de l'installation.

Il est nécessaire que l'ensemble des parties prenantes (responsable d'établissement, responsable de l'établissement utilisateur, service santé au travail,...) veille à ce que le plan de prévention des risques (PPR) relatif à l'intervention d'entreprises extérieures identifie spécifiquement la présence de nanomatériaux et les risques associés.

Le suivi épidémiologique d'une cohorte de travailleurs

Il importe que soit poursuivie l'étude épidémiologique menée par Santé Publique France (EpiNano). La cohorte mise en place porte sur le suivi à long terme de l'impact d'une exposition professionnelle aux nanomatériaux. Pour cela, il est important d'inciter plus fortement les chefs d'entreprise et les travailleurs à participer à cette cohorte.

Un questionnaire sur l'impact d'une exposition professionnelle sur la fertilité et la grossesse devrait être introduit.

D'une manière générale, le HCSP recommande :

- De modifier le décret n°2017-765 relatif à la mise à disposition des informations pour élargir l'accessibilité à la base R-nano aux CARSAT et aux CRAM qui sont assermentés, ainsi qu'aux organismes amenés à donner des avis sur les risques des nanomatériaux. Le HCSP n'a pas eu accès à cette base dans le cadre de cette saisine.;
- De faire évoluer la base R-Nano afin qu'elle fournisse toutes les données nécessaires à l'évaluation du risque nano. A cet égard, une modification de l'arrêté du 6 août 2012 relatif au contenu et aux conditions de présentation de la déclaration annuelle des substances à l'état nanoparticulaire est nécessaire au sujet de la proportion minimale des particules présentant une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100 nm, fixée actuellement à 50 % de la distribution des tailles en nombre et mentionnée à l'article R. 523-12 du code de l'environnement. Pour un produit comportant un mélange de substances à l'état nanoparticulaire, cette proportion devrait être abaissée à 10% en nombre pour l'ensemble des substances et à 1% en nombre dans des cas spécifiques. Cette préconisation est en conformité avec le décret n° 2012-232 du 17 février 2012 relatif à la déclaration annuelle des substances à l'état nanoparticulaire pris en application de l'article L. 523-4 du code de l'environnement selon lequel « Cette proportion minimale peut être réduite dans des cas spécifiques lorsque cela se justifie pour des raisons tenant à la protection de l'environnement, à la santé publique, à la sécurité ou à la compétitivité. Elle est précisée par un arrêté conjoint des ministres chargés de l'environnement, de l'agriculture, de la santé, du travail et de l'industrie. »
- Le renforcement du rôle et des moyens humains et financiers affectés au domaine des nanomatériaux dans les organismes de prévention en matière de santé au travail, en particulier INRS, Santé publique France, Ineris et Anses ;
- Le déploiement des dispositifs de mesure d'exposition individuelle au poste de travail ;
- De favoriser les partenariats entre les organismes travaillant sur le sujet (CNRS, CEA, INSERM, INRS, INERIS, INRA, Anses, Ademe, IRSN, ANSM, CSTB, OPPBTP, ...), et de favoriser par ce biais l'organisation d'une communauté pérenne sur la recherche, l'expertise et la réglementation ;

- De soutenir les recherches portant sur la toxicité et l'écotoxicité des nanomatériaux dont les NPs de TiO₂, portant en particulier sur le développement des tests d'évaluation mieux adaptés à la caractérisation de leurs dangers et portant sur la maîtrise des risques en développant des approches de type Safer by Design / Safer by Process.
- De soutenir en particulier les recherches sur la mutagénèse, la cancérogénèse et la reprotoxicité des NPs de TiO₂ étant donné les découvertes récentes sur leur passage des barrières biologiques et leur accumulation dans certains organes.;
- Que l'autorité compétence pour REACH pour la France, l'Anses, demande aux industriels producteurs/importateurs de TiO₂ sous forme nano d'inclure dans leur dossier soumis à expertise de REACH des études sur le potentiel reprotoxique dans sa forme nano ;
- Concernant les campagnes de mesure, la base de données NECID (Nano Exposure Contextual Information Database) est très pertinente et mériterait d'être plus alimentée, en évitant les doublons et en favorisant les synergies, ainsi la base de données SCOLA pourrait être complétée en intégrant les éléments relatifs au volet « nanoparticules » ;
- Des guides de bonnes pratiques existent pour les inspecteurs enquêteurs des DREAL . L'un est français (DGPR, 2017b), il gagnerait à être décliné selon les publics et les secteurs d'activité, et vient en complément des autres guides existants dont un guide européen (EU, 2014) ;..
- La mise en œuvre des bonnes pratiques de gestion des risques nano en s'appuyant sur les principes STOP (AFFSET, 2008)

VIII.2 Recommandations concernant la protection des riverains de sites de production, de stockage, de manipulation et recyclage de NPs de TiO₂

Il importe d'éviter la contamination de l'environnement sur toute la chaîne de production, transport et manipulation des NPs de TiO₂ et pour cela de mettre en œuvre des méthodes les plus adaptées :

- le guide sur les meilleures techniques pour la protection environnementale dans les sites de production et de manipulation de nanoparticules rédigé par les experts de l'INERIS à la demande du Ministère de la transition écologique et solidaire et publié en 2017 donne un ensemble de recommandations pertinentes qui doivent permettre aux entreprises concernées une bonne maîtrise du risque environnemental si ces recommandations sont appliquées par les acteurs du domaine. Ce document a fait l'objet de consultations, notamment auprès des fédérations industrielles, avant sa publication. Il a pour objectif de proposer les meilleures techniques disponibles pour limiter les rejets dans l'environnement et protéger les riverains.
- Un suivi régulier du niveau de contamination doit être fait à proximité des sites industriels pouvant émettre des NPs de TiO₂ dans l'environnement. Pour cela nous recommandons :
 - des mesures indirectes dans l'air avec recueil sur filtres et jauges de dépôt sec et humide suivi d'un dosage par spectrométrie d'émission atomique (ICP-MS),
 - une analyse chimique peut être réalisée dans l'eau et dans les sols après prélèvement aux niveaux des effluents de l'usine et sur les terrains avoisinants en privilégiant ceux situés sous les vents dominants. Ces mesures devront prendre en compte le bruit de fond environnemental de la zone d'intérêt.

Une information aux riverains doit être mise en place concernant le risque « Nano » pour :

- Favoriser des espaces de discussion permettant de décrire des situations, d'énoncer des problèmes et de proposer des solutions partagées ;
- Structurer des commissions de suivi de site composées d'une diversité d'acteurs et d'association de riverains pour élaborer des supports d'information à rendre disponible pour les riverains dont les résultats et discussions devront être largement communiqués en particulier par la presse locale ;
- Proposer une information pertinente et appropriée sur les sites dédiés des ministères.

VIII.3 Recommandations concernant la métrologie, la surveillance des expositions aux NPs de TiO₂, et les valeurs limite d'exposition

Ces valeurs jouent un rôle déterminant dans la mise en œuvre des procédures de gestion détaillées précédemment. Le rapport fait le point des valeurs actuellement mises en œuvre dans différents pays dont la France. Elles concernent essentiellement le milieu de travail et très peu l'environnement. En milieu professionnel, elles varient grandement d'un pays à l'autre et ne sont pas toutes spécifiques au TiO₂, qu'il soit nanométrique ou non. En regard des données toxicologiques actuelles, nous recommandons qu'une valeur soit établie (ou des valeurs selon la taille nanométrique) ainsi qu'une méthodologie de mesure.

Concernant l'environnement, seuls un organisme français (INERIS) et un état canadien, l'Ontario, ont fait des propositions mais tellement différentes qu'il est nécessaire de reprendre ces évaluations, ce que doit produire l'Anses. Dans l'attente de ce rapport, les recommandations suivantes sont faites pour l'exposition professionnelle :

Des valeurs révisées en 2011 ont été proposées par le NIOSH de 2,4 mg/m³ et 0,3 mg/m³ pour le TiO₂ fin et le TiO₂ ultrafin respectivement pour un excès de risque de cancer des poumons de 1/1000 (NIOSH, 2011). S'appuyant sur ces valeurs révisées par le NIOSH, le BAuA a proposé des valeurs de 0,11 mg/m³ et 0,19 mg/m³ pour un excès de risque de cancer respectivement de 1/5 000 et de 1/2 000.

