



anses

Valeurs limites d'exposition
en milieu professionnel

Méthodes de mesure du dioxyde de titane sous forme nanométrique

Avis de l'Anses
Rapport d'expertise collective

Juillet 2024

Connaître, évaluer, protéger

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 03 juillet 2024

AVIS

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

**relatif à la proposition de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques
en milieu professionnel**
**Evaluation des méthodes de mesure du dioxyde de titane sous forme
nanométrique (TiO₂ NP, P25) (CAS n°13463-67-7)**

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.
L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.
Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part à l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.
Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).
Ses avis sont publiés sur son site internet.*

1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE

L'Anses a été saisie le 4 juillet 2017 par la Direction générale de la santé (DGS), la Direction générale de la prévention des risques (DGPR) et la Direction générale du travail (DGT) pour la réalisation de l'expertise suivante : définition d'une valeur toxicologique de référence (VTR) chronique par inhalation concernant le dioxyde de titane sous forme nanométrique. Suite à ces travaux, l'Anses a publié en décembre 2020 un avis et un rapport d'expertise concernant uniquement les effets sanitaires liés à une exposition au dioxyde de titane sous forme nanométrique (TiO₂-NP, P25) (CAS n°13463-67-7) et a recommandé les VLEP suivantes ((Anses 2020c)):

- VLEP-8h de 0,8 µg.m⁻³
- VLCT-15min de 4 µg.m⁻³

Dans son avis de 2020, l'Anses a précisé qu'« en l'absence de fraction conventionnelle nanométrique, la fraction à considérer par défaut est la fraction alvéolaire ».

Par ailleurs, l'Anses a recommandé d'appliquer, par défaut, ces deux valeurs à toute forme de dioxyde de titane nanométrique, et pas uniquement au P25 pour laquelle ces valeurs ont pu être dérivées. En l'absence de données robustes permettant d'évaluer les paramètres déterminant la toxicité des différentes formes de dioxyde de titane nanométrique, cette recommandation vise, dans le cas présent, à limiter les expositions à toutes ces formes, sans toutefois pouvoir garantir de protéger de leurs éventuels effets sanitaires spécifiques.

Le présent avis porte sur l'évaluation des méthodes de mesure du dioxyde de titane sous forme nanométrique au regard de ces recommandations et constitue un complément à la partie publiée en décembre 2020 recommandant des VLEP.

Remarque sur le champ de la présente expertise :

Le TiO₂ présent sous forme de particules nanostructurées peut être présent dans l'air sous forme de particules primaires (ou nanoparticules, : c'est-à-dire des particules dont les 3 dimensions externes se situent à l'échelle nanométrique, c'est-à-dire dans la gamme de dimensions comprises approximativement entre 1 et 100 nanomètres), d'agrégats et d'agglomérats. Il peut être émis lors de la mise en œuvre de TiO₂ non nanométrique par certains procédés thermiques ou mécaniques et pas uniquement lors de la mise en œuvre de TiO₂ nanométrique manufacturé. Comme l'a montré une étude de l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) dans le secteur du BTP, la répartition en taille des particules nanostructurées de TiO₂ peut se faire sur l'ensemble des fractions conventionnelles (alvéolaire, thoracique et inhalable) (INRS 2019).

La présente expertise vise à évaluer les méthodes de mesure du TiO₂ nanométrique manufacturé au regard des VLEP recommandées. Compte tenu du fait que l'aérosol généré dans l'étude clé prise en compte pour l'élaboration de ces VLEP (Bermudez *et al.* 2004 dans Anses, 2020) était constitué d'agrégats de particules de TiO₂ nanométrique de diamètre médian aérodynamique de 1,29 à 1,44 µm, la fraction alvéolaire est la fraction à considérer pour l'évaluation des méthodes de mesure. Cependant, le CES tient à indiquer que la collecte, uniquement des particules de taille nanométrique ou de la fraction alvéolaire peut conduire à une sous-estimation de l'exposition des travailleurs aux particules de dioxyde de titane nanostructurées puisque les agrégats et agglomérats peuvent atteindre plusieurs dizaines de micromètres.

