

POINT DE REPÈRE

VALEURS LIMITES « POUSSIÈRES TOTALES ET ALVÉOLAIRES » : NÉCESSITÉ D'UNE RÉ-ÉVALUATION

► Benoît HERVE-BAZIN,
INRS, Direction scientifique

Le présent document fait un point sur les éléments toxicologiques qui pourraient contribuer à une redéfinition des valeurs limites relatives aux « poussières totales » et aux « poussières alvéolaires » (décret du 7 décembre 1984, codifié). Il actualise des propositions présentées et discutées dans un ancien groupe de travail constitué par le ministère du Travail.

De nombreuses études, expérimentales, théoriques, et chez l'homme, concluent que l'inhalation en quantités excessives d'aérosols solides et peu solubles susceptibles de pénétrer dans les voies pulmonaires, de s'y déposer et d'y rester durablement, crée une « surcharge pulmonaire », fragilisant la capacité de défense de l'organisme. La cohérence globale de leurs conclusions, et les modifications effectuées par d'autres pays industrialisés, devrait, à notre avis, inciter la France à reconsidérer les valeurs limites adoptées voici plus de 20 ans. Par ailleurs, une réflexion relative aux « particules ultra-fines » devrait être entreprise, en raison de leurs propriétés toxicologiques particulières.

POURQUOI ENVISAGER UNE RÉ-ÉVALUATION DE LA SITUATION FRANÇAISE ?

Une ré-évaluation des valeurs limites d'exposition professionnelle aux aérosols insolubles non répertoriés pour leurs effets spécifiques nous paraît nécessaire pour les raisons suivantes :

- les valeurs françaises actuelles, adoptées par le décret du 7 décembre 1984, ne prennent pas en compte les profondes évolutions des connaissances et des positions de divers pays intervenues depuis ;
- elles correspondent à des empoussièrtements considérés maintenant comme excessifs par les professionnels en matière d'hygiène et de sécurité (dépôts

de matières pulvérulentes dans tout l'environnement du poste de travail, sur les vêtements et dans les cheveux ; vue gênée par un nuage de poussières ; gênes oculaires, nasales, et respiratoires) ;

- ces valeurs ne reposent sur aucune base toxicologique objective, reflétant seulement des valeurs acceptées à l'époque par

de nombreux pays, lesquels ne faisaient que reprendre celles de l'ACGIH, alors que cette dernière a toujours explicitement déconseillé un tel usage.

Le *Tableau 1* donne quelques valeurs limites adoptées par des institutions ou pays étrangers.

TABLEAU I

Valeurs limites génériques pour les poussières (unités : mg.m⁻³)

| | France | IBM* | ACGIH | Australie | Allemagne |
|---------------------|--------|------|-------|-----------------------|-----------|
| Fraction inhalable | 10 | 2,5 | 10 | 10 | 4 |
| Fraction alvéolaire | 5 | 0,4 | 3,0 | 2 à 3 selon le cas | 1,5 |
| Année d'adoption | 1984 | 1992 | 1995 | | 1997 |

* Xerox (1995).

TABLEAU II

Aérosols minéraux solides

| TWA = 10 mg.m ⁻³ (fraction inhalable) |
|--|
| Al (poussières d'-), irritation. Notation A4. |
| Ammonium (chlorure d'-, fumées), avec une STEL à 20 mg/m ³ , irritation. |
| Baryum (sulfate de -), pneumoconiose (barytose). Notation A4. |
| Bismuth (tellurure de -), non dopé au sélénium, irritation. Notation A4. |
| Bore (oxyde de -), irritation. |
| Calcium (carbonate de -), irritation. |
| Calcium (silicate de -, synthétique et non fibreux), irritation. |
| Calcium (sulfate de -), irritation. |
| Émeri, irritation. Fer dicyclopentadiényle. Sang, foie. |
| Fer (oxyde rouge de -), poumons, sidérose, irritation. Notation A4. |
| Magnésite, irritation, pneumoconiose. |
| Magnésium (oxyde de -), irritation, fièvre des fumées. Notation A4. |
| Molybdène (métal et composés insolubles), poumons, CNS. Pentaérythritol, irritation. |
| Perlite, irritation. Notation A4. |
| Silice précipitée et silica gel, irritation. |
| Silicium, poumons. |
| Silicium (carbure de -, non fibreux), fonction pulmonaire. |
| Titane (dioxyde de), poumons. Notation A4. |
| TWA = 3 mg.m ⁻³ (fraction alvéolaire) |
| Mica, pneumoconiose. |
| Molybdène (métal et composés insolubles), poumons, système nerveux central. |
| Silicium (carbure de -, non fibreux), fonction pulmonaire. |

**QUELS TYPES DE
POUSSIÈRES SONT VISÉS
PAR CES VALEURS
LIMITES ?**

Il s'agit essentiellement d'aérosols de solides minéraux, peu solubles dans le fluide pulmonaire, et présentant une toxicité, locale ou systémique, relativement réduite. Ces aérosols ont été désignés par l'ACGIH par diverses expressions telles que *nuisance particulates* (aérosols gênants), *Particles [insoluble or poorly soluble] Not Otherwise Specified* (PNOS, aérosols non désignés par ailleurs), ou encore *Particulates Not Otherwise Classified* (PNOC, aérosols non classés par ailleurs). Ils ont parfois été qualifiés d'inertes, appellation inappropriée dans la mesure où il n'existe pas de

particule n'entraînant aucune réponse cellulaire au niveau pulmonaire si elle est inhalée en quantités suffisantes.

On pourrait dire que ces aérosols sont ceux dont le seul effet apparent, à dose suffisante, est de ralentir la clairance pulmonaire. Leur solubilité est négligeable. Ils n'induisent aucune toxicité systémique sérieuse. La circulaire de ministère du Travail du 9 mai 1985 indiquait que « ces poussières ne sont pas en mesure de provoquer seules sur les poumons, ou tout autre organe ou système du corps humain, d'autre effet que celui de surcharge. »

Dans le *Tableau II*, nous rappelons les types d'aérosols concrètement visés par ces valeurs limites génériques. Pour ce qui concerne les PNOs (aérosols non classés par ailleurs), les valeurs guides sont de 3 mg.m⁻³ (fraction alvéolaire) et 10 mg.m⁻³ (fraction inhalable), jusqu'à l'adoption de valeurs spécifiques au cas par cas, si nécessaire.

**ÉVALUATIONS DES
VALEURS LIMITES D'EXPOSITION
PROFESSIONNELLE
(VLEP) A PARTIR DE
DONNEES DE SURCHARGE
PULMONAIRE**

**ÉLÉMENTS PRÉSENTÉS PAR H. MUHLE
(1993, 1994)**

La question de la surcharge pulmonaire est d'une importance centrale. Si on savait définir les propriétés des aérosols à mesurer et les relations entre l'exposition et la santé, il devrait être possible de fixer des valeurs limites d'exposition. Selon Lippmann et Timbrell (1990), il reste à approfondir les questions suivantes :

- les implications des fortes concentrations de dépôts aux ramifications des voies respiratoires larges ou étroites, et la quasi-absence de dépôts dans les alvéoles périphériques ;
- l'influence de la taille des particules sur les vitesses et mécanismes de la clairance, par exemple la migration relativement rapide de particules ultrafines de diamètre < 0,1 µm dans l'interstitium ;
- le rôle critique de la surface totale des particules retenues dans la formation des lésions fibrotiques ;

- le relatif manque d'importance de la composition chimique des particules minérales à longue durée de vie dans les poumons pour la réponse fibrotique.