Le HCSP préconise une valeur limite plus faible pour le TiO₂ ultrafin ou encore nano TiO₂ que pour le TiO₂ fin, et retient les valeurs proposées par l'INRS qui, sur la base de l'avis produit par le NIOSH en 2011 converti pour un risque additionnel de 1/10 000 classiquement considéré en France³⁸, sont de 70 µg/m³ pour le TiO₂ ultrafin/nano, et de 500 µg/m³ pour le TiO₂ fin. Le NIOSH n'a pas proposé de valeurs limites différentes entre les deux structures cristallines rutile et anatase.

³⁸ Le risque considéré par le NIOSH était de 1/1000, niveau que le HCSP juge trop élevé

S'agissant des valeurs limites environnementales au voisinage de sites manipulant le TiO₂, en raison du manque de données et de l'hétérogénéité des quelques valeurs actuellement proposées au plan international, le HCSP recommande d'attendre l'issue des travaux confiés à l'ANSES sur les valeurs toxicologiques de référence pour, sur cette base, faire une proposition de valeur repère pour l'exposition des populations riveraines, ainsi que de valeurs seuils au-delà desquelles seraient engagées des mesures de gestion.

Bibliographie associée au chapitre VIII relatif aux recommandations.

Décret n°2017-765 du 04 mai 2017 relatif à la mise à disposition des informations obtenues en application des articles L.523-1 et L.523-2 du code de l'environnement

Règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques

AFSSET, 2008 : Nanomatériaux et sécurité au travail. Disponible à l'adresse suivante : <https://www.anses.fr/fr/system/files/AP2006et0006Ra.pdf>

ANSES, 2018 : Avis concernant les activités de classification dans le cadre du Règlement CE n°1272/2008 relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges, dit Règlement «CLP», 15 p. (disponible sous <https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOC2017SA0134.pdf>)

ANSES, 2014 : Évaluation des risques liés aux nanomatériaux Enjeux et mise à jour des connaissances, Rapport d'expertise collective, 196 p (<https://www.anses.fr/fr/system/files/AP2012sa0273Ra.pdf>)

DGPR, 2017 : Service des risques sanitaires liés à l'environnement, des déchets et des pollutions diffuses, novembre 2017, Éléments issus des déclarations des substances à l'état nanoparticulaire, Rapport d'étude, (disponible sous http://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/sites/default/files/Rapport_R-nano_2017.pdf)

DGPR, 2017b : Meilleures techniques à envisager pour la mise en œuvre des substances à l'état nanoparticulaire 82p, (disponible sous <https://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/nanomateriaux>)

EU, Nov 2014: Working Safely with Manufactured Nanomaterials - Guidance for Workers <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=13088&langId=en>

IARC, 2006 : Eileen D. Kuempel, Avima Ruder, Titanium Dioxide (TiO₂), Monograph 93, 10 p. (disponible sous <http://monographs.iarc.fr/ENG/Publications/techrep42/TR42-4.pdf>)

INERIS, 2004 : Formalisation du savoir et des outils dans le domaine des risques majeurs (DRA-35) Sécurité des procédés mettant en oeuvre des pulvérulents combustibles <https://www.ineris.fr/sites/ineris.fr/files/contribution/Documents/89web.pdf> INERIS. (2016). Proposition d'un repère toxicologique pour l'oxyde de titane nanométrique pour des expositions environnementales par voie respiratoire ou orale (DRC-16-157027-10246A)

INRS, 2011 : Guide sur la substitution des produits chimiques dangereux. Ed 6064

INRS , 2012 : Les nanomatériaux. Définitions, risques toxicologiques, caractérisation de l'exposition professionnelle et mesures de prévention. ED 6050.

INRS, 2013 : Dioxyde de titane, Fiche toxicologique n°291, Généralités.

(disponible sous www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_291)

INRS, 2016 : Valeurs limites d'exposition professionnelles aux agents chimiques en France. ED 984

INRS, 2017 : Dioxyde de titane nanométrique : de la nécessité de proposer une valeur limite d'exposition professionnelle. Binet S, Ricaud M, Chazelet S, Fontaine JR, Gaté L, Hedelin G, Malars S, Rousset D, Witschger O. NS 349. Note scientifique et technique, 19p

NIOSH, 2011 : Occupational exposure to titanium dioxide. Current Intelligence Bulletin 63

Annexes

Annexe 1 : Interview du SDIS 68

Disposez-vous de protocoles spécifiques lors d'interventions en cas d'accident faisant intervenir des NPs ? Et plus spécifiquement des NPs de TiO₂ ? Si cela n'est pas le cas, de quelle façon interviennent vos collègues dans ce type de situation ? (quelles démarches, protection, etc.)

[un important site de production de TiO₂ et de NPs de TiO₂ dans la zone de compétence du SDIS 68] a fait l'objet d'une étude de dangers ayant servi à l'élaboration d'un plan d'organisation interne (POI) dans le cadre des procédures internes d'une part, et du Plan particulier d'intervention (PPI) qui prend en compte les scénarios les plus dimensionnants d'autre part, définissant notamment les différents périmètres de sécurité pour la protection de la population.

La problématique du TiO₂ n'en fait pas partie mais ce risque est pris en compte par nos chefs de CMIC (unité spécialisée risques chimiques et biologique des pompiers). [le site industriel] fait l'objet d'exercices réguliers, soit à échelle restreinte par le Service départemental d'incendie et de secours (SDIS) en lien avec l'exploitant, soit sous le pilotage de la préfecture si le PPI est déclenché. Ces exercices permettent de tester les protocoles respectifs mais aussi de mieux connaître et appréhender les risques et les différents produits utilisés sur le site.

En ce qui concerne le TiO₂, nous disposons de très peu d'informations quant au risque potentiel en termes de toxicité de ce produit.

Dans le cadre de la conduite de l'opération, le commandant des opérations de secours (COS) devra au plus vite identifier auprès de l'exploitant les produits mis en cause dans l'accident.

Si l'intervention implique du TiO₂ sans incendie, nous disposons de tenues dites NRBC (risques Nucléaires, Radiologiques, Biologiques et Chimiques), de type 3, étanches aux poussières et aérosols. Elles peuvent être portées soit avec un masque à cartouche de type A2B2E2K2P3, soit avec un appareil respiratoire isolant (ARI) qui isole le porteur de l'air ambiant. Si nécessaire, des tenues de type 1 appelées scaphandres seront utilisées.

Dans le cadre des périmètres de sécurité réflexes à l'avant, nous engagerons le nombre de personnels strictement nécessaire dans ce périmètre.

Tenue NRBC avec masque à cartouche et avec ARI :



Tenue de type 1 (scaphandre) :



En cas d'incendie impliquant des NPs, nous portons la tenue de feu complète + ARI. Selon la situation rencontrée il conviendra de prendre en compte le risque lié aux explosions de poussières, mais aussi

de la problématique des fumées d'incendie. Il conviendra si possible de recueillir les eaux d'extinction, le plus souvent dans des bassins de rétention sur les gros sites industriels.

Tenue de feu + ARI (manque le surpantalon) :



En cas d'accident sur voie publique (TMD), les mêmes tenues de protections, notamment respiratoires seront utilisées et l'on pourra s'appuyer sur le protocole TRANSAID³⁹ pour bénéficier de l'appui d'experts.

La problématique du lavage/décontamination de nos tenues de feu se pose à l'heure actuelle.

Nous disposons également de masques FFP3 et de lunettes de protection dont l'emploi sera fonction de la situation rencontrée (secours à personne par exemple).

³⁹ TRANSAID est un protocole d'aide aux services de secours en cas d'accident de transport impliquant des matières dangereuses. C'est une démarche volontaire de l'industrie chimique



La décontamination d'une victime exposée aux NPs devra également être prise en compte afin de limiter le transfert de contamination. Nous disposons de protocoles simples de déshabillage et de décontamination par voie humide dans ce cas (eau, eau savonneuse, lingettes absorbantes).

