

Evaluation et gestion des risques pour les populations professionnelles et riveraines exposées au (nano) TiO₂

Professeur Francelyne Marano

CNRS UMR 8251

Université Paris Diderot

Haut Conseil de la Santé Publique

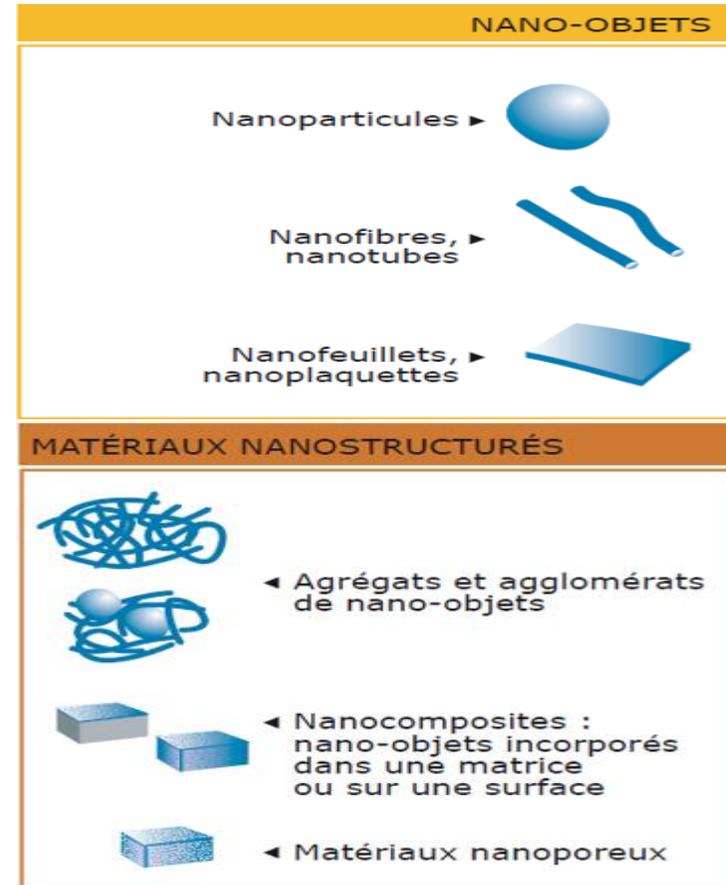
Rapport HCSP : Bilan des connaissances relatives aux effets des nanoparticules de TiO₂ sur la santé humaine, caractérisation de l'exposition des populations et mesures de gestion. 2018 (<https://www.hcsp.fr>)

Qu'est-ce qu'un nanomatériau?

COMMISSION EUROPÉENNE, OCTOBRE 2012 :

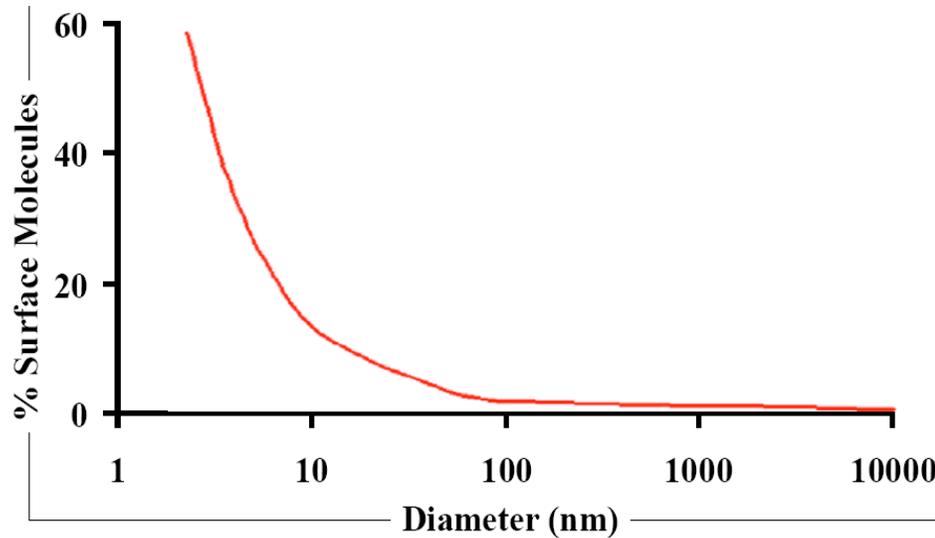
« on entend par **nanomatériau** un **matériau naturel**, formé accidentellement ou manufacturé contenant des **particules libres**, sous forme d'**agrégat** ou d'**agglomérat**, dont au moins **50 % des particules**, dans la répartition numérique par taille, **présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1 nm et 100 nm** ».

Ce seuil de 50% peut cependant être inférieur « pour des raisons tenant à la protection de l'environnement, à la santé publique, à la sécurité ou à la compétitivité ».



