

Poussières, nanoparticules et santé. L'invisible éclairé...

26^e Journée Recherche de l'IIMTPIF* Conférence en ligne, 24 mars 2021

EN
RÉSUMÉ

AUTEURS :

Meissonnier-Cirille I, Karsenty A, Caetano Martins G, Département Études et assistance médicales, INRS

La 26^e Journée Recherche de l'IIMTPIF était dédiée à l'exposition professionnelle et/ou environnementale aux particules. Une première partie a été consacrée à la définition des polluants particulaires, aux méthodes de mesure et aux valeurs de référence disponibles pour l'évaluation des expositions. Une deuxième partie s'est attachée aux effets sanitaires des particules. La dernière partie a été dédiée aux particules de taille nanométrique et à la démarche de prévention des risques professionnels.

Les exposés dédiés à la silice cristalline ne feront pas l'objet de résumé dans ce compte rendu, car une journée de la Société française de médecine du travail (SFMT) a été dédiée à ce sujet.

MOTS CLÉS

Nanoparticule / Particule / Poussière / Métrologie / Évaluation des risques / Produit chimique / Risque chimique

* Institut interuniversitaire de médecine du travail de Paris-Île-de-France

QUALIFIER – POLLUANTS PARTICULAIRES DANS L'AIR DES LIEUX DE TRAVAIL : DE QUOI PARLE-T-ON ?

O. Witschger (département Métrologie des polluants, INRS) a démarré son intervention par quelques rappels de définitions. Une particule est un fragment de matière solide ou liquide, aux contours physiques bien définis, et composée d'une ou plusieurs substances. Elle peut être de nature inorganique (ex. : silice), organique (ex. : bois), ou avoir une origine biologique (microorganismes ou dérivés [fragments, toxines]). Les particules peuvent avoir différentes morphologies (sphérique, feuillet, fibre...) ou structures internes (pleine, poreuse, cœur-coquille...). Elles se trouvent le plus souvent sous forme d'agglomérats ou d'agrégats. Pour ce qui est de leur taille, on considère comme nano-objets les matériaux dont une, deux ou trois dimensions externes se situent à l'échelle nanométrique, c'est-à-dire approximativement entre 1 et 100 nm. Les nanoparticules

sont des nano-objets dont les trois dimensions externes se situent à l'échelle nanométrique.

Un aérosol est un ensemble de particules en suspension dans un milieu gazeux, où la phase particulaire ne représente qu'une faible fraction en masse. Les aérosols peuvent être catégorisés selon la forme physique ou la composition de leurs particules, ou selon le mode de génération (poussières, fumées, brouillards...). Lors de l'étude d'un aérosol, la distribution granulométrique des particules s'exprime en nombre, en volume (masse) ou en surface. Par exemple, dans le cas de l'aérosol urbain, les particules de taille inférieure à 100 nm correspondent à 97 % des particules en nombre et à 82 % de la surface mais à seulement 27 % de la masse.

La taille des particules a une incidence sur leur comportement, notamment la persistance dans l'air (la vitesse de sédimentation diminue avec la diminution de la taille) et les phénomènes de coagulation (de très petites particules peuvent migrer sur de plus grosses), ainsi que sur les mécanismes de dépôt dans les voies respiratoires ou

Poussières, nanoparticules et santé.
L'invisible éclairé... 26^e Journée
 Recherche de l'IIMTPIF

transfert dans l'organisme, et sur les méthodes de filtration ou mesure. En milieu professionnel, on retrouve de nombreuses particules avec une grande diversité de tailles (ex. : poussières de bois et de farines plutôt micrométriques, émissions de moteurs diesel et fumées de soudage avec fraction nanométrique) à des niveaux de concentration très variables. Elles peuvent pénétrer dans l'organisme par plusieurs voies, la principale étant la voie respiratoire. Au cours d'une journée de travail, plus de 10 milliards de particules sont inhalées. Certaines d'entre elles agissent à l'endroit du dépôt, d'autres migrent et s'accumulent dans les organes cibles (rein, foie, vessie, système nerveux).