Lors de l'exposition chronique de rats à de fortes concentrations de particules, la surcharge pulmonaire est généralement accompagnée d'une inflammation persistante, d'une prolifération accrue des cellules épithéliales et d'une fibrose pulmonaire, éléments constitutifs d'une « pneumoconiose » peu différente des pneumoconioses humaines (Mauderly et coll., 1990). De plus, les réactions associées à l'inflammation chronique peuvent amplifier les réponses cancérogènes ou même les induire, indépendamment de la nature des particules inhalées. Actuellement, la question-clé est de savoir si les données d'expositions provoquant la surcharge pulmonaire chez l'animal sont utiles ou non à la prédiction des effets sur la santé de l'homme.

En raison essentiellement de la différence des dépôts pulmonaires pour les plus grosses particules, on calcule que l'homme pourrait accumuler des charges pulmonaires supérieures à celles du rat, soit un peu plus de 1,5 fois plus de matière que le rat après 700 jours.

Les calculs fondés sur des modèles mathématiques indiquent que, du moins pour certaines particules, des expositions répétées pourraient entraîner chez l'homme des accumulations dans le poumon semblables à celles observées chez des rats exposés en chronique. De plus, les surcharges pulmonaires prédites chez l'homme se trouvent au-dessus du seuil d'environ 2 mg.g⁻¹ de poumon, généralement reconnu comme associé à la surcharge pulmonaire (clairance réduite) chez le rat. La surcharge pulmonaire pourrait donc effectivement se réaliser chez l'homme dans certains cas¹.

¹ Dans un chapitre précédent, l'auteur (Muhle, 1993) rapportait le dépouillement, effectué par Mauderly (1993), de huit publications dans lesquelles la charge pulmonaire de mineurs de charbon a été mesurée lors d'autopsies. Celle-ci peut approcher les 25 grammes pour les deux poumons (16,7 grammes en moyenne pour 1 225 sujets, étendue des moyennes des huit publications de 10,3 à 24,2 mg.g⁻¹ de poumon). Ces valeurs se placent tout à fait dans le domaine des charges pulmonaires trouvées dans les études de cancérogenèse chez le rat.

TABLEAU III

Extrapolation du rat vers l'homme de la charge en volume des macrophages alvéolaires (MA)

| | Volume moyen des MA, μm^3 | MA, nombre dans le poumon | 6 % du volume des MA, en ml.g^{-1} de poumon | Concentration des particules inhalées ($d = 3 \mu\text{m}$; $\rho = 1$), en mg.m^{-3} , pour atteindre 6 % du volume des MA * |
|-------|--------------------------------------|---------------------------|---|---|
| Rat | 1000 | $2,6 \cdot 10^7$ | 1,04 | 3,3 (respiration nasale) |
| Homme | 2500 | $7,0 \cdot 10^9$ | 1,11 | 0,8 (respiration oro-nasale) |

* Exposition : 8 heures par jour, 240 j.an^{-1} .

Pour l'homme : volume respiratoire 1 250 ml, 16 respirations par minute, masse des poumons 950 g, $T1/2 = 400$ jours.

Pour le rat : volume respiratoire 2 ml, 73 respirations par minute, masse des poumons 1,5 g, $T1/2 = 75$ jours.

À la suite de G. Oberdörster (1993a), on retient l'hypothèse que la modification de la clairance consécutive à la surcharge pulmonaire se produit réellement chez l'homme ; on accepte en outre que la charge volumétrique des macrophages alvéolaires (MA) joue un rôle essentiel dans l'allongement de la clairance des particules. On utilise enfin les paramètres propres au rat et à l'homme pour les MA, le dépôt et la rétention des particules (cf. *Tableau II*).

On fait encore l'hypothèse que les demi-vies de rétention alvéolaire des particules fortement insolubles sont de 75 jours chez le rat, et de 400 jours chez l'homme selon la valeur moyenne trouvée par Bailey et coll. (1985). Le dépôt pulmonaire est calculé en utilisant le modèle de Schum et Yeh (1980).

Les charges à l'équilibre calculées en MA, correspondant à $1,04 \text{ mg.g}^{-1}$ de poumon (rat) et $1,11 \text{ mg.g}^{-1}$ de poumon (homme ; cf. *Tableau III*), ne prennent pas en compte la réponse adaptative en nombre de MA, dont on sait qu'elle se produit aux plus fortes charges pulmonaires mais qu'elle devrait être négligeable à ces plus faibles charges. De fait, à une charge pulmonaire provoquée par l'inhalation d'un aérosol de TiO_2 chez les rats équivalente à 9 % du volume des MA, Obersdörster et coll. (1993a, 1993b) ont observé une augmentation insignifiante du nombre de cellules observables par lavage alvéolaire, bien qu'en présence d'un doublement significatif de la demi-vie de rétention des particules de TiO_2 . Les concentrations d'exposition nécessaires (calculées à partir des données spécifiques de dépôt et clairance pour chacune des espèces) pour atteindre la charge pulmonaire observée dans ces conditions sont d'environ 3 mg.m^{-3}

chez le rat et inférieures à 1 mg.m^{-3} chez l'homme. Morrow et coll. (1991) étaient parvenus à des conclusions semblables en vue de proposer une nouvelle valeur limite d'exposition aux poussières.

Si les hypothèses faites pour cette extrapolation à l'homme sont acceptables et il y a des éléments montrant que l'allongement de la clairance pulmonaire en présence de poussières se produit de fait il faut conclure que les valeurs limites actuelles pour les particules non classées par ailleurs, qui vont de 5 à 15 mg.m^{-3} , sont trop élevées et ne protègent pas l'homme des effets sur la clairance liés à la surcharge pulmonaire. C'est pourquoi il est avisé de réviser les valeurs actuelles et d'envisager des valeurs plus faibles.

Pour ce qui se rapporte à la valeur limite de $0,8 \text{ mg.m}^{-3}$ calculée pour l'homme (cf. *Tableau III*), il faut garder à l'esprit qu'elle a été obtenue pour une taille de particule définie, de densité égale à l'unité, et pour des paramètres respiratoires déterminés ; l'utilisation de particules d'autres tailles et densités, et d'autres paramètres respiratoires, délimite un domaine de concentrations d'exposition provoquant la même charge volumétrique de $1 \mu\text{l.g}^{-1}$ de poumon. Par exemple, une particule de densité 2 g.cm^{-3} occuperait le même volume à 2 fois la concentration pulmonaire d'une particule de densité unité, et la concentration inhalée serait également plus élevée. Alternativement, si les efficacités de dépôt pour des particules de tailles différentes sont supérieures (respectivement inférieures), les concentrations d'exposition pour atteindre les 6 % du volume des MA seront inférieures (respectivement supérieures) à celles calculées.