Conséquences de la diminution de taille des particules

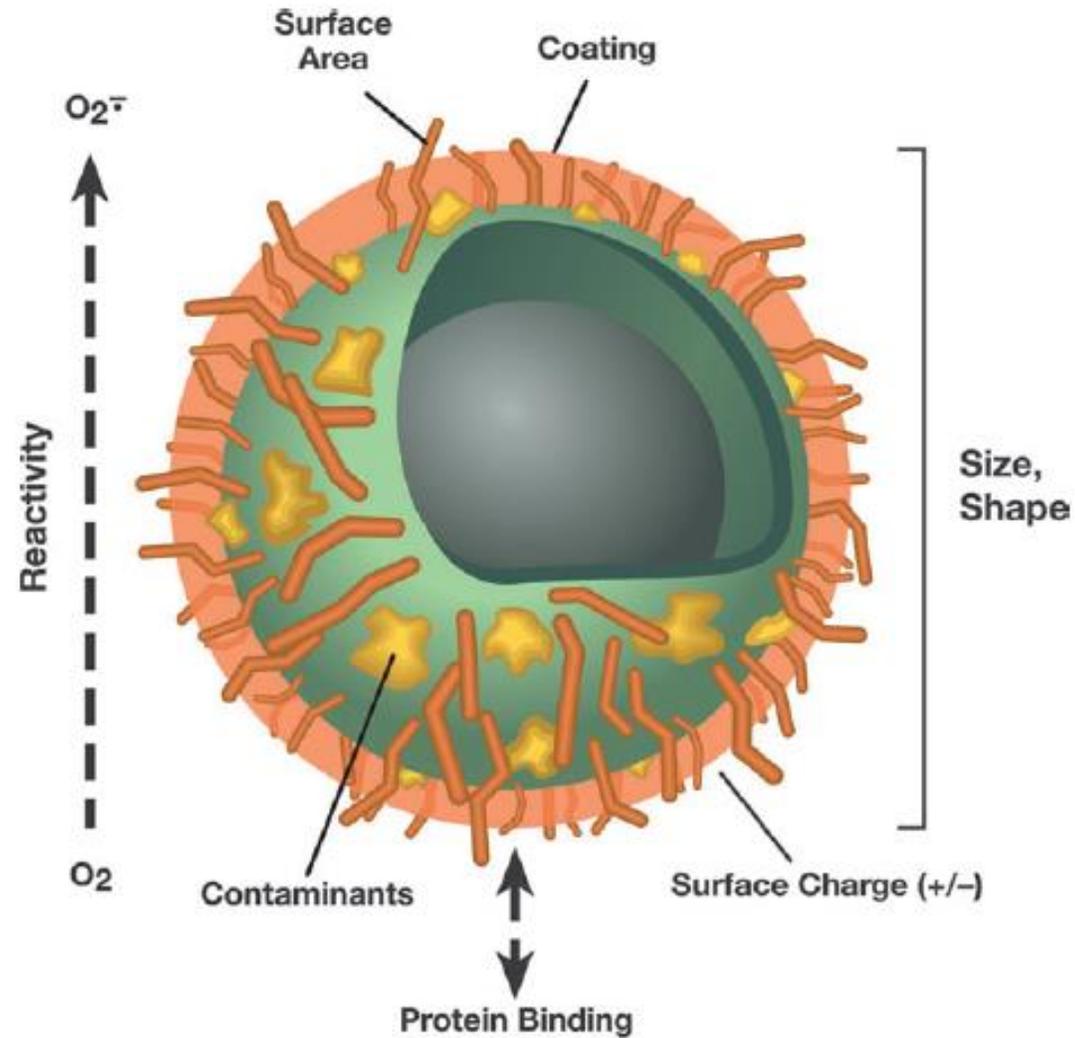
Molécules en surface de la particule en fonction de la taille



Nombre de particules et surface pour 10µg de particules

Particle diameter (nm)	Particle number (cm ³)	Surface area µm ² /cm ³
5	153 000 000	12 000
20	2 400 000	3 016
250	1 200	240
5000	0,15	12

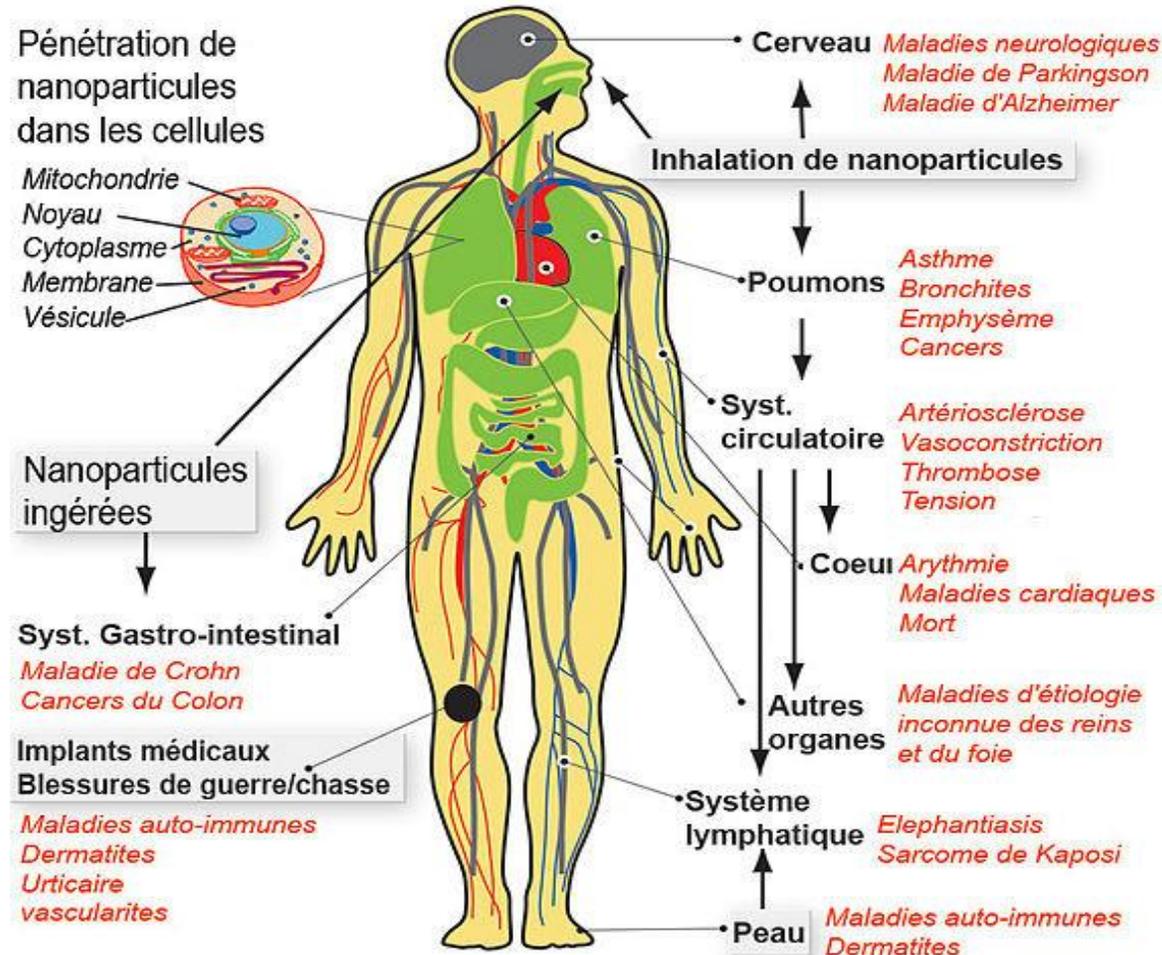
Propriétés des NP pouvant induire une toxicité