2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

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

L'expertise relève du domaine de compétences du comité d'experts spécialisé « Valeurs Sanitaires de Référence » (CES VSR). L'Anses a confié l'expertise au groupe de travail « Métrologie ». Les travaux ont été présentés au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques (entre le 14 avril 2022 et le 17 mai 2024).

Le présent avis se fonde pour les aspects scientifiques sur le rapport intitulé « Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel – Evaluation des méthodes de mesure du dioxyde de titane sous forme nanométrique (TiO₂ NP, P25) (CAS n°13463-67-7) » (novembre 2022). Le CES VSR a adopté

la synthèse et les conclusions de l'expertise collective le 09/12/2022. Le rapport et la note d'expertise collective ont fait l'objet d'une consultation publique du 15/02/2024 au 08/04/2024. Les personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés à l'annexe 3 du rapport d'expertise collective. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VSR qui a adopté le rapport d'expertise collective ainsi que la note d'expertise collective le 17/05/2024.

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

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

Démarche scientifique :

Le rapport d'expertise présente :

- la problématique posée par le prélèvement du TiO₂ nanométrique au regard des VLEP recommandées et l'absence de convention pour le prélèvement des particules de taille nanométrique ;
- les dispositifs de prélèvement existants permettant de prélever des particules de tailles se situant dans une gamme proche de l'échelle nanométrique ;
- les différents protocoles de mesure du dioxyde de titane de taille non nanométrique dans l'air des lieux de travail recensés et regroupés en fonction des méthodes d'analyse mises en œuvre. Les dispositifs de prélèvement mis en œuvre sont des dispositifs de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire, mais les données de validation analytiques correspondantes ayant été obtenues par dopage des membranes avec des solutions, les méthodes d'analyse ont été évaluées et classées au regard des exigences de performances indiquées notamment dans la norme NF EN 482 et des critères de décision détaillés dans le rapport décrivant la méthodologie d'évaluation des méthodes de mesure (Anses 2020b).

La liste des principales sources consultées est précisée dans le rapport méthodologique (Anses 2020b).

Le classement des méthodes est réalisé selon la manière suivante :

- catégorie 1A : méthodes validées (l'ensemble des critères de performance sont satisfaits) ;
- catégorie 1B : méthodes partiellement validées (les critères essentiels de performance sont satisfaits) ;
- catégorie 2 : méthodes indicatives (des critères essentiels de validation ne sont pas suffisamment explicités, ou bien la méthode nécessite des ajustements devant faire l'objet d'une validation) ;
- catégorie 3 : méthodes non recommandées car inadaptées (des critères essentiels de validation ne sont pas remplis) ;
- catégorie 3* : méthodes non recommandées car non évaluables (des critères essentiels de validation ne sont pas documentés).

NB : Pour la mesure d'aérosol ou de substance en phase mixte, un premier classement est établi au regard des critères de performance portant sur les méthodes de prélèvement. Un second classement est établi au regard des critères de performance portant sur les méthodes d'analyse. Le classement final de la méthode de mesure correspond au classement le plus défavorable des deux classements.

Une étude comparative et détaillée des méthodes classées en catégorie 1A, 1B et 2 est réalisée au regard des différentes données de validation et de la faisabilité technique, de manière à recommander la ou les méthodes les plus appropriées pour la mesure des concentrations aux fins de comparaison aux VLEP.

3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES

3.1. Problématique du prélèvement

Il n'existe pas à l'heure actuelle de convention pour le prélèvement de particules de taille nanométrique (dimensions comprises approximativement entre 1 et 100 nanomètres), à l'instar des conventions pour les fractions inhalable, thoracique ou alvéolaire. Les concentrations en particules de taille nanométrique sont le plus couramment déterminées à l'aide de compteurs de particules. Ces dispositifs déterminent la concentration en nombre en temps réel en fonction de la taille des particules (diamètre de mobilité). Selon le dispositif, les plages de tailles de particules comptées varient et peuvent être supérieures à 100 nanomètres.

Or, les VLEP recommandées ne sont pas exprimées en nombre de particules mais en concentration massique. Il convient donc de s'orienter vers des techniques de mesure permettant d'effectuer une détermination de la concentration massique de l'aérosol.