Il faut encore souligner que la valeur de $0,8 \text{ mg.m}^{-3}$ n'est pas applicable aux particules cytotoxiques comme la silice cristalline, ou aux particules fibreuses comme l'amiante. De même, elle ne devrait pas être appliquée aux particules simplement « gênantes » de taille ultrafine, c'est à dire de moins de 100 nanomètres.

H. Muhle (1994) a fourni un additif à ce rapport, dans lequel il rapporte les résultats d'une enquête réalisée sur environ 13 000 travailleurs par la Commission MAK allemande relativement à la bronchite chronique, et les données obtenues par une autre équipe allemande (Schneider et coll., 1994) sur 207 travailleurs en fonderie. Il conclut cette fois en proposant les valeurs limites suivantes :

5 mg.m^{-3} pour la fraction alvéolaire,
 10 mg.m^{-3} pour la fraction inhalable.

Ces propositions sont faites après introduction de coefficients multiplicateurs sur les valeurs auxquelles l'auteur était parvenu précédemment :

- un premier coefficient, égal à 2, est introduit pour tenir compte que, selon l'auteur, les valeurs moyennes de concentration utilisées en Allemagne portent sur une période d'une année et qu'il faut les convertir pour une période de 8 heures ;
- un second coefficient, égal à 2 ou 3, tient compte de la densité moyenne des aérosols.

Ainsi, on obtient :

$0,8 \times 4$ (ou $\times 6$) = 3,2 (ou 4,8) mg.m^{-3} ,
 valeur arrondie à 5 mg.m^{-3} .

AUTRES APPROCHES

J.N. Pritchard (1989), après avoir dépouillé globalement un ensemble d'études expérimentales, confirme que la diminution de la clairance est un fait chez l'homme. Effectuant une extrapolation à ce dernier suivant deux lignes de raisonnement, il estime que la valeur recommandée par l'ACGIH est soit 10 soit 100 fois trop élevée, et conclut qu'il est à l'évidence nécessaire de la revoir.

P.E. Morrow (1992) passe en revue les questions liées à l'évaluation d'une VLEP à l'aide des résultats d'études d'exposition chronique. Parmi les conclusions :

- une concentration de poussière alvéolaire ne dépassant pas 1 mg.m^{-3} est nécessaire pour les PNOC et PNOR

(Particulates Not Otherwise Regulated, aérosols non réglementés par ailleurs) ;

- les valeurs retenues pour le débit d'inhalation et la durée de rétention pulmonaire n'étant pas élevées, d'autres hypothèses concluraient à une surcharge pulmonaire plus grande, et donc à des VLEP plus faibles ;

- la conclusion s'applique à des aérosols de densité unité. Il faut multiplier par la densité réelle de l'aérosol pour obtenir la valeur limite à envisager, soit par exemple $3,9 \text{ mg.m}^{-3}$ pour TiO_2 ou $2,7 \text{ mg.m}^{-3}$ pour le sulfate de calcium ;
- les particules ultra-fines (diamètre $< 0,05 \text{ }\mu\text{m}$) semblent justifier d'un traitement particulier.

Le résumé de la présentation de Mermelstein et coll. (1992) indique : « la limite de 5 mg.m^{-3} pour les PNO (Particulates Not Otherwise Classified, aérosols non classés par ailleurs) est inappropriée et devrait être abaissée ; des arguments ont été fournis et des mesures prises en faveur d'une valeur limite interne de $0,4 \text{ mg.m}^{-3}$ pour la fraction alvéolaire en milieu industriel. » Ce texte est relatif à des aérosols de particules peu solubles de toner.

Mermelstein et coll. (1994) ont confirmé leur point de vue ; leur relecture des données (incidence des fibroses pulmonaires en fonction du logarithme de la dose cumulée) indique un seuil de l'ordre de $0,2 \text{ mg.m}^{-3}$, si on admet que les résultats peuvent être transposés de l'animal à l'homme.

L'ensemble des travaux expérimentaux a été exploité par Stöber et Mauderly (1994) à l'aide d'un modèle mathématique approchant les mécanismes biologiques. Ce modèle est cohérent avec toutes les données expérimentales ; il est également compatible avec la possibilité d'un seuil biologique d'induction de cancer pulmonaire (pour différentes souches de rats) résultant d'une surcharge pulmonaire suite à une exposition aux aérosols alvéolaires, de l'ordre de $2,5 \text{ mg.m}^{-3}$.

Une relecture synthétique des publications a également été refaite par G. Oberdörster (1995), en soulignant les points marquants des progressions et les manques. Sans résumer cet article qui reprend la plupart des éléments évoqués plus haut, signalons qu'il conclut en évaluant de 2 façons ce que pourrait être une valeur limite d'exposition aux aérosols alvéolaires. L'une, partant d'une charge pulmonaire maximale

admissible de 2 mg par gramme de poumon, aboutit à la valeur limite de $1,2 \text{ mg.m}^{-3}$. La seconde, partant de l'hypothèse volumétrique de P.E. Morrow (1988), est similaire à celle de H. Muhle présentée précédemment et propose, après quelques arrondis, la valeur limite de 3 mg.m^{-3} (pour une densité moyenne supposée de 3). La conclusion est que la valeur limite de 10 mg.m^{-3} est évidemment trop élevée.

Il est possible que la valeur de $2,5 \text{ mg.m}^{-3}$ soit encore trop élevée, l'étude de Nikula et coll. (1995) montrant l'apparition de kystes épidermoïdes et de néoplasmes pulmonaires de façon liée à la dose dès $2,5 \text{ mg.m}^{-3}$ (rats F344 ; dose élevée $6,5 \text{ mg.m}^{-3}$; pente pour le nombre des néoplasmes statistiquement différente de celle des témoins : $p < 0,001$ pour les femelles et $p = 0,03$ pour les mâles). À souligner toutefois que les animaux étaient exposés 16 heures par jour. Ces résultats sont confirmés par l'étude de Mauderly et coll. (1994).

ÉTUDES SUR POPULATIONS EXPOSÉES

L'étude de Schneider et coll. (1994), citée par H. Muhle dans son rapport additionnel, donne les quelques indications suivantes sur l'évaluation des concentrations d'exposition :

- elles ont été calculées après correction pour tenir compte du temps réel au poste de travail ; cette procédure devrait exclure l'introduction complémentaire d'un coefficient 2 relatif à la période de référence de la VLEP, tel que tardivement appliqué par H. Muhle ;
- on ne constate pas d'évolution significative des paramètres de la fonction respiratoire en utilisant les concentrations moyennes de l'année précédente, mais la situation change du tout au tout si on utilise une moyenne calculée sur 15 années d'exposition.

Schneider et coll. (1994) indiquent que l'utilisation de plusieurs paramètres caractérisant la fonction respiratoire converge « sur des estimations plutôt semblables, entre $3,95$ et $5,91 \text{ mg.m}^{-3}$ pour la poussière totale [il faut lire inhalable], et entre $1,02$ et $2,34 \text{ mg.m}^{-3}$ pour les poussières alvéolaires. Ces estimations sont nettement plus basses que les recommandations actuelles pour les poussières en général, hors effets toxiques ou fibrogéniques particuliers. » Ils n'évoquent aucun facteur correctif.