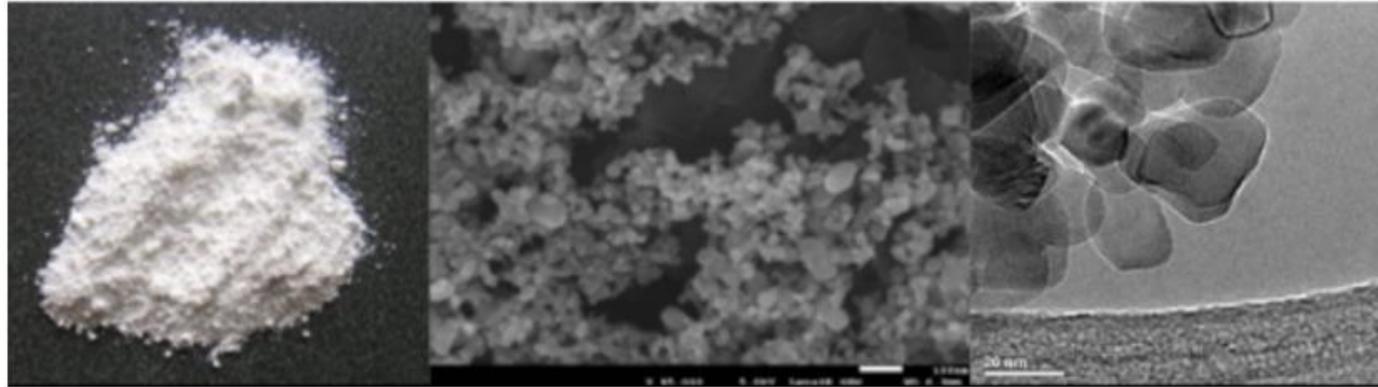
L'exposition humaine (travail, environnement général, consommation) Quelles conséquences?

Maladies associées à l'exposition à des nanoparticules

C. Buzea, I. Pacheco, & K. Robbie, Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity, Biointerphases 2 (2007) MR17-MR71



Les nanoparticules de Dioxyde de Titane

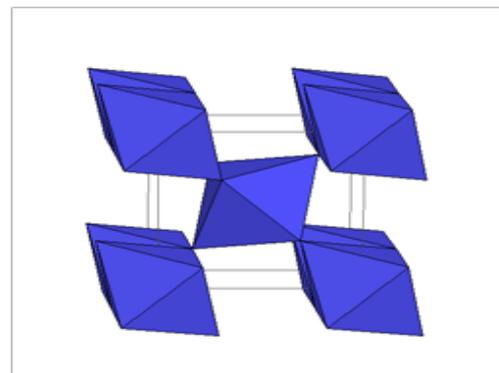


A

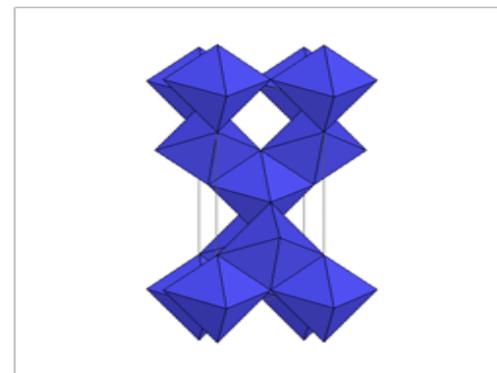
B

C

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



Rutile Crystal Form



Anatase Crystal Form

Visualisation graphique de deux formes cristallines de dioxyde de titane

**Production de TiO₂ en Europe par
pays ou groupe de pays (sources :
TDMA, USGS)**

Pays	Part (%) (source : TDMAa)	Production annuelle (t) (Source : USGS - 2016)
Allemagne	32 %	456 000
Royaume-Uni	21 %	300 000
République Tchèque, Pologne, Slovénie	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

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). 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) – 2% NPs.

Quelles utilisations pour le dioxyde de titane?

Le TiO_2 est principalement utilisé comme pigment blanc et opacifiant pour toutes sortes d'applications.

Sous forme nano: propriétés anti UV, photocatalyse.

Applications industrielles:

- Peinture,papier.
- plastiques ,céramiques.
- Traitement béton, verre.

Applications médicales:

- Médicaments (comprimés).
- dentifrices.

Applications alimentaires (additif E171):

- chewing-gums.
- fromage industriel.
- Pâtisserie.
- Confiserie.

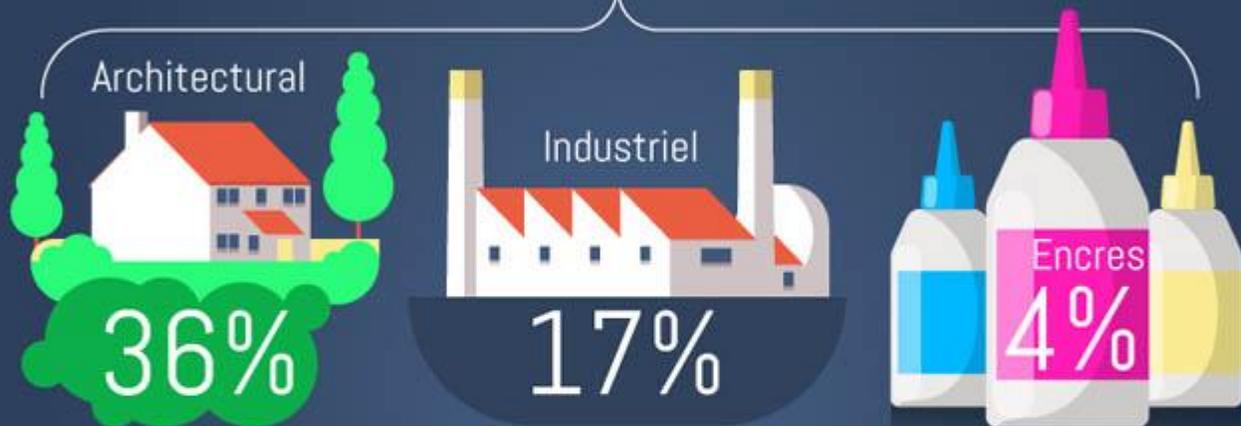
Applications cosmétiques (nano TiO_2):

- crème solaire.
- produits cosmétiques.