Les données de concentration en nombre obtenues à l'aide de compteur de particules peuvent être converties en concentration massique, sous réserve de connaître la forme et la masse volumique des particules. A noter qu'avec ce type de préleveur, les échantillons ne peuvent pas faire l'objet d'une analyse en différé. Aussi, en présence de particules de taille nanométrique de natures différentes, ce type de dispositif ne permet pas de distinguer les différentes particules et ne peut pas être retenu pour le contrôle des VLEP du TiO₂ nanométrique.

Afin de caractériser au mieux l'exposition, l'échantillonnage doit être réalisé dans la zone de respiration du travailleur. C'est pourquoi les dispositifs de microbalances et impacteurs dévolus aux mesures à poste fixe, ne sont pas retenus dans le cadre de cette expertise.

Aucun préleveur individuel couramment utilisé en hygiène du travail ne permet de prélever des particules de taille uniquement inférieure à 100 nm. Certains impacteurs individuels permettent un prélèvement de particules dans la gamme submicrométrique avec une détermination massique. Il s'agit de dispositifs possédant plusieurs étages de collecte permettant le prélèvement des particules selon différents diamètres de coupure (diamètres aérodynamiques – Dp). Le débit de prélèvement, la nature des supports de collecte, le nombre d'étages et les diamètres de coupure sont variables selon les dispositifs. Parmi les impacteurs individuels les plus utilisés permettant de recueillir sur le filtre terminal une fraction de taille submicrométrique, peuvent être cités, sans exhaustivité, le Marple (< 0,52 µm), le Sioutas (< 0,25 µm), le Mini

MOUDI 135-8 (<0,18 μm). Ces impacteurs permettent de déterminer la concentration massique de l'aérosol prélevé et de doser les différents éléments chimiques collectés.

Afin d'identifier d'autres dispositifs de prélèvement individuel permettant de prélever et d'analyser le TiO_2 nanométrique, une recherche bibliographique dans la base de données Scopus, a été réalisée le 18/02/2021 à l'aide des requêtes suivantes :

- TITLE-ABS-KEY ("titanium dioxide" AND nano* AND "occupational exposure") = 176
- (TITLE-ABS-KEY ("titanium dioxide" AND nano* AND air* AND analysis AND sampl*) = 280

Cette recherche a permis d'identifier deux dispositifs de prélèvement spécifiquement dédiés aux nanomatériaux : le Nanoparticle Respiratory Deposition (NRD) et le Personal Nanoparticle Sampler (PENS).

Le NRD est décrit dans l'étude de Cena *et al.* (Cena, Anthony et Peters 2011). Il s'agit d'un dispositif constitué d'un cyclone en aluminium prélevant la fraction alvéolaire de l'aérosol suivi d'un étage d'impaction puis d'un étage de diffusion. Le diamètre de coupure de l'impacteur est de 300 nm et le débit de prélèvement de 2,5 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$. Néanmoins, l'étude ne fournit pas de données de validation pour la collecte d'un aérosol de TiO_2 nanométrique. De plus, certains substrats de collecte utilisés dans ce dispositif peuvent avoir de fortes teneurs en titane (exemple : lit à maille de nylon), ce qui complique l'application de cet échantillonneur pour évaluer les expositions aux nanoparticules de dioxyde de titane. D'autres auteurs ont évalué différents substrats de collecte (lit granulaire, en mousse de polyuréthane, non tissé) ou testé le NRD avec un débit de prélèvement élevé (10 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$) ou l'ont étudié en comparaison d'un impacteur de type nanomoudi. Cependant, même s'il a été utilisé dans plusieurs études de terrain, aucune n'avait pour objectif d'évaluer les concentrations en TiO_2 nanométrique.

Le PENS est décrit et évalué dans l'étude de Tsai *et al.* (Tsai *et al.* 2012). Ce dispositif permet un prélèvement simultané de la fraction alvéolaire et de la fraction nanométrique ($D_{50} = 100$ nm). Les particules sont prélevées à l'aide d'un cyclone, puis passent au travers d'un impacteur à micro-orifices pour finalement être collectées sur un filtre en téflon. Dans cette étude, l'évaluation de l'effet de la charge en particules sur l'efficacité de collecte de l'impacteur a été réalisée à l'aide de TiO_2 nanométrique, mais aucun autre essai n'a été réalisé et aucune donnée de validation n'a été obtenue avec ce type d'aérosol.