Cette étude indiquerait donc des valeurs de 5 mg.m^{-3} pour la fraction inhalable et de 2 mg.m^{-3} pour la fraction alvéolaire.

L'étude de Leigh et coll. (1994), effectuée lors de l'autopsie de 264 mineurs (avec mesurage de la charge pulmonaire réelle en charbon et silice, ainsi qu'une estimation du degré d'emphysème), montre que la valeur de $0,6$ milligramme par gramme de poumon est un repère possible et objectif d'un début d'atteinte pulmonaire dans des conditions de travail concrètes. Si la charge en silice était liée de façon significative à la fibrose ($p < 0,005$) et à l'âge ($p < 0,0001$) et non à la charge en poussière de charbon, son influence n'était pas discernable sur l'emphysème. Le pourcentage de silice mesuré dans les poumons était faible (moyenne $0,11 \%$) par rapport à celui observé dans une étude comparable ($0,35 \%$).

Une revue d'études épidémiologiques sélectionnées a été faite par Oxman et coll. (1993). Toutes les études retenues trouvent un lien statistiquement significatif entre le déclin de la fonction respiratoire et l'exposition cumulée aux aérosols alvéolaires. Ils estiment que 80 pour mille des mineurs non-fumeurs exposés à plus de $1,74 \text{ mg.m}^{-3}$ sur 40 années seraient susceptibles de développer une baisse cliniquement marquée ($> 20 \%$) du volume expiratoire maximal en 1 seconde. Le risque est environ 3 fois plus élevé pour les mineurs d'or, exposés à des concentrations relatives de silice nettement supérieures (estimées à environ 30 % dans la fraction alvéolaire, contre environ 4 % dans les mines de charbon) et à des concentrations totales d'aérosols beaucoup plus faibles.

Si on tient compte de cette présence de silice, et qu'on souhaite protéger a priori au moins 95 % des exposés (non-fumeurs), une VME possible se situerait vers $1,0$ à $1,5 \text{ mg.m}^{-3}$.

L'étude de Rundle et coll. (1993) aboutit à des conclusions voisines, estimant la limite d'exposition à 2 mg.m^{-3} pour un non-fumeur et à $1,6 \text{ mg.m}^{-3}$ pour un fumeur. Cette estimation est faite à partir du dépouillement standardisé de films radiographiques et d'une estimation rétrospective de l'exposition cumulée, paramètres impliquant une incertitude difficile à apprécier.

Churg et Brauer (1997) ont montré, à l'examen par autopsie de 10 poumons de non-fumeurs non employés dans des travaux exposant fortement aux poussières, que leurs parenchymes avaient retenu effectivement les particules ultra-fines (diamètre géométrique $\leq 0,1 \mu\text{m}$, diamètre aérodynamique $\leq 2,5 \mu\text{m}$). Cette étude, limitée, est en partie confirmée par celles de Churg et coll. (2003) sur 20 femmes fortement exposées à la pollution urbaine (remodelages de parois de petites voies respiratoires), mais aussi par celles de Hunt et coll. (2003) dans leur étude rétrospective de poumons de victimes de la pollution catastrophique de 1952 à Londres, ou encore de Nikula et coll. (2001). C'est par ailleurs un modèle mathématique introduisant un compartiment de rétention dans l'interstitium qui expliquait le mieux les données de charge pulmonaire observées chez les mineurs (Kuempel et coll., 2001).

DISCUSSION

Les valeurs proposées en définitive par H. Muhle (1994) sont peu homogènes avec l'ensemble des éléments et argumentations présentées, et avec des publications auxquelles cet auteur a participé (Morrow et coll., 1991). D'une part, le premier facteur correctif n'avait été évoqué, ni dans le rapport principal, ni, à notre connaissance, dans aucune autre publication. D'autre part, plusieurs études citées et utilisées pour parvenir à la conclusion initiale ($0,8 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ pour des particules de densité unité), ont été effectuées sur des travailleurs exposés en situations réelles, certaines après autopsies, et ne devraient donner lieu à aucun facteur correctif, s'agissant de situations réelles chez l'homme. Enfin, les conclusions de Schneider et coll. avaient déjà introduit des corrections pour tenir compte des durées réelles d'exposition, et il ne semble pas justifié d'en rajouter.

VALEURS LIMITES FIXÉES PAR LA COMMISSION MAK (ALLEMAGNE)

En ce qui concerne les VLEP fixées par la commission MAK (cf. *Tableau 1*), McLaughlin et coll. (2001) ont émis des critiques portant sur quatre points principaux :

- la prévalence, dans la cohorte examinée, de fortes consommations de tabac, prin-

cipal facteur étiologique de la bronchite chronique, rend virtuellement impossible l'identification de tout autre agent causal ;

- l'utilisation de méthodes statistiques inappropriées pour évaluer les valeurs limites ;
- la faible probabilité que les poussières présentes dans les activités étudiées aient réellement été « inertes », les effets sur l'apparition de bronchites chroniques ayant pu être renforcés par la présence de silices cristallines ou d'autres substances toxiques ;
- l'étude a recouru à des données météorologiques à point fixe plutôt qu'à des données d'exposition individuelle, corrélant ainsi la prévalence de la bronchite chronique à des niveaux d'exposition plus faibles que ceux réels.

Une réponse a été publiée en ce qui concerne les méthodes statistiques, par Ulm et Salanti (2003), mais nous n'avons pu trouver la réponse officielle sur l'ensemble des points soulevés (annoncée par McLaughlin et coll. sous la référence Greim 2002, *in press*). Le choix final de la valeur limite n'est pas fondé uniquement sur des considérations statistiques (elles-mêmes recourant à différents modèles mathématiques donnant des résultats différents), mais également en fonction de la politique générale de la commission MAK, des données animales, et d'autres études épidémiologiques (Ulm et Salanti, 2003). Ces arguments n'ont pas convaincu Godnic-Cvar et Ponocny (2004), qui pensent que la méthodologie adoptée ne justifie pas un tel abaissement des valeurs.

JUSTIFICATIONS DE L'ACGIH POUR LA TWA DE $3 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ (FRACTION ALVÉOLAIRE)

La justification proposée par l'ACGIH porte la date de l'année 2001 (cf. *Tableau 1*), mais les références les plus récentes sont de 1992. Elle montre que le choix de l'ACGIH est bien fondé sur la surcharge pulmonaire, estimée comme une réalité chez l'homme très exposé. Rappelons toutefois ici que, pour le noir de carbone, l'élément retenu pour fixer les valeurs limites était celui de la propreté des lieux de travail. L'ACGIH souligne enfin que les données sont inappropriées pour fixer des valeurs applicables aux particules ultra-fines (taille inférieure ou égale à 100 nm).