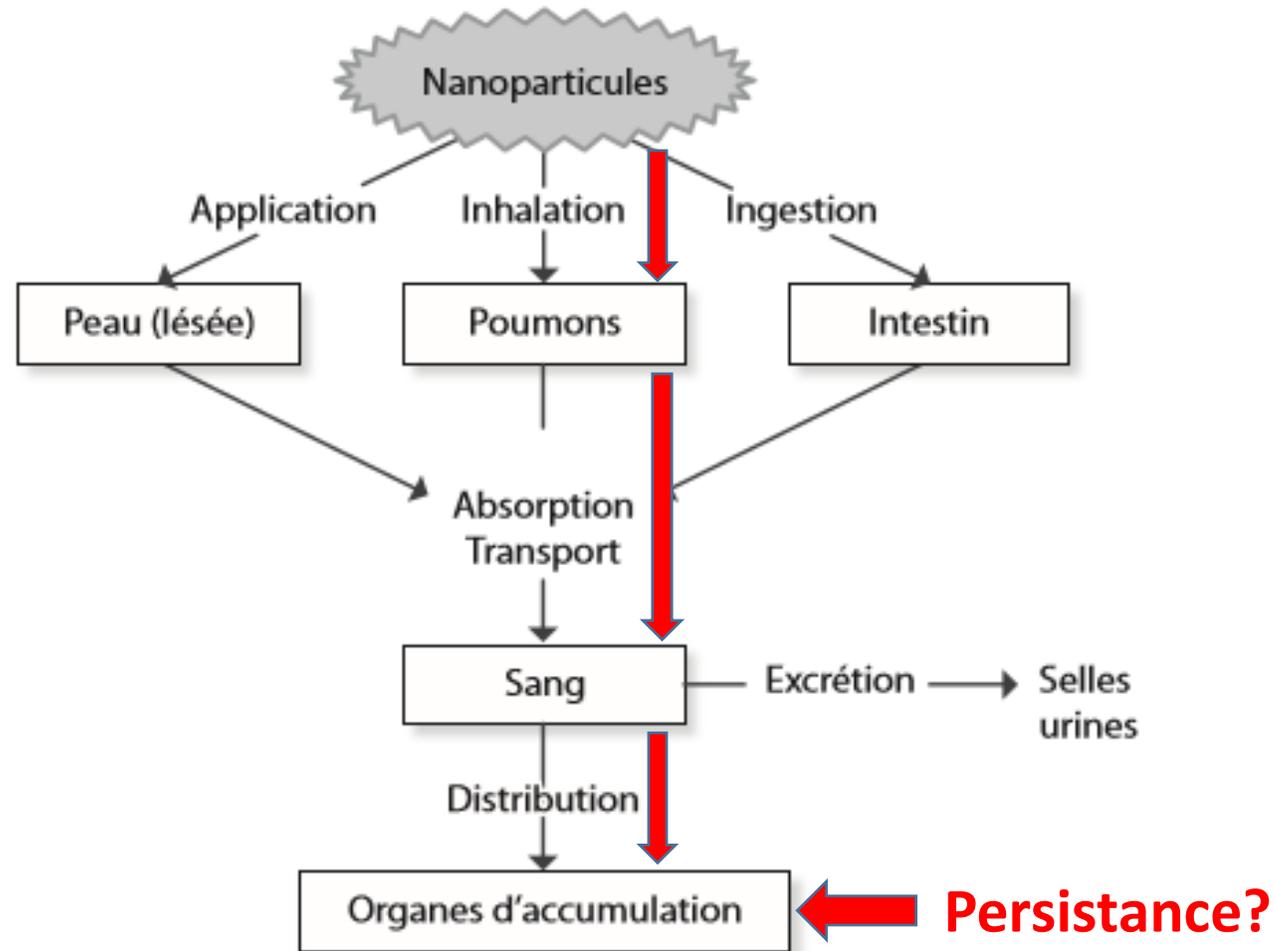


Les nombreuses applications du dioxyde de titane

Peintures et revêtements

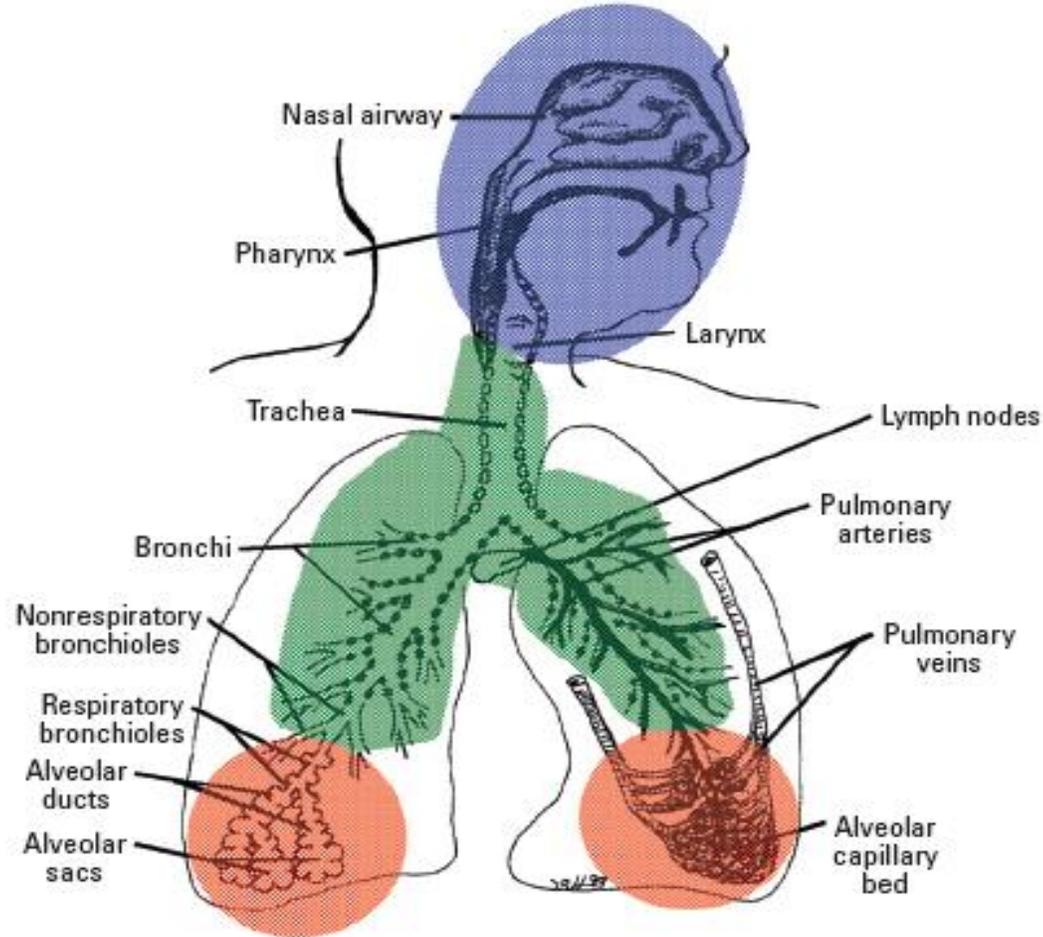


L'exposition humaine aux NP TiO₂ (travail, environnement général, consommation) Quelles conséquences?