En santé au travail, l'évaluation des expositions professionnelles est guidée par des référentiels (normes NF EN481 et ISO7708) qui définissent les fractions inhalable, thoracique et alvéolaire selon l'efficacité de pénétration ou de dépôt des particules dans les voies respiratoires, en fonction de leur taille. La connaissance de ces « fractions conventionnelles » permet de faire le bon choix des instruments de mesure et d'évaluer des effets éventuels sur la santé dus à l'inhalation de particules en suspension dans l'air des lieux de travail.

RÉVÉLER – QUELLES MÉTHODES DE MESURE DES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES PAR INHALATION ?

X. Simon (département Métrologie des polluants, INRS) a dressé le panorama des méthodes de mesure de l'exposition aux aérosols disponibles en milieu de travail. Mesurer les expositions professionnelles

relève de la démarche générale de prévention des risques chimiques, l'objectif de chaque mesure doit être clairement identifié afin d'orienter l'élaboration de la stratégie de prélèvement (ex. : estimer le niveau réel des expositions au cours d'une tâche donnée ou sur la durée totale du poste de travail, évaluer si un procédé émet des polluants, évaluer l'efficacité des moyens de prévention ou déterminer ceux à mettre en place).

L'approche de métrologie conventionnelle consiste à mesurer des concentrations de polluants en masse (mg/m^3 ou $\mu\text{g}/\text{m}^3$; ou pour certaines fibres, $\text{fibres}/\text{cm}^3$) avec une analyse en différé. Le prélèvement individuel dans la zone respiratoire du salarié est à privilégier car il tient compte des déplacements du salarié et intègre l'influence des gestes professionnels, évitant ainsi une sous-estimation des concentrations. Si le salarié ne peut pas être équipé en individuel, et selon les objectifs de la campagne de mesure, des prélèvements peuvent être effectués à poste fixe, en plaçant le dispositif proche d'un poste de travail, à hauteur des voies respiratoires.

Différents dispositifs de prélèvements existent en fonction de la fraction spécifique de l'aérosol visée : les cassettes fermées pour mesurer la fraction inhalable sont les dispositifs les plus utilisés, la famille des cyclones pour mesurer la fraction thoracique ou alvéolaire. Le dispositif « CIP 10 », au contraire des autres dispositifs, a l'avantage de n'avoir pas besoin de pompe externe, et d'avoir trois têtes à adapter, selon la fraction à analyser, mais il sous-estime les particules submicroniques en fraction alvéolaire.

Les impacteurs en cascade permettent de mesurer la distribution granulométrique moyenne des aérosols.

L'extraction des polluants des supports de collecte par différentes techniques permet d'analyser et de caractériser ensuite les échantillons (composition chimique ou biologique, morphologie des particules avec, notamment, des observations microscopiques).

L'approche de métrologie en temps réel concerne la mesure en instantané des particules (concentration en masse ou en nombre instantanée). Elle peut être complémentaire de l'approche conventionnelle. Les dispositifs disponibles pour ce type de mesures peuvent utiliser une méthode optique (détection et analyse de la lumière diffusée par les particules) ou électrique (détection et analyse des charges électriques portées par les particules).

Enfin, les méthodes de mesure doivent s'articuler avec la charge de travail et les paramètres physiologiques. La base de données MétroPol de l'INRS détaille les méthodes d'évaluation et fait des recommandations pour mener à bien une campagne d'évaluation de l'exposition professionnelle à des aérosols.

ATTRIBUER – LES VALEURS DE RÉFÉRENCE EN MILIEU DE TRAVAIL ET DANS L'ENVIRONNEMENT : LEUR ÉLABORATION, LEUR UTILISATION

M. Keirsbulck (*Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail – ANSES, Maisons-Alfort*) a détaillé le panorama des valeurs de référence établies et recommandées par l'ANSES, en précisant leurs définitions, objectifs et méthodes de construction. Trois types de valeurs limites atmosphériques d'exposition en milieu professionnel

sont recommandées par l'ANSES depuis 2007, visant à protéger les travailleurs exposés par inhalation des effets :

- aigus d'un agent chimique, en limitant les pics d'exposition. Il s'agit des valeurs limites de courte durée sur 15 minutes (VLCT-15 min) ;
- chroniques, considérant l'exposition régulière pendant la durée d'une vie de travail à l'agent chimique considéré. Il s'agit des valeurs limites d'exposition professionnelle sur huit heures (VLEP-8h) ;
- graves et potentiellement irréversibles à très court terme (cas des irritants forts ou corrosifs). Il s'agit des valeurs plafonds (VP), concentration atmosphérique d'un agent chimique dans la zone de respiration d'un travailleur à ne jamais dépasser.