AUSTRALIE

L'Australie adopte généralement, pour la fraction inhalable, les positions définies par l'ACGIH ; elle ne fournit aucune précision pour la fraction alvéolaire. Une recherche sur le site du NOHSC (<http://www.nohsc.gov.au/OHSInformation/NOHSCPublications/fulltext/docs/h5/890.htm>) aboutit à un ensemble de cas particuliers (par exemple, poussières de charbon, talc, silice amorphe...), avec des valeurs limites généralement de 2 ou $3 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$. (cf. *Tableau 1*)

CONCLUSIONS

1. La pénétration d'aérosols et leur dépôt partiel dans les voies respiratoires peut nuire à l'organisme, même si les particules sont réputées dépourvues de toxicité spécifique et peu solubles. En effet, la capacité naturelle du poumon à l'épuration des particules déposées est dépassée quand l'organisme est exposé pendant de longues périodes à des concentrations élevées de poussières : c'est le phénomène de surcharge pulmonaire, dont la réalité est démontrée, tant expérimentalement que chez l'homme (mineurs de charbon, par exemple).

2. Les études expérimentales effectuées entre autres avec du noir de carbone, des particules de toner, du dioxyde de titane ou des poussières de PVC ont montré, sur des rats, que la surcharge pulmonaire pouvait mener à des cancers pulmonaires. La majorité des auteurs semble actuellement admettre que cet effet n'est pas transposable à l'homme (ILSI, 2000).

3. Par ailleurs, il est difficile de dire à partir de quel niveau d'exposition la surcharge pulmonaire risque d'apparaître. La majorité des études ont été faites à très fort empoussièremment ; quand on approche de niveaux plus représentatifs de la réalité industrielle usuelle, le phénomène est progressif et sa mise en évidence difficile. Des modèles mathématiques et calculs théoriques ont montré que la surcharge pourrait apparaître dès 2 à $3 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-3}$ pour la fraction alvéolaire (pour 8 heures par jour d'exposition).

4. L'expérience montre que les valeurs réglementaires françaises, à

savoir 10 mg.m^{-3} (fraction inhalable) et 5 mg.m^{-3} (fraction alvéolaire), ne sont pas homogènes entre elles (cf. Okamoto et coll., 1998) et correspondent à des empoussièrtements excessifs. D'une part on constate, très globalement et hors cas spécifique, que la fraction alvéolaire d'un aérosol industriel représente de l'ordre de 25 à 40 % de la fraction inhalable (ces bornes seraient de 23 % [fonderies] à 53 % [fumées de soudage], selon Okamoto et coll., 1998). D'autre part, à de tels empoussièrtements, le travailleur est gêné tant par la visibilité réduite que par les dépôts sur les surfaces voisines et dans ses muqueuses oculaires et respiratoires. Les hygiénistes estiment que vers 6 à 8 mg.m^{-3} (en fraction inhalable) l'empoussièrement est déjà tel que le besoin d'amélioration n'est pas discuté. Au sein d'un groupe de travail anciennement rattaché au Conseil supérieur de la prévention des risques professionnels (G2SAT), des valeurs limites de 6 (ou 5 ; fraction inhalable) et 2 mg.m^{-3} (fraction alvéolaire) ont été évoquées ; selon ce groupe, une évolution des valeurs réglementaires était nécessaire, ainsi qu'un approfondissement particulier de la réflexion sur les particules ultrafines.

5. Des sociétés et organismes ont abaissé leurs valeurs limites pour tenir compte de ces évolutions des connaissances. (cf. [Tableau 1](#))

6. Enfin, il est reconnu que les particules dites ultra-fines (dont la définition a fluctué dans le temps et semble maintenant stabilisée : particules de diamètre inférieur ou égal à $0,1 \mu\text{m}$)

présentent une toxicité particulière, du fait de leur pénétration dans l'interstitium du parenchyme pulmonaire et de la biopersistance pulmonaire accrue qui en résulte. (cf. [Annexe](#))

QUELLES PROPOSITIONS ?

L'ensemble des données nous amène à conclure :

- il est nécessaire de fixer des VLEP à l'ensemble des aérosols solides pour lesquels des effets toxicologiques spécifiques n'ont pas (encore) été caractérisés ; ces VLEP auront pour but de protéger le poumon de toute surcharge de matière étrangère à l'organisme ;

- les données indiquent que les valeurs françaises, définies en 1984, devraient être ré-examinées ; elles permettent de proposer, bien qu'avec incertitude, de nouvelles valeurs applicables aux fractions inhalable et alvéolaire des aérosols de solides minéraux peu solubles ;

- le progrès des connaissances pourra impliquer, pour certaines poussières, une évaluation de leur situation propre, et mener à définir des VLEP spécifiques ;

- il existe assez d'éléments pour affirmer la nocivité particulière pour le poumon d'expositions répétées à des concentrations excessives de particules fines et/ou ultrafines. Une expertise complète devrait être effectuée sur ce point.

En se fondant sur l'ensemble des données précédemment présentées, et en faisant l'hypothèse d'une densité

moyenne des particules égale à 3 (valeur moyenne arbitraire), les VLEP suivantes pourraient être proposées :

VME (fraction inhalable) : 5 mg.m^{-3}

VME (fraction alvéolaire, à faible proportion d'ultrafines) : 2 mg.m^{-3}

Ces valeurs ont l'avantage, par rapport aux valeurs actuelles, d'avoir un fondement toxicologique qui, même s'il n'est pas parfait (pourra-t-il jamais l'être ?), est préférable à des valeurs arbitraires. Comme toutes les valeurs limites, elles restent discutables et évolutives en fonction de l'évolution des connaissances.

Pour la fraction alvéolaire, le résultat ($0,8 \times 3$) donne $2,4 \text{ mg.m}^{-3}$, que l'on peut arrondir à 2 ou à 3. Comme on l'a vu, plusieurs études sur personnes exposées évoquent des effets pour des valeurs encore inférieures ; c'est ce que semble également indiquer le modèle mathématico-physiologique de Stöber et Mauderly (1994), compatible avec un seuil d'effet cancérigène pulmonaire (rats) induit par surcharge à partir de $2,5 \text{ mg.m}^{-3}$ (fraction alvéolaire) environ. La valeur de 2 mg.m^{-3} est donc ici proposée.

Il reviendra bien entendu aux instances compétentes de prendre une décision effective, qui pourrait avoir à tenir compte de facteurs ou d'études complémentaires, ou adopter des interprétations ou raisonnements différents, et aboutir par conséquent à des valeurs autres. Le but d'une meilleure protection de la santé des salariés exposés reste, dans tous les cas, premier.

ANNEXE

APERÇU POUR LES PARTICULES ULTRA-FINES (PUF)

La présente annexe ne donne que des éléments schématiques sélectionnés dans un premier temps, dans le seul but de donner un aperçu de la situation : l'ouvrage de l'EPA, paru en 1996 (actualisé en 2004 ; nous n'en reprenons pas la bibliographie), et quelques indications complémentaires. Dans le cas où il serait estimé que la création d'une valeur limite spécifique mériterait examen, il serait nécessaire d'initier un travail de fond.