D'autres échantillonneurs individuels sont aussi décrits dans la littérature, mais les études les mettant en œuvre ne portent pas sur le TiO_2 nanométrique (échantillonneur thermophorétique, mini-cyclone, capteur, filtre inertiel à maillage en couches, capteur capacitif).

3.2. Evaluation des méthodes de mesure du TiO_2 nanométrique dans l'air des lieux de travail

Aucune méthode de mesure (prélèvement + analyse) de TiO_2 nanométrique n'a pu être identifiée lors du recensement des protocoles. Par contre, trois méthodes de mesure de particules non nanométriques de TiO_2 du dioxyde de titane ont été recensées (Tableau 1).

Aucune de ces méthodes ne met en œuvre un prélèvement d'une fraction nanométrique. Pour chacune d'elles, le prélèvement d'air est réalisé à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire, sur un filtre en fibres de quartz ou une membrane en ester de cellulose (EC) ou en polychlorure de vinyle (PVC) puis la mise en solution du dioxyde de titane est réalisée à l'aide de différents mélanges d'acides.

Ces méthodes ne diffèrent donc essentiellement que par la technique analytique utilisée. Pour la suite, elles ont donc été discriminées selon ce critère. Ces techniques analytiques permettent de doser l'élément titane et les protocoles qui décrivent ces méthodes ne sont pas spécifiques au titane mais portent sur l'analyse des métaux et métalloïdes.

Bien que les protocoles recensés ne préconisent pas de prélèvement d'une fraction de taille nanométrique, ou ne spécifient pas toujours le dispositif de prélèvement de la fraction alvéolaire à utiliser, les méthodes d'analyse ont été évaluées au regard des VLEP recommandées. En effet, les données de validation issues des différents protocoles n'ayant pas été obtenues à l'aide de prélèvements effectués en atmosphère contrôlée, mais à l'aide de dopage des membranes avec des solutions, les données obtenues peuvent être transposées quel que soit le dispositif utilisé s'il met en œuvre le même type de membrane. La fraction alvéolaire étant la fraction granulométrique associée aux VLEP recommandées, les dispositifs de prélèvement de cette fraction ont fait l'objet d'une évaluation distincte des méthodes analytiques.

Les modes de minéralisation diffèrent dans les protocoles recensés, notamment en fonction du support utilisé et de l'aspect supposé réfractaire des particules. Ces différents modes de minéralisation peuvent influencer la performance des protocoles associés qui sont de fait implicitement évalués au regard du mode de minéralisation mis en œuvre.

Le Tableau 1 présente le classement des méthodes de mesure de la concentration des particules non nanométriques de TiO_2 (mesuré en titane (Ti)) dans l'air des lieux de travail recensées et les protocoles associés.

Tableau 1 : : Recensement des méthodes de mesure de particules non nanométriques de dioxyde de titane (mesuré en Ti) dans l'air des lieux de travail

N°	Méthode				Protocoles
	Prélèvement	Préleveur et support	Minéralisation	Analyse	
1	Actif	CFC, cyclone ou impacteur filtre en fibres de quartz ou membrane EC ou PVC		Absorption atomique (AA) (absorption ou émission)	NF X43-275 (2002)
		CFC + accucap Filtre en fibres de quartz		AA atomisation électrothermique	INRS MétroPol M120
		CFC + accucap Filtre en fibres de quartz		AA atomisation flamme	INRS MétroPol M121
		CFC Membrane EC		AA	OSHA id 121
2	Actif	Préleveur conforme inhalable ou alvéolaire filtre ou membrane (nature non précisée)	Différents mélanges acides et modes de minéralisation (plaque chauffante, micro- ondes)	ICP-AES	NF ISO 15202-1 , -2 et -3
		CFC + accucap Filtre en fibres de quartz			MétroPol M122
		CFC + accucap Membrane EC			MétroPol M125
		CFC + accucap Membrane EC			NIOSH 7306
		CFC Membrane EC			MétroPol M124
		CFC Membrane EC			NIOSH 7302
		CFC Membrane PVC			NIOSH 7300
		CFC Membrane PVC			NIOSH 7304
3	Actif	Préleveur conforme inhalable ou alvéolaire Membrane EC	-	XRF	HSE mdhs 91-2
		FSP2 (préleveur fraction alvéolaire) Membrane (nature non précisée)	Acétone	fluorescence X en réflexion totale (TXRF).	IFA 8765 (2008)
		GSP3,5 (préleveur fraction inhalable) Membrane (nature non précisée)			IFA 8766 (2008)