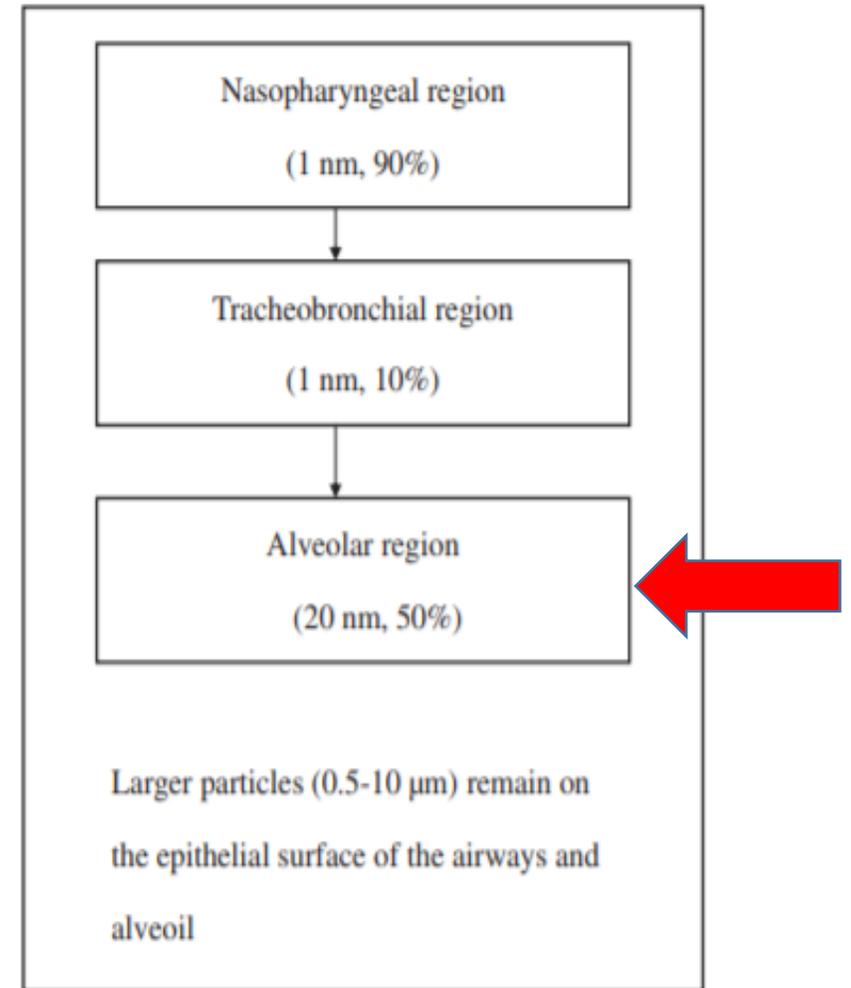


Surface 140 m²

Déposition des NP de TiO₂ dans l'appareil respiratoire en fonction de leur taille