Autres particules ultra-fines (tra-duction d'un passage de l'ouvrage de l'EPA, 1996) :

« S'efforçant d'évaluer les effets aigus et le devenir de particules ultra-fines (PUF), Stearns et coll. (1994) ont exposé par inhalation des hamsters pendant 60 minutes à des PUF de CuO, Cu₂O et Cu(OH)₂ (diamètre 11 nm). Une augmentation d'un facteur 4 de la résistance pulmonaire a été observée, persistant pendant 24 heures. Tout de suite après l'exposition, des particules d'oxyde de cuivre ont été retrouvées par microscopie électronique non seulement sur et dans le mucus et à la surface de l'épithélium alvéolaire, mais aussi dans les cellules épithéliales alvéolaires, dans l'interstitium pulmonaire, et dans les macrophages alvéolaires. Elles étaient même présentes dans les capillaires alvéolaires et les vaisseaux lymphatiques locaux. Par ailleurs, les animaux présentaient des signes d'inflammation pulmonaire, parmi lesquels la présence de neutrophiles et d'éosinophiles. »

« Roth et coll. (1994) ont exposé 3 hommes volontaires à des PUF d'iridium marqué à l'indium (diamètre moyen en nombre 18 nm) pendant 2 ou 3 cycles respiratoires, et constaté le ralentissement de la clairance pulmonaire en mesurant la radioactivité aux niveaux de la tête, de la poitrine, et de l'estomac, immédiatement après l'inhalation, puis pendant 4 à 8 jours. La phase rapide de la clairance des particules déposées au niveau du thorax concernait en moyenne 7 %, des particules, et la phase lente en moyenne 93 %. Dans le poumon, la demi-vie pour la phase lente était de l'ordre de 40 jours, montrant une persistance supérieure à celle des particules plus grosses (> 2 µm). »

« Hatch et coll. (1994) ont évalué l'importance des PUF dans l'environnement par le biais de leur présence dans les macrophages alvéolaires de volontaires sains (7 travailleurs d'une usine de production d'énergie par incinération d'huiles, 4 soudeurs de cette usine, et 3 employés d'une université, sans exposition connue). Les macrophages alvéolaires (MA) de leurs liquides de lavage bronchoalvéolaire (LLBA) ont été examinés par spectroscopie à dispersion d'énergie électronique et spectroscopie électronique. Des PUF ont été retrouvées dans les phagolysosomes des macrophages de chacun, sans aucun lien avec sa profession. L'analyse spectrale des particules a montré la présence de divers métaux, dont le cadmium, le vanadium, le titane et le fer. Cette étude montre le grand nombre de PUF dans les MA de personnes en bonne santé, même en l'absence d'exposition professionnelle. Il n'a pas été déterminé si toutes les particules ont été inhalées telles quelles ou si certaines ont été partiellement dissoutes et réduites aux dimensions observées. Quoiqu'il en soit, la présence en grand nombre de PUF dans les MA montre qu'elles se déposent effectivement dans le poumon profond, même si, comme le suggèrent les auteurs, certaines ont pu être inhalées agglomérées à de plus grosses particules. Le fort taux de dépôt des PUF dans la région alvéolaire rend plus plausible leur suggestion que beaucoup ont été inhalées en tant que PUF. »

« En résumé, certaines PUF fraîchement formées, inhalées non agglomérées à de très faibles concentrations massiques (< 50 µg/m³) peuvent être extrêmement toxiques pour le poumon. Après inhalation et dépôt dans les voies profondes, les PUF de faible solubilité peuvent passer rapidement la barrière cellulaire épithéliale et pénétrer des sites interstitiels et endothéliaux (Stearns et coll., 1994). À l'évidence, les PUF étudiées expérimentalement (fumées de téflon, oxydes de cuivre), ne figurent pas dans les atmosphères environnementales, et il n'est pas sûr qu'elles les représentent valablement. »

« Parmi les mécanismes responsables d'une forte toxicité potentielle pourraient figurer :

- une forte efficacité de dépôt de particules isolées ultra-fines ;
- le grand nombre de particules par unité de masse ;
- la grande surface de réaction offerte ;
- une rapide pénétration des couches

épithéliales avec l'accès aux sites interstitiels pulmonaires ;

- la présence de radicaux libres, et peut-être d'acides, à la surface des particules, en fonction de leur processus de formation. Les résultats d'études avec diverses PUF montrent que le nombre ou la surface des particules pourraient être plus importants que leur concentration massique. »

Le phénomène de pénétration des ultrafines dans l'interstitium pulmonaire et la translocation subséquente a été signalé depuis plusieurs années (cf. Tran et coll., 1999 ; Snipes et coll., 1997 ; Warheit et coll., 1997 ; Dumortier et coll., 1994 ; Oberdörster et coll., 1994 ; Kreyling et coll., 1993 ; Ferin et coll., 1992 ; Oberdörster et coll., 1992 ; Churg et coll., 1990) ; il avait également été souligné dans le cas des fibres d'amiant, au point d'envisager d'évaluer l'exposition en comptant le nombre de fibres éliminées par voie urinaire ; cf. Savolainen et coll., 1996). Plus récemment, il a été quelque peu précisé par Kreyling et coll. (2002), avec des particules ultrafines (diamètres moyens en nombre 15 et 80 nm) d'iridium marqué. Ces auteurs ont notamment montré que la translocation est fonction de la taille des particules : la fraction des particules de 80 nm la subissant était de l'ordre de 10 fois plus faible que celle des particules de 15 nm. Une étude complémentaire de cinétique a montré que ces particules ultrafines, passant dans la circulation sanguine, s'accumulaient rapidement dans le foie et la rate, et y demeuraient. Le passage dans la circulation sanguine a été confirmé par Mortelmans et Nemery (2002) avec des particules de carbone (< 100 nm) marquées au technécium radioactif. La radioactivité dans le sang était maximale entre 10 et 20 minutes après inhalation, et restait stable environ une heure ; le foie est également signalé comme organe d'accumulation, comme l'ont encore confirmé Oberdörster et coll. (2002) avec des particules de graphite (diamètre médian en nombre 20-29 nm).

Il est également intéressant de remarquer que les particules ultrafines induisent chez les macrophages alvéolaires des anomalies au niveau du cytosquelette. Möller et coll. (2002) ont étudié les fonctions liées au cytosquelette des macrophages (comme la phagocytose, le mécanisme de transport des phagosomes, l'intégrité du fonctionnement mécanique) en présence de

microparticules de diamètres de 12 à 220 nm et de surfaces spécifiques de 6 à 600 m².g⁻¹ : particules de TiO₂, de carbone élémentaire, de noir de carbone commercial, particules Diesel et particules de pollution urbaine. Celles de TiO₂ n'ont provoqué aucun effet ; celles de pollution urbaine et les particules Diesel provoquaient des dysfonctionnements du cytosquelette comparables à ceux causés par le carbone élémentaire à haute surface spécifique, mais ils étaient réduits après lavage des particules par le dichlorométhane. La phagocytose, la prolifération et la viabilité cellulaires étaient diminuées, le transport intracellulaire ralenti, et la rigidité cellulaire accrue. Tous les paramètres relatifs à la cytotoxicité relevés ne montraient qu'une faible corrélation avec la surface spécifique ou le nombre de particules, ce qui peut provenir, selon les auteurs, du fait que les particules étudiées étaient de natures et de compositions de surface différentes.