Avez-vous connaissance de protocoles qui pourraient exister ailleurs chez nos voisins européens ? (notamment l'Allemagne)

Je ne dispose pas d'éléments précis en ce qui concerne la seconde question.

Annexe 2 : Tableau de synthèse relatif aux études épidémiologiques

Année	Auteur	Type d'étude	Effectif	Critère d'exposition	Effet biologique/pathologique	Facteur de confusion étudiés	Points clés de conclusion	Limite de l'étude	Conflit d'intérêt (financement, appartenance, ...)
1987	Garabrant	Transversale	209 travailleurs (78 exposés aux poussières de TiO ₂)	Cf Tableau 14	Effets respiratoires non cancérigènes (plaques pleurales, capacité respiratoire, symptômes respiratoires)	Age, taille, tabagisme, durée de travail dans chaque zone d'exposition, exposition amiante	Aucune association claire entre maladies respiratoires et l'exposition au TiO ₂	Choix du groupe le moins exposé (exposé à l'amiante antérieurement et niveau tabagique plus élevé) Manque d'estimation précise sur le niveau d'exposition à l'amiante pour les travailleurs (facteur de confusion) Travailleurs exposés au TiCl ₄ et au TiO ₂ mais pas de mesure faite pour le TiCl ₄	nd
1988	Chen	Cas-contrôle	2477 hommes dont 1576 potentiellement exposés	Cf Tableau 14	Cancer du poumon, morbidité respiratoire, plaque pleural, fibrose pulmonaire	-	Pas de lien significatif entre cancer du poumon ou les maladies chroniques respiratoires et l'exposition au TiO ₂	Mesure de l'exposition Manque d'information sur la taille des particules Manque de description sur les travailleurs et les cas dans les niveaux de concentration Manque de description des données d'incidence de mortalité et de morbidité	-
2001	Boffeta	Réanalyse d'une étude cas-contrôle	857 cas (dont 33 exposés) et 533 témoins	Cf Tableau 14	Cancer du poumon	Age, statut socio-économique, Etnie Statut de répondant Tabagisme Exposition à l'amiante et au BaP	Pas de corrélation significative entre le cancer du poumon et la fréquence, le niveau ou la durée d'exposition au TiO ₂	Méthode d'estimation de l'exposition Pas de caractérisation de la taille des particules Faible nombre de cas exposés	nd
2003	Fryzek	Cohorte rétrospective de mortalité	4241 travailleurs potentiellement exposés	Cf Tableau 14	Toute cause de décès	-	Mortalité inférieure à celle attendue et plus faible chez les	Une cohorte jeune (la moitié né après 1940) Temps d'emploi dans les entreprises	-

		multicentrique					travailleurs estimés les plus exposés	souvent courts Données limitées sur les facteurs potentiels de confusion	
2004	Boffeta	Cohorte rétrospective de mortalité multicentrique	15017 travailleurs potentiellement exposé (211 cas avec un cancer du poumon et 158 cas avec des maladies respiratoires)	Cf Tableau 14	Cancer du poumon et maladies respiratoires	-	SMR>1 et significatif pour le cancer pulmonaire mais n'augmente pas avec la durée de l'emploi ni avec l'estimation de l'exposition cumulée Conclusion de l'auteur : Pas de lien significatif entre le cancer du poumon/maladies respiratoires et une exposition croissante au TiO ₂	Pouvoir statistique de l'étude Inclusion de travailleurs qui étaient employés avant la période de suivi quand les niveaux d'expositions tendaient à être plus élevés Hétérogénéité entre pays pour les effets des facteurs de confusion Utilisation de taux de référence national plutôt que local Manque d'ajustement sur le statut tabagique et la co-exposition à d'autres substances	The study was partially supported by a grant of the Titanium Dioxide Manufacturers Association. The components in Germany and United Kingdom were partially supported by grants from Kronos Titan Germany and Millenium Inorganic Chemicals.
2008	Ramanakumar	Analyse de 2 études cas-témoins	Etude I : 853 cas et 533 contrôles Etude II : 1236 cas et 1512 témoins	Cf Tableau 14	Cancer du poumon	Age, ethnie, statut socio-économique, nbre d'année d'école, tabagisme, statut de répondant, exposition à au moins une autre substance (amiante, silice, cadmium)	Pas de lien significatif entre le cancer du poumon et une exposition croissante au TiO ₂	Méthode d'estimation de l'exposition Pas de caractérisation de la taille des particules Faible nombre de cas exposés	Grant sponsor: Institut de recherche en santé et sécurité du travail du Québec, National Health Research and Development Program, National Cancer Institute of Canada, Medical Research Council of Canada.

2013	Ellis	Cohorte de travailleurs de 3 entreprises DuPont de Nemours	3607 inclus (818 décès)	Cf Tableau 14	Toutes causes de décès Cancer du poumon Maladies respiratoires Maladies cardiaques	Age, sexe, race, usine, exposition à l'amiante et au TiCl ₄ , employé dans des usines DPN autre que TiO ₂ ,	SMR>1 avec intervalle de confiance > 1, toutes causes de décès confondues quand le taux de référence est celui des travailleurs de l'entreprise. SMR<1 toutes causes de décès confondues quand le taux de référence est le national 3 RR>1 et significatifs en fonction du groupe d'exposition et toutes causes de décès confondues ou maladies du cœur Conclusion de l'auteur : Pas de lien significatif entre les différents effets étudiés et une exposition croissante au TiO ₂	Manque de données sur le passé tabagique Méthode d'estimation de l'exposition et vraisemblance d'erreur de classement dans les niveaux d'exposition	This work was funded in its entirety through a contract with E. I. du Pont de Nemours and Company. As stipulated in our contract with DuPont, the funder exercised no control over the conduct of the study, the writing of the manuscript, or the submission for publication.
2012	Liou	Transversale	227 exposés / 137 non exposés	Cf Tableau 14	Marqueurs biologiques pour des effets cardiovasculaires, des effets pulmonaires, des effets immunologiques et des effets oxydants	Age, sexe, tabagisme, antécédent de maladies respiratoire, environnement poussiéreux	Diminution de la concentration d'enzyme antioxydante Augmentation des marqueurs d'effets cardiovasculaire Baisse de la mémoire	Mesure de l'exposition Marqueurs biologiques non spécifiques d'une exposition aux nanoparticules	This study was partly supported by the National Health Research Institutes and the Institute of Occupational Safety and Health
2016	Liou	Transversale	127 exposés / 100 non	Cf Tableau 14	Marqueurs biologiques pour des	-	L'exposition au TiO ₂ est associé à une	-	-

			exposés		effets cardiovasculaires, des effets pulmonaires, des effets immunologiques et des effets oxydants		diminution des enzymes antioxydantes (glutathion peroxydase et superoxyde dismutase) et à une augmentation des biomarqueurs oxydatifs (8-hydroxydeoxyguanosine (8-oxodG)) comparativement aux travailleurs non exposés.		
2014	Liao	Transversale	258 exposés / 200 non exposés	Cf Tableau 14	Symptômes respiratoire, cardiovasculaire, cutané et neurologique	Age, sexe, tabagisme, antécédent de maladies respiratoire, historique d'exposition à la poussière	Le seul symptôme identifié comme significativement lié à une exposition au travail était l'éternuement. La seule maladie significativement aggravée par une exposition au travail était la dermatite allergique.	L'association positive observée peut-être due au hasard Mesure de l'exposition qualitative La variété des nanomatériaux utilisés entraîne une difficulté à avoir un nombre suffisant d'exposés pour chaque catégorie Symptômes non spécifique d'une exposition à TiO ₂	This study was partly supported by the National Health Research Institutes and the Institute of Occupational Safety and Health
2014	Wu	Transversale	241 exposés / 196 non exposés	Cf Tableau 14	Marqueurs biologiques pour des effets cardiovasculaires, des effets pulmonaires, des effets immunologiques et des effets oxydants	Age, sexe, taille, poids, tabagisme, asthme, rhinite allergique, effort avant le test, LnNF- κ B dans ECB, PEFr	Une association significative entre le niveau de risque 2 de l'exposition au NPs et particulièrement au nTiO ₂ et le FENO.	Mesure de l'exposition Marqueurs biologiques non spécifiques d'une exposition aux nanoparticules	The authors declare no conflict of interest.
2013	Liao	Longitudinale	124 exposés /	Cf Tableau 14	Marqueurs	Age, sexe,	Des modifications des	Taille de l'échantillon : la variété des	The authors