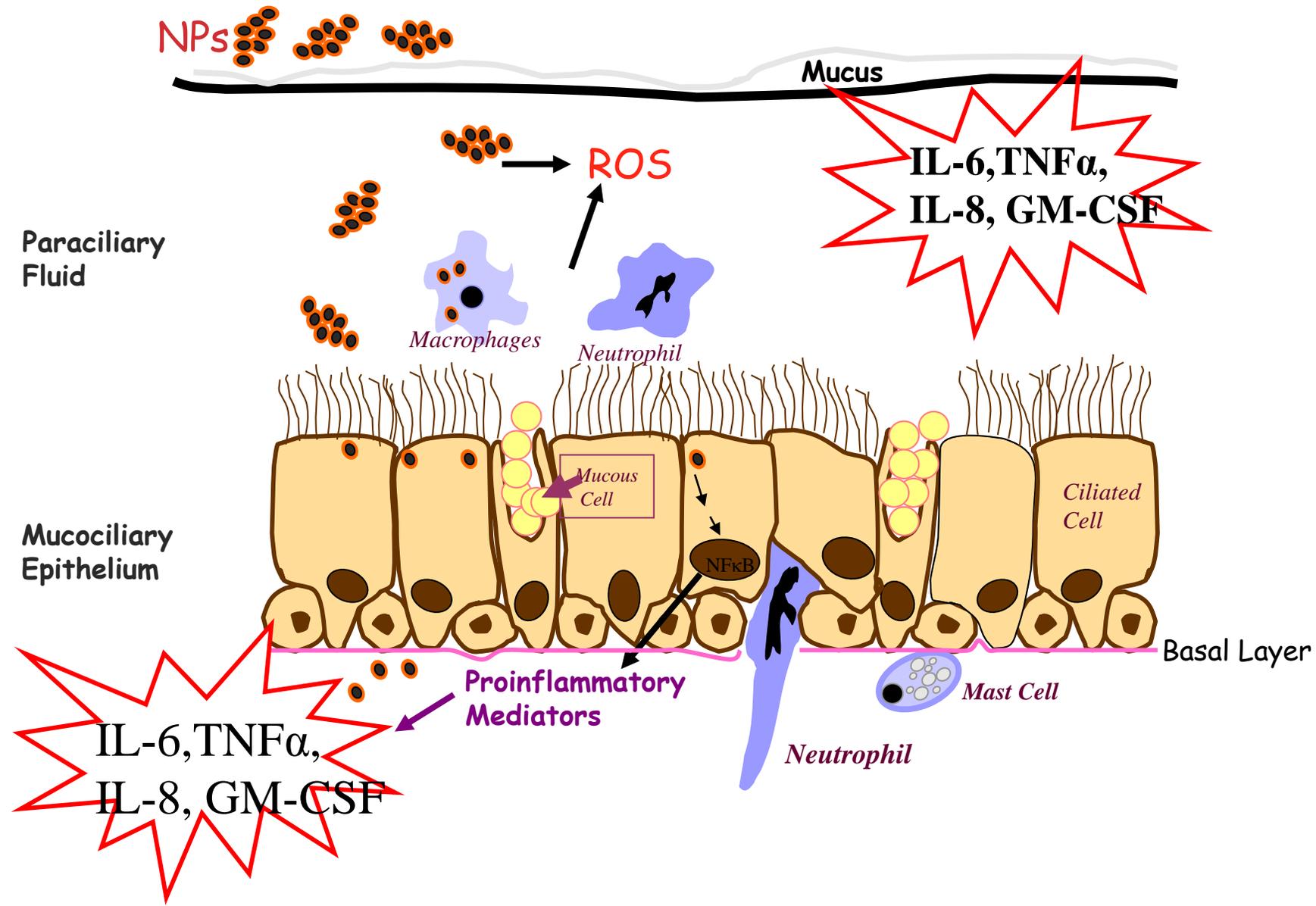
Oberdorster, EHP, 2005



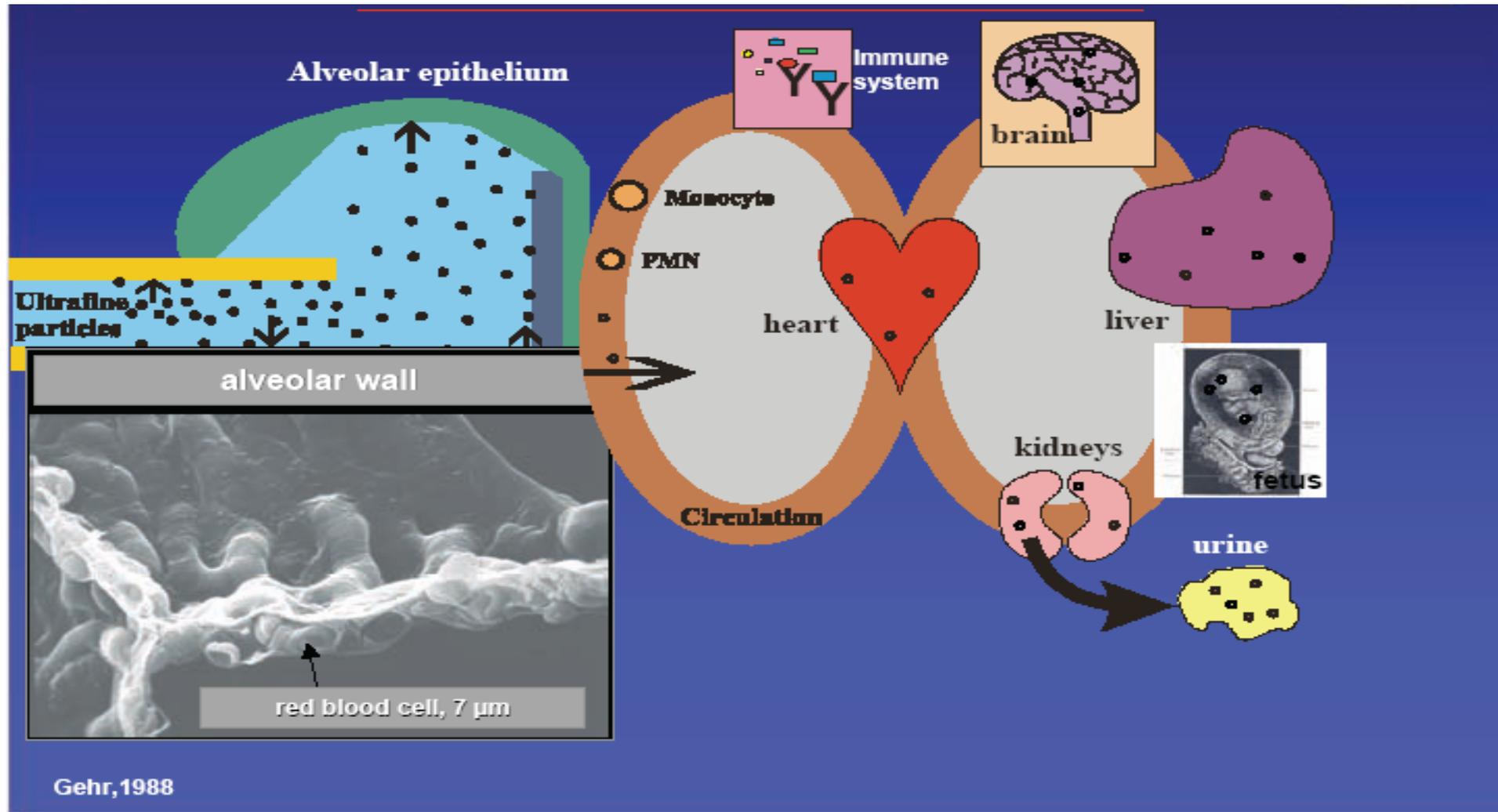
Particulate distribution of TiO₂ particles by size through different regions of the respiratory tract.

Shi et al. Particle and Fibre Toxicology 2013, 10:15

Inflammation induite par les NP de TiO₂

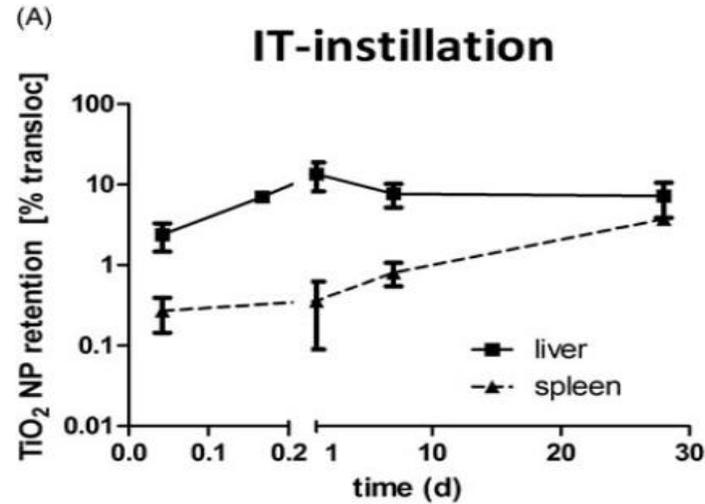


Hypothèse de transfert des NP à partir du poumon



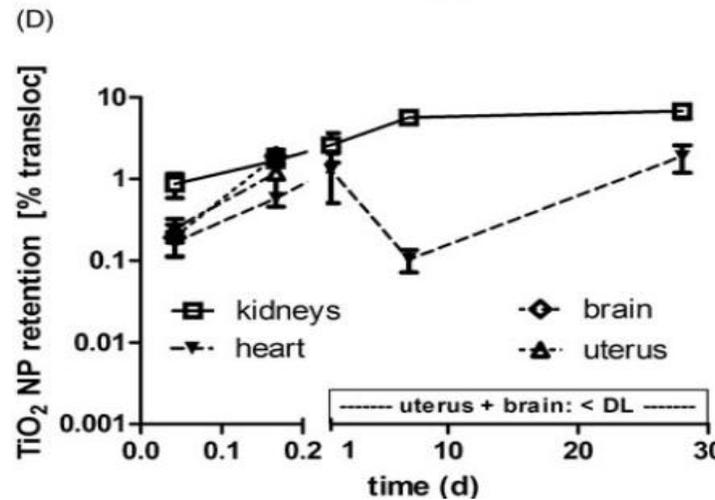
Translocation systémique de NP de TiO₂ du poumon vers des organes secondaires et rétention chez le rat

Rétention NP TiO₂
(% translocation)



Rétention:
Foie, rate

Rétention NP TiO₂
(% translocation)