Dick et coll. (2003) ont étudié le rôle des radicaux libres dans les effets toxiques et inflammatoires après

instillation pulmonaire de PUF de noir de carbone, de cobalt, de nickel ou de dioxyde de titane. Le but était de déterminer les paramètres majeurs de la réponse biologique, les particules différant par leur surface spécifique, leur composition chimique, leur nombre, ou encore leur réactivité de surface. Les niveaux de MIP-2 (Macrophage Inflammatory Protein-2) mesurés après 4 heures, et d'afflux des neutrophiles après 18 heures, étaient compatibles avec la formation de radicaux libres à la surface des particules. L'hypothèse d'un rôle des radicaux libres et d'espèces activées de l'oxygène dans ces phénomènes inflammatoires était renforcée par l'observation de l'inhibition des macrophages alvéolaires à émettre *in vitro* le TNF- α (Tumour Necrosis Factor- α) en présence des antioxydants N-acétylcystéine et ester monométhyle du glutathion. Les auteurs concluent que les PUF peuvent provoquer des effets indésirables via le stress oxydant, ce qui pourrait avoir des conséquences pour les individus déjà soumis à ce type de stress, tels ceux souffrant de bronchite obstructive chronique ou d'asthme.

La fraction de dépôt pulmonaire de particules ultrafines a été étudiée en conditions de respiration naturelle chez 12 sujets sains au repos (ventilation pulmonaire env. 9 l.min⁻¹), et 7 autres sujets effectuant un effort modéré (ventilation pulmonaire env. 38 l.min⁻¹). La fraction de dépôt en nombre augmentait en fonction inverse de la taille de la particule, passant de 0,66 au repos (0,80 pour les plus petites ; diamètre médian 8,7 nm) à 0,83 pendant l'effort (0,94 pour les plus petites ; cf. Kreyling et coll., 2002). Le nombre total de particules déposées était plus de 4,5 fois plus élevé pendant l'exercice qu'au repos, en raison tant de l'augmentation du volume respiratoire que de celle de la fraction déposée (Daigle et coll., 2003).

Pour les aérosols ultrafins, il semble qu'un facteur important du danger soit la surface spécifique ; à titre indicatif, les surfaces spécifiques des particules de TiO₂ de diamètres 20 nm (env. 50 m².g⁻¹) et 250 nm (env. 6 m².g⁻¹) sont dans un rapport d'environ 8.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ACGIH (2001). Particulates (insoluble), not otherwise specified (PNOS), containing no asbestos and < 1% crystalline silica. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 7th ed. Cincinnati, OH.
- [2] ACGIH (2003). TLVs and BEIs Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical substances and physical agents.
- [3] BAILEY M.-R. et coll. (1985). Long-term retention of particles in the human respiratory tract. *J Aer. Sci.* 16, 295-305.
- [4] CHURG A., WRIGHT J.-L., STEVENS B. (1990). Exogenous mineral particles in the human bronchial mucosa and lung parenchyma. I. Nonsmokers in the general population. *Exp Lung Res* 16(3) 159-75.
- [5] CHURG A., BRAUER M. (1997). Human lung parenchyma retains PM_{2.5}. *Am J Respir Crit Care Med* 155, 2109-2211.
- [6] CHURG A., BRAUER M., AVILA-CASADO M. del C. et coll. (2003). Chronic exposure to high levels of particulate air pollution and small airway remodeling. *Environ Health Perspect* 111(5) 714-718.
- [7] DAIGLE C.-C., CHALUPA D.-C., GIBB F.-R. et coll. (2003). Ultrafine particle deposition in humans during rest and exercise. *Inhal Toxicol* 15(6) 539-52.
- [8] DICK C.-A., BROWN D.-M., DONALDSON K. et coll. (2003). The role of free radicals in the toxic and inflammatory effects of four different ultrafine particle types. *Inhal Toxicol* 15(1) 39-52.
- [9] DUMORTIER P., DE VUYST P., YERNAULT J.-C. (1994). Comparative analysis of inhaled particles contained in human bronchoalveolar lavage fluids, lung parenchyma and lymph nodes. *Environ Health Perspect* 102 Suppl 5, 257-9.
- [10] EPA (1996). Air quality criteria for Particulate Matter. EPA/600/P-95/001bF, April 1996. Vol. II, p. 11-102
- [11] FERIN J., OBERDÖRSTER G., PENNEY D.-P. (1992). Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol* 6(5) 535-542
- [12] GODNIC-CVAR J., PONOCNY I. (2004). [The new German general threshold limit value for dust-pro and contra the adoption in Austria]. *Wien Klin Wochenschr* 116 (Suppl 1) 13-17. [Article in German]
- [13] HUNT A., ABRAHAM J.-L., JUDSON B. et coll. (2003). Toxicologic and epidemiologic clues from the characterization of the 1952 London smog fine particulate matter in archival autopsy lung tissues. *Environ Health Perspect* 111(9) 1209-14.
- [14] ILSI Risk Science Institute (2000). The relevance of the rat lung response to particle overload for human risk assessment: a workshop consensus report. *Inhal Toxicol* 12(1-2) 1-17.
- [15] KREYLING W.-G., COX C., FERRON G.-A. et coll. (1993). Lung clearance in Long-Evans rats after inhalation of porous, monodisperse cobalt oxide particles. *Exp Lung Res* 19(4) 445-467.
- [16] KREYLING W.-G., SEMMLER M., ERBE F. et coll. (2002). Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low. *J Toxicol Environ Health A* 65(20) 1513-1530.
- [17] KUEPPEL E.-D., O'FLAHERTY E.-J., STAYNER L.-T. et coll. (2001). A biomathematical model of particle clearance and retention in the lungs of coal miners. *Regul Toxicol Pharmacol* 34(1) 69-87.
- [18] LEIGH J., DRISCOLL T.-R., COLE B.-D. et coll. (1994). Quantitative relation between emphysema and lung mineral content in coalworkers. *Occup Environ Med* 51, 400-407.
- [19] LIPPMANN M., TIMBRELL V. (1990). Particle loading in the human lung - Human experience and implications for exposure limits. *J Aerosol Med* 3 (Suppl. 1), 155-168.
- [20] MAUDERLY J. (1993). Contribution of bioassays to the assessment of human health risks from solid airborne particles. In: Toxic and carcinogenic effects of solid particles in the respiratory tract. ISLI Press, Washington (in press).
- [21] MAUDERLY J.-L. et coll. (1994). Pulmonary toxicity of inhaled diesel exhaust and carbon black in chronically exposed rats. Part I: neoplastic and nonneoplastic lung lesions. Health effects institute, research report number 68, october 1994 (96 pages).
- [22] MAUDERLY J.-L., CHENG Y.-S., SNIPES M.-B. (1990). Particle overload in toxicological studies: friend or foe? *J Aerosol Med* 3, S-169 - S-187.
- [23] MC LAUGHLIN J.-K., LIPWORTH L., MARANO D.-E. et coll. (2001). A critical evaluation of the scientific basis of the MAK Commission's new general threshold limit values for dust. *Int Arch Occup Environ Health* 74(5) 303-14.
- [24] MERMELSTEIN R. et coll. (1992). Does the current occupational respirable dust standard provide adequate health protection? Comparative toxicology information from chronic rodent inhalation studies in two species. American Industrial Hygiene Conference and Exposition - Boston, June 1992. Résumé n° 362, p. 105.
- [25] MERMELSTEIN R., KILPPER R.-W., MORROW P.-E. et coll. (1994). Lung overload, dosimetry of lung fibrosis and their implications to the respiratory dust standard. *Ann Occup Hyg* 38 (suppl. 1), 313-322.
- [26] MÖLLER W., HOFER T., ZIESENIS A. et coll. (2002). Ultrafine particles cause cytoskeletal dysfunctions in macrophages. *Toxicol Appl Pharmacol* 182(3) 197-207.
- [27] MORROW P.-E. (1988). Possible mechanisms to explain dust overloading of the lungs. *Fund Appl Toxicol* 10, 369-384.
- [28] MORROW P.-E. (1992). Contemporary issues in toxicology. Dust overloading of the lungs: update and appraisal. *Toxicol Appl Pharmacol* 113, 1-12.
- [29] MORROW P.-E., MUHLE H., MERMELSTEIN R. (1991). Chronic inhalation study findings as a basis for proposing a new occupational dust exposure limit. *J Am Coll Toxicol* 10(2) 279-290.
- [30] MORTELMANS L., NEMERY B. (2002). Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation* 105(4): 411-414. Comment in: *Circulation*. 2002 Nov 12; 106(20): e141-2; discussion e141-2.
- [31] MUHLE H. (1994). Addendum. SEG/KEY/IIA, may 1994, 6 pages. For official use only.
- [32] MUHLE H. (1993). Dusts and OELs. Background document prepared for the Scientific expert group on occupational exposure limits. SEG/KEY/II, august 1993, 46 pages. For official use only.
- [33] NIKULA K.-J., SNIPES M.-B., BARR E.-B. et coll. (1995). Comparative pulmonary toxicities and carcinogenicities of chronically inhaled diesel exhaust and carbon black in F344 rats. *Fund Appl Toxicol* 25, 80-94.
- [34] NIKULA K.-J., VALLYATHAN V., GREEN F.-H.-Y. et coll. (2001). Influence of exposure concentration or dose on the distribution of particulate material in rat and human lungs. *Environ Health Perspect* 109(4) 311-318.