			77 non exposés		biologiques pour des effets cardiovasculaires, des effets pulmonaires, des effets immunologiques et des effets oxydants	tabagisme, antécédent de maladies respiratoire, historique d'exposition à la poussière	enzymes antioxydantes (SOD et GPX), des marqueurs cardiovasculaires (augmentation de la VCAM, diminution de la paraoxonase), des marqueurs des lésions respiratoires (diminution de la protéine de Clara 16) et des paramètres de la fonction pulmonaire (MMF, PEFr et FEF25%) significativement associées à une exposition aux nanomatériaux (dont TiO ₂), après un suivi de 6 mois. Cependant, l'étude prolongée sur 4 ans s'est révélée non significative	nanomatériaux utilisés entraîne une difficulté à avoir un nombre suffisant d'exposés pour chaque catégorie Etude qui cible les biomarqueurs plutôt que des symptômes Erreur de classification pour les niveaux d'exposition Il aurait du être utilisé des marqueurs d'effets chroniques pour étudier une d'exposition chronique Exposition simultanée à plusieurs nanomatériaux	declare that no competing interests exist. This study was partly supported by the National Health Research Institutes of Taiwan and the Institute of Occupational Safety and Health, Taiwan
2015	Pelclova	Transversale	20 exposés/ 20 non exposés	Cf Tableau 14	Marqueurs biologiques (MDA, HNE, HHE, 8-isoprostane, 8-OHdG, 8-OHG, 5-OHMeU, o-Tyr, 3-Cl-Tyr, NO-Tyr, LTs) dans le condensat du souffle respiratoire (EBC) et FENO	-	Associations statistiquement significative entre une exposition chronique au nTiO ₂ et différents marqueurs biologiques mesurés dans l'EBC	-	-
2016	Pelclova	Transversale	36 exposés/ 45 non exposés	Cf Tableau 14	Marqueurs dans le condensat du souffle respiratoire (EBC) et	Age, tabagisme, consommation d'alcool,	Association entre le niveau d'exposition au TiO ₂ et les	Taille de l'échantillon Mesure de l'exposition Pas d'ajustement sur le port d'EPI	Supported by the project of the Charles University

					FENO	exposition à des polluants atmosphériques (SO ₂ , NO, NO _x , PM _{2,5} , PM ₁₀ , O ₃)	biomarqueurs étudiés. Les marqueurs du stress oxydant reflètent l'effet biologique local du nTiO ₂ dans les voies respiratoires des travailleurs exposés.		and Czech Science Foundation project
2017	Glass (non spécifique TiO ₂)	Longitudinale	89 dont 34 exposés et 55 non exposés	Cf Tableau 14	Marqueurs biologiques de l'inflammation (FENO, TNF- α , IL-6, IL-8, GM-CSF, sCD62P, sCD40 et sTNFR2), CRP, et fonction pulmonaire (FEV1 et FVC)	Sexe, age, tabagisme, taille	Augmentation des marqueurs biologiques, après une semaine d'exposition comparativement aux non exposés. L'exposition à des niveaux faibles et passagers de nanoparticules était insuffisante pour déclencher des changements mesurables dans la spirométrie, le FeNO, la CRP ou le nombre de cellules sanguines.	Taille de l'échantillon : la variété des nanomatériaux manipulés entraîne une difficulté à avoir un nombre suffisant d'exposés pour chaque catégorie Des mesures de prévention étaient mises en place Manipulation des nanomatériaux sur des tâches courtes	DG, BP, MP, MA, MS and MD received funding from the Australian Government National Health and Medical Research Council for the study which has been completed.
2017	Kurjane (non spécifique TiO ₂)	Transversale	36	Cf Tableau 14	cytokines et interleukine, TNF- α	Tabagisme, consommation d'alcool, santé	Augmentation statistiquement significative de la cytokine pro-inflammatoire TNF- α dans la sérumine dans les deux groupes exposés par rapport aux employés de bureau Taux plus élevé de	Mesure de l'exposition personnelle Faible effectif	nd

							<p>TNF-α chez les travailleurs de la menuiserie par rapport aux travailleurs métallurgistes.</p> <p>Niveau élevé d'IL-6 dans les groupes exposés ainsi qu'un niveau élevé d'IL-8 dans le lavage nasal chez les employés du bois après le travail.</p>		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

Tableau 12 – synthèse des études épidémiologiques

Annexe 3 : Tableau de synthèse des valeurs de références pour les différentes formes du TiO₂

Concentration (µg/m ³)	Auteur et/ou Organisme	Pays	Caractéristiques du TiO ₂	Nom de la VL
4	NIOSH (2011)	USA	TiO ₂ ultrafin	OEL
17	Aschberger (2011)	EU	TiO ₂ nano	INEL
30	Guidotti (2010)	Canada	Manufactured nanomatériaux / engineered nanomaterial tel que TiO ₂	BOEL
67	Stockmann-Juvala (2014)	EU	Nanoparticule	DNEL
70	INRS (2017)	France	TiO ₂ ultrafin	VLEP
70 - 300	Kuempel (2006)	USA	TiO ₂ ultrafin	BMDL 45 ans
75	BAuA (2015)	Allemagne	Nanomatériaux bio persistants tel TiO ₂ (densité 1)	VLEP
100	Stockmann-Juvala (2014)	EU	TiO ₂ nano	OEL (fraction alvéolaire)
100 (valeur réévaluée en 2011 à 300 µg/m ³)	NIOSH (2005)	USA	TiO ₂ ultrafin	OEL
110-190 (Correspondent aux valeurs du NIOSH pour un risque de cancer de 1/5000 et 1/2000)	BAuA (2015)	Allemagne	Agglomérat de nanomatériaux biopersistant sans propriété toxicologique spécifique (densité entre 1,5 et 2,5)	VLEP
260	BSI (2007)	Royaume-Unis	Nanomatériaux insolubles ou peu solubles tels que le TiO ₂ ultrafin	BEL
300	NIOSH (2011)	USA	TiO ₂ ultrafin (fraction alvéolaire)	REL (10h/j et 40 h/semaine)
300	Swidwinska-Gajewska et al. (2014)	Pologne	TiO ₂ nano	MAC
300	MAK (2011)	Allemagne	Poussière bio persistante telle que le TiO ₂ (fraction alvéolaire, densité 1)	MAK
300	OSHA (2013)	USA	TiO ₂ nanométrique	-
300	Japan Society for Occupational Health (2017)	Japon	TiO ₂ nanoparticule	OEL
400	Muhle (1993) cité dans Herve-Bazin (2007)	-	TiO ₂ ultrafin fraction alvéolaire	VLEP
500 (nouvelle valeur réglementaire)	BekGS 527 (2016)	Allemagne	Nanomatériaux bio persistants tel TiO ₂ (densité 2,5)	VLEP

610	NEDO (2011)	Japon	TiO ₂ ultrafin (fraction alvéolaire)	OEL PL (15 ans)
1000	Warheit (2013)	USA	Surface hautement réactive anatase-rutile nanométrique	OEL
1200	NEDO (2009) cité dans Gordon (2014)	Japon	TiO ₂ nanométrique	-
2000	Warheit (2013)	USA	Surface faiblement réactive anatase-rutile nanométrique	OEL
3000-5000 (selon la juridiction canadienne)	Code du travail	Canada	TiO ₂ (granulométrie non précisée) (fraction alvéolaire)	OEL
700 - 1300	Kuempel, 2006 NIOSH	USA	TiO ₂ fin	BMDL 45 ans
2400	NIOSH, 2011	USA	TiO ₂ fin (fraction alvéolaire)	REL (10h/j et 40 h/semaine)
4000	BSI, 2007	Royaume-Uni	TiO ₂ (fraction alvéolaire)	-
5000	Warheit, 2013	USA	Pigment-grade TiO ₂ , type particules	OEL
10000	ACGIH, 2001	USA	TiO ₂ inhalable	TLV (8h/j et 40 h/semaine)
10000	Code du travail	Canada	TiO ₂ (poussière total)	OEL
15000	OSHA	USA	TiO ₂ (poussière totale)	PEL (8h/j et 40 h/semaine)