Pour compléter les VLEP atmosphériques, deux spécificités existent : la mention « peau », pour tenir compte de la pénétration cutanée d'une substance aux effets systémiques (ex. : styrène, toluène) ; la mention « bruit » quand il existe des effets ototoxiques de la coexposition bruit/substance chimique (ex. : styrène, monoxyde de carbone).

L'expertise scientifique de l'ANSES est indépendante et basée sur des critères sanitaires. La méthode comprend le choix de l'effet critique, de l'étude clé, de la dose critique et l'application d'ajustements et facteurs d'incertitude. Dans les suites du rapport scientifique, plusieurs étapes se suivent (établissement de projet réglementaire, consultation, proposition définitive de texte, impliquant notamment la Direction générale du Travail – DGT et le Conseil d'orientation des conditions de travail – COCT), et des VLEP réglementaires peuvent être fixées (contraignantes fixées par décret et indicatives fixées par arrêté). Au niveau européen, une démarche similaire peut

aboutir à une directive de l'Union Européenne.

L'ANSES complète le travail de construction des VLEP par un recensement des protocoles de mesure des niveaux d'exposition professionnelle disponibles, puis les classe en fonction de leur qualité et faisabilité technique.

Concernant les particules, des différences de référentiels existent entre les domaines professionnel et environnemental. En santé au travail les fractions de référence sont les fractions inhalable, alvéolaire et thoracique alors qu'en santé environnementale on parle de (*Particulate matter*) PM 10 et PM 2,5. Néanmoins, les PM 10 ne correspondent pas forcément à la fraction thoracique ni les PM 2,5 à la fraction alvéolaire. Des travaux sont en cours à l'ANSES pour comparer ces référentiels et objectiver leur pertinence.

INVESTIGUER – LES DÉTERMINANTS DE L'EFFET DES PARTICULES SUR LA SANTÉ

J. Boczkowski (Institut national de la santé et de la recherche médicale – INSERM, Université de Paris-Est Créteil) a rappelé que les effets des particules sur la santé dépendent de facteurs liés à l'exposition, à l'organisme exposé et aux caractéristiques physicochimiques des particules. Ces dernières sont nombreuses : taille, forme, composition chimique, structure cristalline, aire, réactivité de surface, charge électrique, état d'agrégation ou d'agglomération et solubilité.

Ces différents facteurs sont capables d'interagir entre eux. Ils peuvent conditionner les effets observés au niveau cellulaire (inflammation, stress oxydatif, altération des molécules endogènes) pouvant

aboutir à des effets généraux sur la santé (cancérogénèse, remaniement des structures d'un tissu, anomalies de la reproduction...).

Les caractéristiques physico-chimiques des particules sont donc capables de conditionner les mécanismes d'interaction avec le vivant, pouvant conduire à des effets toxiques. Quatre grands mécanismes se dégagent : la génération de formes réactives d'oxygène, des phénomènes de dégradation, la phagocytose frustrée et l'adsorption de biomolécules sur la surface des particules.

DIAGNOSTIQUER – L'IMPACT SUR LA SANTÉ DES PARTICULES SANS EFFET SPÉCIFIQUE

B. Housset (Centre hospitalier intercommunal de Créteil) a commencé par définir la pollution atmosphérique ou domestique comme un « cocktail » de différents polluants présentant une grande variabilité temporelle et spatiale. Pour ce qui est de la fraction particulaire, il est important de tenir compte de leur taille, leur nombre et nature. En effet, exprimer la pollution en masse/volume est actuellement inadapté, il faudrait privilégier le nombre de particules (selon leur taille) par unité de volume.

Ce sont les interactions entre les polluants (action synergique ou antagoniste) qui déterminent les effets sanitaires.