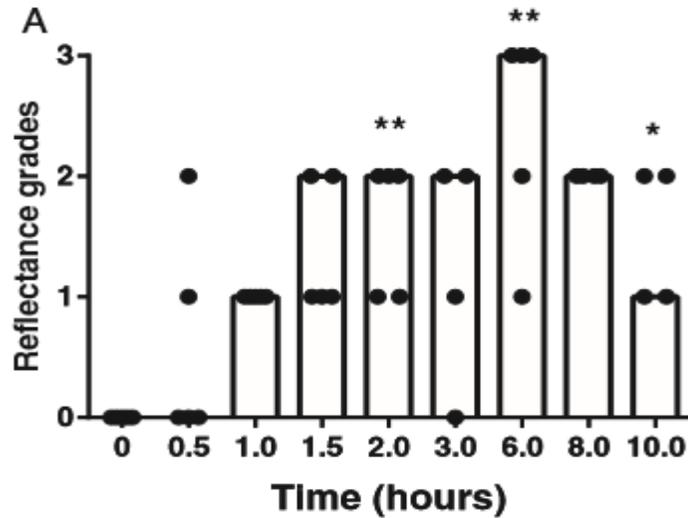
TiO₂ NP retention (% transloc.) (E)

Rein, cœur,
Cerveau, utérus

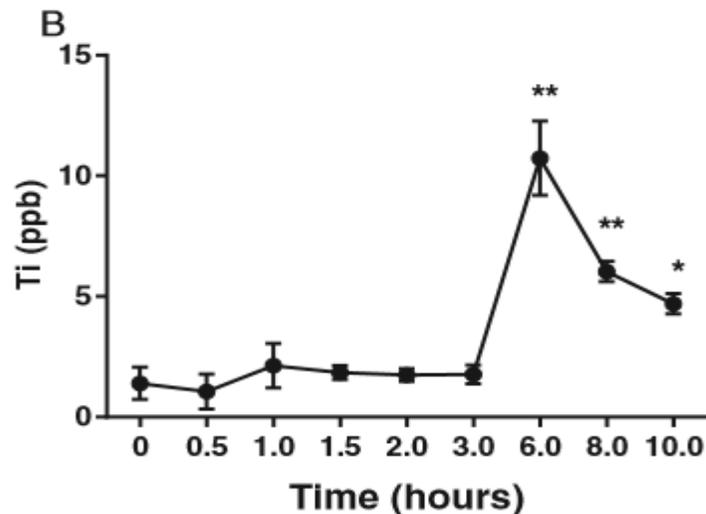
70 nm NP TiO₂ radiomarquées (simple dose dans l'eau par instillation intratrachéale)
Rétention mesurée après 1h, 4h, 24h, 7 et 28 Jours. (Kreyling et al Nanotoxicology 2017)

Mesures sanguines de NP TiO₂ chez des volontaires: exposition par voie orale

**Exposition de 8 volontaires:
une prise orale de TiO₂ encapsulé (100mg).**



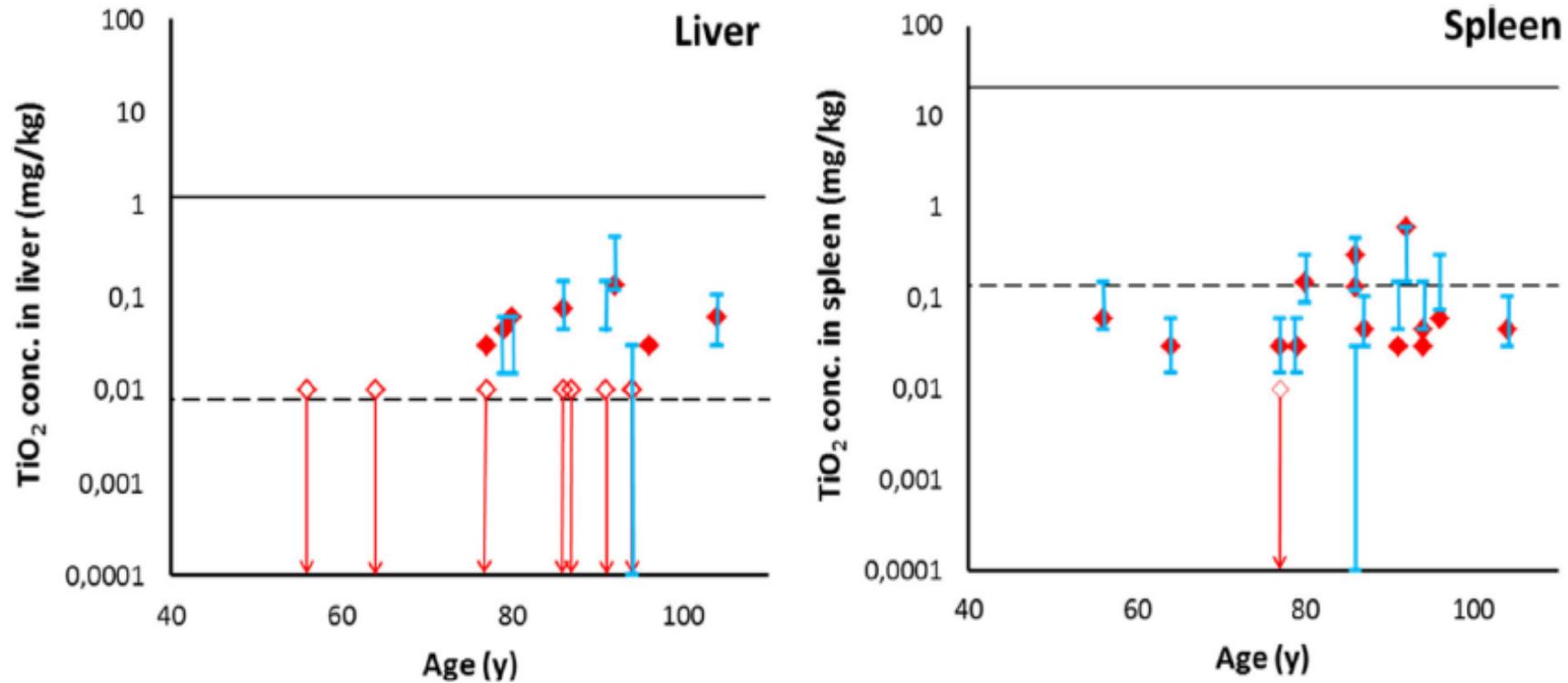
A: Détection de la présence de particules dans le sang par réflectance dès 1h après l'ingestion.