INEL : indicative no effect level ; BMDL : benchmark dose lower (95%); REL : recommended exposure limit; OEL (PL) : occupational exposure limit (period-limited); MAC : maximum admissible concentration; BEL : benchmark exposure level ; MAK : maximale arbeitsplatz-konzentration; REL : recommended exposure limit; ;TLV : threshold limit value ; PEL : permissible exposure limit

Tableau 13 – synthèse des valeurs limites d'exposition professionnelles associées au TiO₂ en fonction de sa taille

Annexe 4 : Tableau de synthèse relatif aux niveaux d'exposition au TiO₂ au travail

Site (localisation et caractéristiques)	Méthode d'estimation des niveaux d'exposition	Concentrations mesurées/Niveaux d'exposition estimés	Reference
3 sites de production DuPont de TiO₂ aux USA. Cohorte de 3,607 travailleurs employés entre 1935 et 2006 (Edgemoor, Delaware, New Johnsonville, Tennessee and DeLisle, Mississippi)	Niveaux d'exposition estimés par des hygiénistes en fonction de l'activité des travailleurs. Moyennes pondérées en fonction du temps de présence à leur poste plus ou moins exposant (None, Low, Medium, High ; Very High) Aucune distinction considérée entre nano TiO ₂ et TiO ₂ total	Niveaux d'exposition estimés par la méthode proposée par Chen et Fayerweather (1988) : None 0-1 => 0 mg/m ³ Low >1-4 => 2.5 mg/m ³ Medium >4-9 => 6.5 mg/m ³ High >9-20 => 14.5 mg/m ³ Very high >20+ => 20 mg/m ³	ED. Ellis et al., Occupational Exposure and Mortality Among Workers at Three Titanium Dioxide Plants Am. J. Ind. Med. 56:282–291, 2013.
1576 travailleurs hommes de la société DuPont, exposés au TiO₂ pour plus de 1 an dans 2 sites de production aux USA. La cohorte a été suivie de 1935 à 1985.	Calcul d'une exposition moyenne cumulée en TiO ₂ pour chaque personne avec pondération sur le temps à partir de données mesurées après 1975 et d'estimations avant 1975.	La médiane des moyennes de concentration en TiO ₂ pondérées sur le temps de 467 travailleurs exposés a été estimée à 10 mg m ³	Chen, Fayerweather WE. Epidemiologic study of workers exposed to titanium dioxide. J Occup Med. 1988 Dec;30 (12):937-42.
Installation de fabrication de comprimés perforés de nano-TiO₂ par pressage à froid à Bostlan SA, Mungia en Espagne	Mise en place de scénario d'exposition prototype dans la mesure où au moment de l'étude, l'activité n'était pas en fonctionnement CPC pour la concentration de particules en nombre/cm ³ ELPI+/OPS pour la concentration de particules en nombre et la distribution granulométrique des aérosols OPS (TSI 3330)	Niveaux inférieurs à la valeur limite de 40 000 particules/cm ³ sur 8 heures Postes : pesée, presse, forage de tablette, mise en paquet entre 84 et 99% des poussières de TiO ₂ sont inférieurs à 100 nm Le nombre de particules de TiO ₂ varie entre 10 000 et 54 000/cm ³ en fonction de l'appareil et de la tâche (écart-type de l'ordre de 10 000). Niveaux les plus élevés pour la pesée et la presse.	JM López de Ipiña, Analysis of multivariate stochastic signals sampled by on-line particle analyzers: Application to the quantitative assessment of occupational exposure to NOAA in multisource industrial scenarios (MSIS), Journal of Physics: Conference Series 617 (2015)

2 instituts de recherche à Séoul et 2 sites de production de TiO₂ à Daejon en Corée du Sud	scanning mobility particle sizer (SMPS) and dust monitor	TiO ₂ ranged from 0.10 to 4.99 mg/m ³ Particle number concentrations at the nano-TiO ₂ manufacturing workplaces ranged from 11,418 to 45,889 particles/cm ³ with a size range of 15–710.5 nm Peu d'information sur la part de nano TiO ₂ dans le TiO ₂ total mesuré	Exposure assessment of workplaces manufacturing nanosized TiO ₂ and silver, Ji Hyun Lee, Inhalation Toxicology, 2011; 23(4): 226–236
8 travailleurs du TiO₂ Type de site non précisé (seul le résumé a été exploité car l'article n'est pas disponible librement)	diameters of the particles were measured with electron microscopy. size-dependent particle number was measured by size-differentiating optical particle counter and condensation particle counter instruments.	Non précisé dans le résumé	Occupational health survey on workers handling titanium Dioxide, S. Ichihara, Abstracts / Toxicology Letters 205S (2011) S180–S300
16 travailleurs homes présents lors du process et de la manipulation de particules de TiO₂ dans une usine localisée à Shanghai en Chine.	diameter of particles measured by scanning electron microscopy.	9.58–30.8 mg/m ³ during work, but significantly less before work (0.36 mg/m ³). Une faible part de ces poussières correspond à du nano TiO ₂ . Des tailles d'agglomérats sont proposés mais ne permettent pas de distinguer de quoi ces agglomérats sont formés	Exposure assessment and heart rate variability monitoring in workers handling titanium dioxide particles: a pilot study, Ichihara, J Nanopart Res (2016) 18:52
36 travailleurs exposés à des pigments de TiO₂ et 45 témoins.	scanning mobility particle sizer (SMPS) and aerodynamic particle sizer (APS) pour l'identification des zones les plus impactés et ensuite estimation de la dose interne (EBC - Exhaled Breath Condensate)	Production workshops : 0.65 and 0.40 mg/m ³ (total); 0.2×10 ⁴ and 2.5×10 ⁴ particles/cm ³ (10-100 nm) Research workspace : 0.16 mg/m ³ = 0.78×10 ⁴ particles/cm ³ (10-100 nm)	Markers of oxidative damage of nucleic acids and proteins among workers exposed to TiO ₂ (nano) Particles, D Pelclova
2 large population based case-control studies conducted in Montreal	Questionnaires – méthode qualitative	Qualitative : unexposed, exposed at nonsubstantial level, exposed at	Risk of lung cancer following exposure to carbon black, titanium dioxide and

		substantial level	talc: Results from two case-control studies in Montreal Agnihotram V. Ramanakumar, Int. J. Cancer: 122, 183-189 (2008)
15 017 travailleurs (14 331 hommes) employés pendant au moins 1 mois dans 11 usines de production de TiO₂ et suivis entre 1950 et 2001	L'estimation des niveaux d'exposition a été effectuée à l'aide de l'intitulé du poste dans chaque usine pour des périodes distinctes en considérant les modalités de fonctionnement dans le temps de chaque usine. Granulométrie du TiO ₂ non prise en compte	Average estimated exposures fell at most factories over the study period to current typical levels of 0.2-0.4 mg m ³ . The median cumulative exposure of workers was 1.98 mg m ³ years (interquartile range 0.26-6.88 mg m ³ years).	Mortality among workers employed in the titanium dioxide production industry in Europe, Boffetta et al. (2004), Cancer Causes Control. 2004 Sep; 15(7):697-706.
4241 travailleurs employés dans 4 usines de fabrication de TiO₂ aux USA à partir de 1960	L'estimation de l'exposition a été effectuée par des hygiénistes. Des classes d'exposition ont été créées et les sujets ont été classés exposition faible, moyenne ou forte (low, medium and high) Granulométrie du TiO ₂ non prise en compte	The median values for long-term area samples for total TiO ₂ dust fell from 4.6 mg/m ³ between 1976 and 1980 to 1.1 mg/m ³ between 1996 and 2000. Packing, micronizing or internal recycle workers had a median exposure of 3.0 mg/m ³ compared to a median exposure of 0.3-0.9 mg/m ³ for other jobs.	A cohort mortality study among titanium dioxide manufacturing workers in the United States, Fryzek et al., J Occup Environ Med. 2003 Apr;45(4):400-9.
857 travailleurs hommes âgés de 35 à 70 ans atteints de cancer des poumons diagnostiqué entre 1979 et 1985.	L'exposition au TiO ₂ et à d'autres composés de titane a été estimée par des hygiénistes sur la base de questionnaires. Granulométrie du TiO ₂ non prise en compte	Classes d'exposition : Low / Medium / High Duration of exposure: 1-21 years / ≥ 22 years	Exposure to titanium dioxide and risk of lung cancer in a population-based study from Montreal, Boffetta et al., Scand J Work Environ Health. 2001 Aug;27(4):227-32.
209 travailleurs du titane, incluant 78 travailleurs exposés au tétrachlorure de	Exposés/non exposés	Non recherché	Abnormalities of pulmonary function and pleural disease among titanium