La pollution atmosphérique environnementale a été associée à la morbidité et à la mortalité respiratoire et cardiovasculaire, ainsi qu'à diverses pathologies. Les principales altérations ont été mises en évidence au niveau :

- respiratoire (troubles de la fonc-

Poussières, nanoparticules et santé.
L'invisible éclairé... 26^e Journée
 Recherche de l'IIMTPIF

tion respiratoire, pneumopathies, cancer du poumon), avec un effet plus marqué chez les personnes souffrant d'une pathologie pulmonaire préexistante, chez le sujet âgé ou sur le poumon en développement ;

- cardiovasculaire (arythmie, infarctus, insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, thrombose veineuse profonde) ;
- métabolique (diabète) ;
- neurologique (accident vasculaire cérébral, maladies neurodégénératives) ;
- cutanée (vieillesse accélérée) ;
- reproductif (naissances prématurées, faibles poids à la naissance).

La pollution atmosphérique, y compris spécifiquement la fraction particulaire de la pollution environnementale, est reconnue comme cancérigène avéré pour l'homme (groupe 1) par le Centre international de recherche sur le cancer.

Il existerait un lien entre la pollution par PM 2,5 et les infections respiratoires. Ceci est mis en évidence par une étude qui montre un risque plus élevé d'infection aiguë des voies respiratoires inférieures lorsqu'il y a une augmentation de l'exposition aux PM 2,5 lors des 21-27 jours précédant la maladie. Aux États-Unis, une autre étude a montré une association entre les niveaux d'exposition aux PM 2,5 pendant 17 ans et la mortalité par Covid-19. Les PM 2,5 semblent aussi liées aux exacerbations de maladies chroniques, notamment de BPCO.

Au total, il a été estimé que la pollution (environnementale et domestique) était à l'origine de 7,6 % de la mortalité globale en 2015.

L'outil *Global Burden of Disease* permet d'identifier des centaines de causes de décès ou de maladies,

ainsi que des facteurs de risque, dont la pollution particulaire.

LES NANOMATÉRIAUX : QUELLES SITUATIONS D'EXPOSITION ET QUELLE PRÉVENTION EN MILIEU DE TRAVAIL

M. Ricaud (département Expertise et conseil technique, INRS) a présenté les situations d'exposition aux nanomatériaux et leur prévention en milieu de travail.

Plusieurs définitions du terme « nanomatériau » ont été établies par divers organismes ou instances. Selon la Commission européenne (CE), « *on entend par nanomatériau un matériau naturel, formé accidentellement ou manufacturé, contenant des particules libres, sous forme d'agrégat ou sous forme 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. Tout matériau est à considérer comme relevant de la définition mentionnée ci-dessus dès lors qu'il présente une surface spécifique en volume supérieure à 60 m²/cm³.* ».

En milieu professionnel, les situations d'exposition aux nanomatériaux sont nombreuses, variées et concernent divers secteurs d'activités. On distingue :

- les nanomatériaux générés par l'homme de manière non intentionnelle ou accidentelle. Il s'agit des particules ultrafines – PUF (émissions de moteur, fumées de soudage et de coupage de métaux, fumées de bitumage et d'asphaltage, fumées chirurgicales, brasure, générées lors de procédés

thermiques, mécaniques, combustions...);

- les nanomatériaux générés par l'homme de manière intentionnelle. Il s'agit des nanomatériaux manufacturés – NM (nanoparticules de dioxyde de titane, argent, silice amorphe, nanotubes/nanofibres de carbone, cellulose, bore, nanofeuillets de graphène, argile, nanocomposites...). L'exposition est liée à la production et l'utilisation intentionnelle de NM en vue de propriétés nouvelles (ex. : manipulation d'une nanopoudre, pulvérisation d'une peinture nano-additivée...).

Les salariés peuvent être exposés tout au long du cycle de vie de ces produits.

Le site Ev@lutil fournit des bases documentaires sur les particules nanométriques et l'exposition des salariés à celles-ci.

Sur le plan réglementaire, une déclaration annuelle à l'ANSES est obligatoire (site R-Nano) pour les entreprises produisant, fabricant ou important plus de 100 g par an de substance à l'état nanoparticulaire. D'autre part, depuis le 1^{er} janvier 2020, des informations spécifiques doivent être apportées par les entreprises sur les substances nanométriques enregistrées dans REACH et mises sur le marché au-delà d'une tonne par an (par entreprise).