- [35] OBERDÖRSTER G., FERIN J., MORROW P.-E. (1992). Volumetric loading of alveolar macrophages (AM): a possible basis for diminished AM-mediated particle clearance. *Exp Lung Res* 18, 87-104.
- [36] OBERDÖRSTER G. (1993a). Extrapolation of results from animal inhalation studies with particles to humans? - Background document prepared for the Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits. SEG/INF/69, 25 pages. For official use only. *Ce texte a été publié pour l'essentiel et sous le même titre dans l'ouvrage: Toxic and carcinogenic effects of solid particles in the respiratory tract*, pp. 335-353. I.L.S.I. monographs, MOHR U., DUNGWORTH D.-L., MAUDERLY J.-L., OBERDÖRSTER G. editors, Washington DC, 1994.
- [37] OBERDÖRSTER G. (1993b). Lung dosimetry: pulmonary clearance of inhaled particles. *Aerosol Sc Technol* 18, 279-289.
- [38] OBERDÖRSTER G., FERIN J., LEHNERT B.-E. (1994). Correlation between particle size, *in vivo* particle persistence, and lung injury. *Environ Health Perspect* 102 (suppl. 5) 173-179.
- [39] OBERDÖRSTER G. (1995). Lung particle overload: implications for occupational exposures to particles. *Regulat. Toxicol Pharmacol* 27, 123-135.
- [40] OBERDÖRSTER G., SHARP Z., ATUDOREI V. et coll. (2002). Extrapulmonary translocation of ultrafine carbon particles following whole-body inhalation exposure of rats. *J Toxicol Environ Health A* 65(20) 1531-1543.
- [41] OKAMOTO S., NAKAGOSHI S., UKAI H. et coll. (1998). Variation in the ratio of respirable particulates over inhalable particulates by type of dust workplace. *Int Arch Occup Environ Health* 71(2) 111-116.
- [42] OXMAN A.-D., MUIR D.-C., SHANNON H. et coll (1993). Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic overview of the evidence. *Am Rev. Respir Dis* 148, 38-48.
- [43] PRITCHARD J.-N. (1989). Dust overloading - A case for lowering the TLV of nuisance dusts? *J Aerosol Sci* 20(8), 1341-1344.
- [44] RUNDLE E.-M., SUGAR E.-T., OGLE C.-J. (1993). Analyses of the 1990 chest health survey of china clay workers. *Brit J Ind Med* 50, 913-919.
- [45] SAVOLAINEN H., COSCA-SLINEY R., GUILLEMIN M. (1996). Detection of occupational exposure to inorganic fibres by urinary fibre analysis. *Occup. Hyg.* 3, 351-357 (1996).
- [46] SCHNEIDER W.-D. et coll. (1994). Long-term dust exposure in foundry workers may lead to impaired lung function. In: *Toxic and carcinogenic effects of solid particles in the respiratory tract*, pp. 491 - 494. I.L.S.I. monographs, MOHR U., DUNGWORTH D.-L., MAUDERLY J.-L., OBERDÖRSTER G. editors, Washington, D.C.
- [47] SCHUM G.-M., YEH H.-C. (1980). Models of human lung airways and their application to inhaled particle deposition. *Bull Math Biol* 42, 461.
- [48] SNIPES M.-B., HARKEMA J.-R., HOTCHKISS J.-A. et coll. (1997). Neutrophil involvement in the retention and clearance of dust intratracheally instilled into the lungs of F344/N rats. *Exp Lung Res* 23(1) 65-84.
- [49] STÖBER W., MAUDERLY J.-L. (1994). Model-inferred hypothesis of a critical dose for overload tumor induction by diesel soot and carbon black. *Inhal Toxicol* 6, 427-457.
- [50] TRAN C.-L., JONES A.-D., CULLEN R.-T. et coll. (1999). Exploration of the mechanisms of retention and clearance of low-toxicity particles in the rat lung using a mathematical model. *Inhal Toxicol* 11(12) 1077-1108.
- [51] ULM K., SALANTI G. (2003). Estimation of the general threshold limit values for dust. *Int Arch Occup Environ Health* 76(3) 233-240.
- [52] WARHEIT D.-B., HANSEN J.-F., YUEN I.-S. et coll. (1997). Inhalation of high concentrations of low toxicity dusts in rats results in impaired pulmonary clearance mechanisms and persistent inflammation. *Toxicol Appl Pharmacol* 145(1) 10-22.
- [53] Xerox (1995). MSDS Number a0006.