titane sous forme gazeuse et au TiO₂			metal production workers, Garabrant et al., Scand J Work Environ Health. 1987 Feb;13(1):47-51.
Sites non précises (seul le résumé est disponible, l'article n'est pas accessible librement)	Aucune information sur les moyens de mesures	The mass concentrations of titanium dioxide, were 0.24–0.43 µg/m ³ with LEC (local engineering controls)	A systematic review of reported exposure to engineered nanomaterials, Debia et al., The Annals of occupational hygiene, Volume 60, Issue 8, 1 October 2016, pages 916-935
Cross-sectional; Exp case control study. Taiwan, Commercial, 14 plants handling ENMs (Metal (nano-Ag, nano-Au); Metal-oxide (TiO₂, SiO₂, Al₂O₃); Carbon-based (CNT); Nanoresins; Nanoclay; Mixed materials)	Self-administered exposure questionnaire identified potential inhalation and/or dermal contact	Non recherché/disponible (méthode qualitative)	Liou S-H et al. Epidemiological study of health hazards among workers handling engineered nanomaterials. J Nanopart Res. 2012; 14(8): 1±15.
Longitudinal (Six-month follow-up) study. Taiwan, Commercial, 14 plants handling ENMs (Metal (nano-Ag);Metal-oxide (TiO₂, SiO₂); Carbon-based (CNT)	Environmental (amount used/manufacturing), with ranges between 2.1 to 4,000,000 mg/time (high study bias)	Non recherché/disponible (méthode indirecte)	Liao H-Y et al. Six-month follow-up study of health markers of nanomaterials among workers handling engineered nanomaterials. Nanotoxicology. 2014a; 8(sup1): 100±110.
Cross-sectional; Exp case control study. Taiwan, Commercial, 14 plants handling ENMs (Metal (nano-Ag, nano-Au);Metal-oxide (Fe₂O₃, TiO₂, SiO₂, Al₂O₃); Carbon-based (CNT); Nanoresins; Nanoclay	Environmental (amount used/manufacturing), with ranges between 2.1 to 4,000,000 mg/time (high study bias)	Non recherché/disponible (méthode indirecte)	Liao H-Y et al., Sneezing and allergic dermatitis were increased in engineered nanomaterial handling workers. Ind. Health. 2014b; 52(3): 199.
Présente des références permettant d'estimer qualitativement des niveaux d'exposition (Brouwer, D.H.,Van Duuren-	Control banding approaches for nanomaterials (Stoffenmanager Nano, Control Banding Nanotool)	Méthodes qualitatives pour l'estimation du niveau d'exposition	The Global Landscape of Occupational Exposure Limits—Implementation of Harmonization Principles to Guide Limit

<p>Stuurman, Zalk et al.) et le document du Niosh (2011) déjà exploité.</p>			<p>Selection, M. Deveau, Journal of Occupational and Environmental Hygiene, 12: S127–S144</p>
<p>Description d'une méthode semi-quantitative pour l'estimation des niveaux d'exposition des travailleurs aux nanomatériaux. La méthode est présentée pour l'exposition aux nanotubes de carbone donc non exploitable dans le domaine du TiO₂</p>	<p>onsite industrial hygiene visit of facilities carried out individually and a description of workstations where nano-objects and their agglomerates and aggregates (NOAA) are present using a standardized tool, the Onsite technical logbook.</p>	<p>the Onsite technical logbook is a tool developed by Quintet ExpoNano, a multidisciplinary working group which includes national experts in NOAA inhalation exposure assessment, industrial hygiene, occupational medicine, and epidemiology,</p>	<p>Qualitative and Semiquantitative Assessment of Exposure to Engineered Nanomaterials within the French EpiNano Program: Inter- and Intramethod Reliability Study I. Guseva Canu et al., Annals of Work Exposures and Health, 2017, Vol. 61, No. 1, 87–97</p>
<p>Niveaux d'exposition des travailleurs d'une installation de production de TiO₂ pigmentaire et nanoparticulaire en Finlande pendant l'ensachage</p>	<p>Particle emissions from different work events were identified by linking work activity with the measured number size distributions and mass concentrations of particles. A lung deposit model was used to calculate regional inhalation dose rates in units of particles/min and µg/min without use of respirators.</p>	<p>Workers' average exposure varied from 225 to 700 µg m⁻³ and from 1.15 × 10⁴ to 20.1 × 10⁴ /cm³. Over 90% of the particles were smaller than 100 nm. . These were mainly soot and particles formed from process chemicals The nTiO₂ exposure resulted in a calculated dose rate of 3.6 × 10⁶ min⁻¹ and 32 µg/min where 70% of the particles and 85% of the mass was deposited in head airways.</p>	<p>Koivisto AJ et al., Industrial worker exposure to airborne particles during the packing of pigment and nanoscale titanium dioxide. Inhal Toxicol. 2012 Oct;24(12):839–49.</p>
<p>Mesures effectuées dans un site chinois de production de TiO₂</p>	<p>échantillonnage sur filtre combiné avec un suivi basé sur l'activité en temps réel et analyse du type de poussière par ICP-MS</p>	<p>Mass concentrations (MCs) packaging workshop (total dust: 3.17 mg/m³, nano dust: 1.22 mg/m³) milling workshop (total dust: 0.79 mg/m³, nano dust: 0.31</p>	<p>Exposure assessment of workplace manufacturing titanium dioxide particles, Huadong Xu et al., Journal of Nanoparticle Research, October 2016,</p>

		<p>mg/m³) executive office (total dust: 0.44 mg/m³, nano dust: 0.19 mg/m³) packaging workshop (total TiO₂: 46.4 µg/m³, nano TiO₂: 16.7 µg/m³) and milling workshop (total TiO₂: 39.4 µg/m³, nano TiO₂: 19.4 µg/m³)</p> <p>The number concentration (NC), surface area concentration (SAC) : packaging workshop (1.04 ± 0.89) × 10⁵ particles/cm³, 414.49 ± 395.07, and 86.01 ± 83.18 µm²/cm³, respectively, milling workshop [(0.12 ± 0.40) × 10⁵ particles/cm³, 75.38 ± 45.23, and 17.60 ± 9.22 µm²/cm³, respectively] executive office and outdoor background</p>	18:288
<p>Travailleurs du BTP, et plus particulièrement ceux qui manipulent du mortier dépolluant contenant du nano-TiO₂</p>	<p>Process de manipulation du nano-TiO₂ (phases de nettoyage et de confection de mortier dépolluant)</p> <p>Stratégie de mesure correspond à celle préconisée par le NIOSH (Bulletin 63) (NIOSH, 2011)</p>	<p>During the cleaning task : 0.388 mg/m³ (62 min sampling). This task is an infrequent process so the occupational exposure calculated to 8 h-TWA was much lower. Considering that the task is performed 5 h/day, 1 day per week the occupational exposure to nano-TiO₂ was 0.048 mg/m³</p> <p>During the manufacturing of different material : 0.008-0.073 mg/m³ (sampling</p>	Occupational exposure to nano-TiO ₂ in the life cycle steps of new depollutant mortars used in construction, C Vaquero et al, 2015 J. Phys.: Conf. Ser. 617