En matière de prévention, les règles générales de prévention du risque chimique s'appliquent. Il importe, tout d'abord, de repérer, identifier et inventorier tous les NM ou les produits qui en contiennent dans le milieu de travail, ainsi que tous les procédés thermiques, mécaniques et les combustions susceptibles de générer des PUF. Il faut instaurer des mesures de limitation des

expositions professionnelles dans tous les environnements mettant en œuvre des NM et PUF et tout au long du cycle de vie des produits. Il importe de privilégier la protection collective et la protection intégrée aux procédés et d'assurer la traçabilité des expositions des salariés. Actuellement, il n'existe pas de VLEP réglementaire associée à un nanomatériau.

Les nanomatériaux constituent un véritable enjeu pour la santé et la sécurité au travail, mais également de santé publique et environnementale.

TOXICITÉ DU DIOXYDE DE TITANE SOUS FORME NANOPARTICULAIRE : LES CONNAISSANCES ACTUELLES ET CONTROVERSES

P. Guillou (ANSES) a présenté les caractéristiques relatives à la toxicité du dioxyde de titane sous forme nanoparticulaire (TiO₂-NP).

Le TiO₂ existe sous forme micro ou nanométrique. Sous sa forme nanométrique, il est catalogué selon la taille (1 à 100 nm), la forme (sphère, tube, fibre...), la phase cristalline (anatase, rutile, brookite), le type de revêtement (présent ou non, organique, inorganique...).

Le TiO₂-NP possède des propriétés utilisées dans de nombreux domaines d'activité, notamment en cosmétologie (filtre UV des crèmes solaires...), dans le bâtiment (rôle photocatalyseur utilisé dans la fabrication de ciment de verre), dans le domaine environnemental (traitement de l'eau), ou dans l'industrie alimentaire (revêtement, coloration).

Au niveau réglementaire, le TiO₂

(sous forme de poudre contenant 1 % ou plus de particules de diamètre aérodynamique $\leq 10 \mu\text{m}$) possède une classification harmonisée dans le cadre du règlement européen CLP : cancérigène de catégorie 2 (« susceptible de provoquer le cancer »).

La toxicité du TiO₂-NP par voie respiratoire a été évaluée suite à la saisine de l'ANSES par diverses instances en 2017. L'objectif était de définir une valeur toxicologique de référence (VTR) chronique par inhalation de TiO₂-NP ainsi qu'une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP). D'après les études disponibles chez l'animal, aucune étude épidémiologique n'étant utilisable, le principal effet rapporté concerne une toxicité pulmonaire. Les études mettent en évidence une surcharge pulmonaire, conduisant à une cytotoxicité, et une réaction inflammatoire à l'origine de lésions des cellules alvéolaires (hypertrophie, hyperplasie). Au niveau systémique, des effets ont aussi été observés au niveau cardiovasculaire (altération des capacités de vasodilatation, apparition d'athérosclérose), neurologique (translocation et accumulation de TiO₂-NP dans le cerveau, altérations histologiques) et rénal (perte de la bordure en brosse, dilatation tubulaire, modification de marqueurs).

À la suite de l'expertise collective, l'ANSES a retenu comme effet critique les effets pulmonaires, identifié la dose critique à 0,5 mg/m³ (NOAEL - dose sans effet toxique observable issue d'une étude chez l'animal) et après application des facteurs d'incertitude/ajustement, proposé les valeurs de références suivantes pour le TiO₂-NP :

- VTR chronique par inhalation de 0,12 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$;

- VLEP sur 8 heures à 0,8 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$.

Cependant, de nombreuses incertitudes persistent concernant la toxicité du TiO₂, parmi lesquelles l'absence de données sur les effets systémiques concomitants avec la toxicité pulmonaire (les doses utilisées pour l'étude des effets systémiques étant beaucoup plus importantes que celles utilisées pour évaluer la toxicité pulmonaire), la pertinence du modèle rongeur (différences de sensibilité entre les espèces et extrapolation à l'homme), le rôle des paramètres physico-chimiques du TiO₂-NP, le mécanisme d'action génotoxique (génotoxicité indirecte et secondaire identifiées, mais mécanisme direct supposé majeur à confirmer). Autant d'éléments qui nécessitent des études supplémentaires et complémentaires aux travaux déjà effectués.