**B. Mesure sanguine du Ti par ICP-MS:
Un pic après 3h.**

Pele et al. Particle and Fibre Toxicology (2015) 12:26

Mesures post-mortem (15) de la concentration en TiO₂ dans le foie et la rate chez l'homme



Heringa et al. *Particle and Fibre Toxicology* (2018) 15:15

Ligne pleine: NOAEL chez l'animal

Ligne pointillée: NOAEL calculée chez l'homme

NP TiO₂ entre 80 et 720 nm, 24% ≤100nm, détection par ICP-HRMS et SEM-EDX

Cancérogénèse et épidémiologie des particules de TiO₂

Etudes de cancérogénèse:

- Tumeurs pulmonaires chez le rat dans une étude par inhalation chronique et une étude par instillation utilisant la voie intra-trachéale.
- Effets observés à des concentrations élevées (250 mg/m³) qui entraînent une surcharge de particules de TiO₂ faiblement solubles, et conduisent à des événements génotoxiques liés à l'induction d'inflammation.
- Classement 2B IARC (2006).
- Comité pour l'évaluation des risque (RAC) de l'ECHA: proposition d'un classement 2 (suspectées d'être cancérigène pour l'homme).

Etudes épidémiologiques en milieu de travail:

- Pas de mise en évidence de lien entre une exposition aux particules de TiO₂ et la survenue du cancer du poumon mais limites méthodologiques importantes (notamment, quant à l'identification des moyens de prévention mis en œuvre sur les sites industriels considérés).

Etudes cliniques sur des travailleurs exposés:

- Augmentation des marqueurs pulmonaires (stress oxydant, médiateurs de l'inflammation, fibrose) et cardiaques en lien avec une exposition aux particules de TiO₂ (dont des NPs).

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

R – Nano / TiO₂
Nombreux sites Industriels
Exposition des Travailleurs
ET des populations

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 des nanoparticules de dioxyde de titane (TiO₂) sous forme nanométrique. Ces manipulations peuvent être à l'origine d'exposition des travailleurs et des populations riveraines à l'extérieur des sites (rejets canalisés, rejets diffus, envois de poussière, ré-épandages 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 respirable 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.

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 seuil 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 valeurs seuil qui déclencheraient 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

Le Directeur général
du travail

Professeur Benoît VALLET

Recommandations Mesures de Gestion
Sites manipulant du TiO₂ Echelle Nanométrique
Populations riveraines
Travailleurs
(valeurs seuils)

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

Les recommandations sont structurées en **trois parties** :

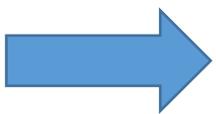
- Les propositions concernant la protection et le suivi médical des travailleurs ainsi que les bonnes pratiques en milieu de travail. Elles concernent la production, la manipulation, le stockage, le conditionnement, le transport et l'intégration dans le produit fini des NPs de TiO_2 .
- Les propositions concernant la protection des riverains et de l'environnement autour des sites de production, de stockage et de manipulation des NPs de TiO_2 .
- Les propositions concernant la métrologie et la surveillance des expositions avec une réflexion sur l'introduction de valeurs limites d'exposition spécifiques aux NPs TiO_2 en milieu professionnel et dans l'environnement, au regard des pratiques et des recommandations actuelles (notamment INRS, INERIS, NIOSH) en attente des valeurs qui seront proposées par l'ANSES.

Protection des travailleurs et des riverains potentiellement exposés aux NP de TiO₂

- **Les fiches de sécurité.**
- **La traçabilité (pictogramme)**
- **La formation des manipulateurs.**
- **L'application des bonnes pratiques de prévention en milieu de travail** en ce qui concernent la production, la manipulation, le stockage, le conditionnement, le transport et l'intégration dans le produit fini des NPs de TiO₂ ainsi que le recyclage
- **La protection et le suivi médical des travailleurs manipulant ces nanomatériaux, en particulier les femmes enceintes ou en âge de procréer.**
- **La protection des riverains et de l'environnement** autour des sites de production, de stockage et de manipulation des NPs de TiO₂.

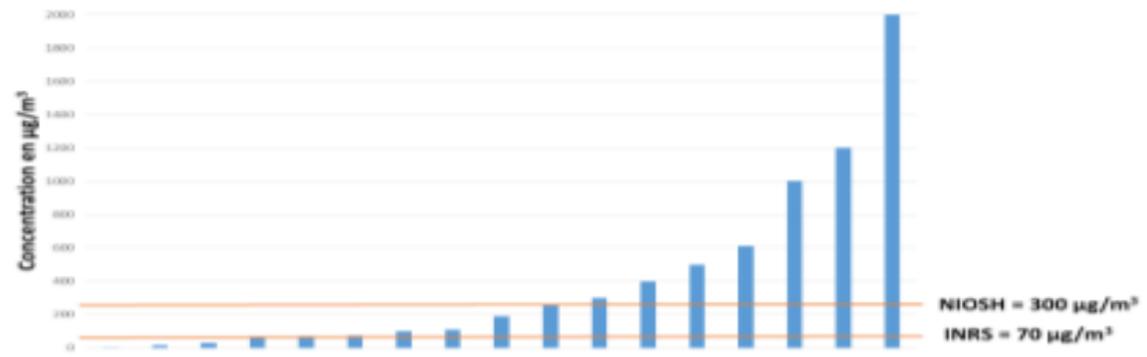
Recommandations complémentaires

- **Le développement de la métrologie et de la surveillance des expositions** avec une recommandation sur la nécessaire introduction de valeurs limites d'exposition spécifiques aux NPs de TiO₂ en milieu professionnel et dans l'environnement.
- **Un élargissement de la base de données R-Nano**, recensant les déclarations obligatoires de produits contenant des substances à l'état nanoparticulaire, à tous les organismes amenés à évaluer les risques des nanomatériaux, en intégrant les substances dès 10% minimum en nombre de NPs,
- Que les industriels et importateurs de NPs TiO₂ incluent dans leur dossier soumis à expertise de REACH des études sur la potentielle reprotoxicité des NPs TiO₂,
- Un renforcement des organismes de prévention (INRS, Santé publique France, Ineris, Anses),
- **Un soutien des recherches sur la mutagénèse, cancérogénèse et reprotoxicité des NPs de TiO₂.**



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 inhalable et **5 mg/m³** pour la fraction alvéolaire (INRS, 2016)



Excess risk of lung cancer
NIOSH : 1/1.000
Risque additionnel
INRS : 1/10.000
 (sur la même analyse biblio de 2001)

Dispersion des valeurs de référence disponibles dans la littérature consultée pour les NP TiO₂



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 France , sont de :



- 70 µg/m³ pour le TiO₂ ultrafin/nano,**
- 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.

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.

	Effet à seuil			
Voie d'exposition	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)