		time nearly 60 Min)	
Revue de la littérature sur l'exposition des travailleurs (usine ou laboratoires). Aucune précision sur le site d'emballage	Emballage	Taille de particules échantillonnées : entre 56 nm et 18 µm Taille moyenne entre 5.5 et 7.3 µm	Y. Ding et al., Airborne engineered nanomaterials in the workplace—a review of release and worker exposure during nanomaterial production and handling processes, Journal of Hazardous Materials 322 (2017) 17–28
Revue de la littérature sur l'exposition des travailleurs (usine ou laboratoires). 2 instituts de recherche à Séoul et 2 sites de production de TiO₂ à Daejeon en Corée du Sud (article déjà traité)	Production	Niveau de fond : 11418 p/cm ³ Pendant l'activité : 45889 p/cm ³ Taille de particules échantillonnées : entre 15 et 711 nm Taille moyenne < 30 nm, 70-100 nm	
Revue de la littérature sur l'exposition des travailleurs (usine ou laboratoires). Mesures effectuées dans des laboratoires probablement en Allemagne	Nettoyage	Niveau de fond : 7000-20000 p/cm ³ Pendant l'activité : 22000 p/cm ³ Taille de particules échantillonnées : entre 5 nm et >32 µm Taille moyenne 0.1 – 1 µm	

Tableau 14 - Concentrations en TiO₂ mesurées ou estimées au travail

Annexe 5 : Tableau de synthèse relatif aux niveaux d'exposition au TiO₂ dans l'environnement

Site (localisation et caractéristiques)	Méthode d'estimation des niveaux d'exposition (appareillage, fréquence, nombre, etc.)	Concentrations mesurées	Reference
<p>Informations méthodologiques relatif à une campagne de mesure autour du site Cristal de Thann en 2013 (68)</p> <p>Milieux : Air & Eau</p>	<p>suivi temps réel (pas temporel inférieure à 15 min) des concentrations en masse et en nombre de nano-objets. Mesure du Ti en µg/m³ par un prototype INERIS permettant le suivi des agglomérats et des particules individuelles.</p> <p>SMPS TSI couplé à un APS TSI pour le suivi en temps réel de la distribution en taille, exprimée en #/cm³ pour chaque classe de taille, sur une gamme comprise entre 10 nm et 20 µm.</p> <p>système de prélèvement d'aérosols sur grille de microscopie électronique en transmission (MET) pour la caractérisation physico-chimique et morphologique de l'aérosol, ICP/MS pour la caractérisation chimique</p>	<p>Les points exposés mesurés présentent des niveaux jusqu'à 5 fois plus élevés que le niveau de fond estimé.</p> <p>Sous les vents, la campagne montre un excédent de concentration en TiO₂ particulaire d'environ 2 à 3 µg/m³.</p> <p>Eau amont : 2 µg/L Ti Eau point de rejet pluvial : 46 µg/L Ti Eau aval : 5 µg/L Ti</p> <p>Lixiviat sédiment amont : 5 µg/L Ti Lixiviat sédiment aval : 10 µg/L Ti</p> <p>Aucune information sur la granulométrie sur les mesures de Ti dans les eaux et les sédiments</p>	<p>INERIS, Accompagnement au développement des nanotechnologies : Qualification/Quantification de l'empreinte environnementale des activités industrielles productrices ou intégratrices de substances à l'état nanoparticulaire. Campagne CRISTAL – Thann, juillet-août 2013.</p>

	Pour l'eau et les sédiments : échantillons acidifiés par acide nitrique et analysés par ICP/MS selon la norme NF EN 17294-2.		
Niveaux d'exposition en TiO₂ dans l'alimentation (E171) Milieux : aliments	valeurs maximales d'utilisation (ou mesurées) rapportées par l'industrie pour l'ensemble des aliments (dont les données sont connues) susceptibles de contenir du E171.	Moins de 40% en nombre et entre 0 et 3.9% en masse du E 171 est sous forme de nanoparticules La valeur moyenne d'exposition calculée concernant les nourrissons et les personnes âgées est de 0,4 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ (1,2 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ au 95ème centile) et de 10,4 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ (32,4 mg.kg pc ⁻¹ .j ⁻¹ au 95ème centile) pour les enfants.	Avis de l'ANSES relatif à une demande d'avis relatif à l'exposition alimentaire aux nanoparticules de dioxyde de titane, 2017
Emissions liées à l'application de nano-TiO₂ dans du ciment sur un mur pour bénéficier des caractéristiques photochimique de la substance Milieux : Air & Eau & Sols	Il s'agit d'un calcul d'émission (absence d'information relative aux concentrations dans l'air ou dans l'eau résultantes)	Emission estimée entre 18.7 ± 2.1 et 33.5 ± 5.1 mg of Ti/m ² de ciment après 168 h d'application. Cette quantité est jugée faible.	N. Bossa et al., Environmental exposure to TiO ₂ nanomaterials incorporated in building material, Environmental Pollution 220 (2017) 1160-1170
Mesures de TiO₂ dans l'eau de rivière, dans les sédiments et dans les sols à proximité du site Cristal de Thann Milieux : Eau & Sédiment & Sols	Mesures dans l'eau effectuées en amont et en aval des rejets industriels dans la rivière ou à proximité de celle-ci. L'ensemble du TiO ₂ est considéré comme du TiO ₂ nanométrique dans la mesure où aucun outil n'a permis	Dans l'eau : en moyenne, 14,8 µg/L en amont [3,4 ; 30,9] et entre 6.3 et 50 µg/L en aval [2,1 ; 74,7]. Dans les sédiments : 5481 mg/kg MS en amont auxquels sont ajoutés entre 11 et 40% en aval	Ecotoxicological impact and risk assessment of engineered TiO ₂ nanomaterials on water, sediments and soil by building a combined RALCA (Risk Assessment – Life Cycle Assessment) model, Thèse V.Adam, 2015

	l'estimation de la part nanométrique du TiO ₂ .	Dans les sols, 4895 ppm en amont auxquels sont ajoutés entre 37 et 56% en aval (près de la rivière)	
Comportement du TiO₂ dans l'eau (référence Gottschalk et al., 2013) Milieu : Eau	Mesures réalisées dans des eaux de lacs et des eaux saumâtres en Finlande uniquement pour certains paramètres susceptibles d'impacter le comportement du TiO ₂ dans l'environnement (alkalinity, colour, chemical oxygen demand, electrical conductivity (EC), turbidity, pH, Fe, Mn, NH ₄ , NO _x (NO ₂ ⁻ and NO ₃ ⁻ , nitrogen from both nitrite and nitrate), total nitrogen, dissolved oxygen, and total phosphorus.	Modélisation dans l'eau de rivière en TiO ₂ sans distinction de la granulométrie Seul le comportement est étudié, mais aucune information sur les niveaux réels pouvant être observés dans l'environnement	Fate and Biological Effects of Titanium Dioxide Nanoparticles in the Aquatic Environment, Ling Li, thesis, 2017, University of Helsinki
Revue de la littérature sur les niveaux mesurés et modélisés dans plusieurs milieux pour différents types de nanomatériaux Milieus : Eau de surface & Eau résiduaire urbaine & Boues de STEP & Sédiments & Sols & Air	Les niveaux présentés ici sont ceux mesurés sauf si seuls des résultats de modélisation sont disponibles	Eaux de surface mesurées entre 3 ng/L et 1.6 µg/L dans une rivière en UK (river water that drains different land types) Eaux résiduaire urbaines : entre 1 et 50 µg/L. Mesures relevées dans 4 références (2 US, 1 UK et 1 Canada). Boues de STEP : entre 0.5 et 10 mg/g. Mesures relevées dans 3 références (UK, US, Canada) Sédiments : entre 1 et 10 mg/L Résultats obtenus par modélisation	Environmental concentrations of engineered nanomaterials: Review of modeling and analytical studies, Gottschalk et al., Environmental Pollution 181 (2013)

		<p>au niveau européen (1 référence) Sols et sols traités avec des boues de STEP : entre 10^{-5} et $1000 \mu\text{g/g}$ sol. Résultats de modélisation dans 4 références (Suisse, Europe, Afrique du Sud) Atmosphère : entre 10^{-3} et $5.10^{-2} \mu\text{g/m}^3$. Résultats de modélisation dans 2 références (Suisse, Europe)</p>	
<p>Article en partie redondant avec l'article de Gottschalk et al., 2013</p>	<p>Filtration, CFU, ICP-MS⁴⁰ Filtration, RDL, digestion, ICP-OES, SEM+EDX</p> <p>Filtration, digestion, ICP-MS, SEM+EDX</p> <p>Microwave aid acid digestion, ICP-MS, SEM+TEM+EDX</p>	<p>Surface water : $2.1 (0.55-6.48) \mu\text{g/L}$ Wastewater treatment plants effluents : $<5.0-15.0 \mu\text{g/L}$; $3.2 \mu\text{g/L}$; $<25 \mu\text{g/L}$; $1.6 \& 1.8 \mu\text{g/L}$ Biosolids : $1.0-6.0 \text{ g/kg}$; 305 mg/kg; 317.4 mg/kg Sediment : 2.74 g/kg</p>	<p>Measurement and characterization of engineered titanium dioxide nanoparticles in the environment, Zhuan-xi Luo et al., Journal of Zhejiang University SCIENCE A, August 2014, Volume 15, Issue 8, pp 593–605</p>
<p>Article payant. Seul le résumé a été lu (absence d'information sur les aliments ayant fait l'objet de mesures)</p> <p>Milieux : aliments</p>	<p>transmission electron microscopy pour l'estimation de la part de nano TiO_2 dans le TiO_2 total</p> <p>X-ray diffraction analysis =></p>	<p>Du nano TiO_2 a été détecté dans l'ensemble des échantillons analysés, représentant entre 17 et 35% du TiO_2 total en nombre</p> <p>presence of anatase and/or rutile in</p>	<p>Characterization of Food-Grade Titanium Dioxide: The Presence of Nanosized Particles, Yu Yang, Environ. Sci. Technol., 2014, 48 (11), pp 6391–6400</p>

⁴⁰ CFU: cross flow ultrafiltration / ICP-OES: inductively coupled plasma optical emission spectroscopy / ICP-MS: inductively coupled plasma mass spectrometry / SEM: scanning electron microscopy / EDX : electron dispersive X-ray microanalysis / RDL: rota-evaporation, dialysis, and lyophilization

		<p>the food-grade materials</p> <p>Le nano TiO₂ identifié dans les aliments est photoactif. Ses propriétés sont assez différentes du nano TiO₂ utilisé pour les applications catalytiques (P25)</p>	
<p>Etude de translocation du TiO₂ dans le concombre</p> <p>Milieu : aliment/végétaux</p>	<p>Test en laboratoire</p>	<p>aucune mesure en conditions réelles</p> <p>Le TiO₂ évolue dans les concombres comme n'importe quelle autre substance (ETM)</p>	<p>Servin, A. et al., J. 2012. Synchrotron Micro-XRF and Micro-XANES Confirmation of the Uptake and Translocation of TiO₂ Nanoparticles in Cucumber (<i>Cucumis sativus</i>) Plants. <i>Environmental Science and Technology</i>, 46(14), 7637-7643.</p>
<p>Mesures effectuées dans plusieurs types d'aliments.</p> <p>Milieus : aliments</p>	<p>digestion method using nitric acid, hydrofluoric acid, and hydrogen peroxide was found to digest organic materials and TiO₂ with a recovery of >80%. The samples were measured by inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) and the method detection limit was 600 ng of Ti.</p>	<p>Concentrations disponibles pour plusieurs médias pour l'ensemble du TiO₂ (maximum obtenu à 3.6 µg/mg pour de la noix de coco préparée – <i>coconut curd</i>)</p> <p>Bien que le document indique des nanos TiO₂, la fraction la plus fine de TiO₂ mesurée est 0.45 µm, c'est-à-dire supérieure à 100 nm.</p>	<p>TiO₂ Nanomaterials: Human Exposure and Environmental, A. Alan Weir, Thesis, 2011, USA</p>
<p>Estimation de l'exposition de la population néerlandaise en TiO₂ total et à la fraction</p>	<p>Estimation effectuée à partir d'un croisement de données entre la</p>	<p>DJE moyenne TiO₂ (total) 0.06 mg/kg/j pour les 70 ans et +</p>	<p>Cathy Rompelberg et al., (2016) Oral intake of added titanium dioxide and its</p>

<p>nanoparticulaire</p> <p>Milieux : aliments</p>	<p>consommation d'aliments, de compléments alimentaires et de dentifrice et des concentrations connues dans ces médias d'exposition</p>	<p>0.17 mg/kg/j pour les 7-69 ans 0.67 mg/kg/j pour les enfants de 2-6 ans</p> <p>DJE moyenne (TiO₂ NPs) : 0.19 µg/kg/j pour les 70 ans et +, 0.55 µg/kg/j pour les 7-69 ans 2.16 µg/kg/j in young children. P95 DJE (TiO₂ NPs) : 0.74, 1.61 and 4.16 µg/kg/j, respectivement</p>	<p>nanofraction from food products, food supplements and toothpaste by the Dutch population, <i>Nanotoxicology</i>, 10:10, 1404-1414, DOI: 10.1080/17435390.2016.1222457</p>
<p>Estimation de l'exposition de la population néerlandaise en E171 total (aucune conversion possible pour estimer la DJE en NPs TiO₂ à partir de ces données)</p> <p>Milieux : aliments</p>	<p>Estimation effectuée à partir d'un croisement de données entre la consommation d'aliments, de compléments alimentaires et de dentifrice et des concentrations connues dans ces médias d'exposition</p>	<p>DJE moyenne (E 171 total) : 0.5 mg/kg/j (max 1.1 mg/kg bw/d) pour les 70 ans et + 1.4 mg/kg/j (max 3.2 mg/kg/j) pour les enfants P95 DJE : entre 3 et 4 fois plus élevées que les DJE moyenne</p>	<p>C. Sprong et al., Exposure assessment of the food additive titanium dioxide (E 171) based on use levels provided by the industry, RIVM Letter report 2015-0195</p>
<p>Estimation des teneurs en TiO₂ dans certains aliments aux Pays-Bas et des profils granulométriques associés</p> <p>Milieux : aliments</p>	<p>Microscopie électronique, Spectrométrie à plasma à couplage inductif</p>	<p>La granulométrie du E171 se situe entre 60 et 300 nm. Entre 10 et 15 % des particules E171 ont un diamètre inférieur à 100 nm. La teneur en TiO₂ dans 24 des 27 aliments analysés est comprise entre 0.02 et 9.0 mg TiO₂/g aliment.</p>	<p>Ruud J. B. Peters et al., Characterization of Titanium Dioxide Nanoparticles in Food Products: Analytical Methods To Define Nanoparticles, <i>J. Agric. Food Chem.</i>, dx.doi.org/10.1021/jf5011885</p>
<p>Estimation des teneurs en TiO₂ dans certains aliments et certains produits de</p>	<p>Modélisation</p>	<p>DJE US : Entre 1 et 2 mg TiO₂/kg/j pour les</p>	<p>Alex Weir et al., Titanium Dioxide Nanoparticles in Food and Personal Care</p>

<p>consommation</p> <p>Milieux : aliments</p>		<p>enfants de moins de 10 ans Entre 0.2 et 0.7 mg TiO₂/kg/j pour les autres groupes d'âge DJE UK : Entre 2 et 3 mg TiO₂/kg/ j pour les enfants de moins de 10 ans Environ 1 mg TiO₂/kg/ j pour les autres groupes d'âge Environ 36% des particules de E171 sont sous forme nano</p>	<p>Products, Environ. Sci. Technol., dx.doi.org/10.1021/es204168d</p>
---	--	---	---

Tableau 15 – Concentrations en TiO₂ mesurées ou estimés dans l'environnement (eau, sédiments, sol et aliments)