3.2.1. Evaluation de la conformité des dispositifs de prélèvement

L'évaluation des dispositifs de prélèvement au regard de leur conformité vis-à-vis de la fraction conventionnelle alvéolaire a été réalisée dans le cadre de l'expertise relative aux poussières sans effet spécifique (PSES) (Anses, 2020a). Parmi les dispositifs évalués en 2020, certains sont mis en œuvre dans les protocoles recensés pour la présente expertise. Leur classement vis-à-vis de leur conformité aux fractions conventionnelles est rappelé :

- FSP2 : classé en catégorie 2 au regard de sa conformité à la fraction alvéolaire.

L'expertise de l'Anses de 2020 identifie d'autres dispositifs de prélèvement de la fraction alvéolaire classés en catégorie 2 pouvant être utilisés avec des membranes PVC : cyclones (débit de prélèvement de 1,5 à 2 L.min⁻¹), cyclones haut débit (modèle GK 4.162 à 9 L.min⁻¹, FSP10 à 10 L.min⁻¹)

Parmi les dispositifs de prélèvement mis en œuvre dans les protocoles recensés aucun ne permet le prélèvement d'une fraction de taille spécifiquement nanométrique.

3.2.2. Évaluation des méthodes d'analyse

Les protocoles décrivant les méthodes 1, 2 et 3 (Tableau 1) mettent en œuvre des dispositifs de prélèvement utilisant des membranes en PVC ou en EC.

Méthode 1 : Absorption Atomique (AA)

La méthode 1 consiste à effectuer un prélèvement par pompage sur un support filtre ou membrane. Le support, après prélèvement, est pesé puis minéralisé en milieu acide pour réaliser un dosage par AA.

Les protocoles identifiés ne fournissent aucune donnée de validation relative au titane, excepté le protocole OSHA ID 121 qui mentionne une limite de détection (LD) à 0,04 µg(Ti).mL⁻¹. La limite de quantification (LQ) estimée à partir de la LD est de 1 µg (Ti) sur le support. Pour que cette LQ soit égale au dixième de la VLEP-8h ou au dixième de la VLCT-15min, il serait nécessaire réaliser un prélèvement de 8 heures au débit de 43,4 L.min⁻¹ ou de 15 minutes au débit de 1833 L.min⁻¹.

Les débits de prélèvement nécessaires pour atteindre le dixième des VLEP-8h et VLCT-15min n'étant pas compatibles avec les dispositifs de prélèvement de la fraction alvéolaire ni avec les dispositifs de prélèvement individuel décrits plus haut (impacteurs, PENS et NRD), la méthode est classée en catégorie 3 pour le contrôle technique de la VLEP-8h, de la VLCT-15min et le suivi des expositions court terme.

Méthode 2 : Spectrométrie d'émission atomique – plasma à couplage inductif (ICP-AES)

La méthode 2 consiste à effectuer un prélèvement de particules par pompage sur filtre ou membrane, qui sont ensuite digérées par des solutions acides à chaud (chauffage par plaque

chauffante ou micro-ondes), selon différents modes de minéralisation. Le dosage est réalisé par ICP-AES.

Les protocoles fournissent peu de données de validation concernant le titane. Tous les protocoles, excepté le protocole INRS MetroPol M124, mentionnent des LD et/ou des LQ pour le titane. Cependant, le débit de prélèvement minimum nécessaire pour que ces LQ soient égales au dixième de la VLEP-8h avec un prélèvement de 8 heures est de 6 L.min⁻¹, et pour que ces LQ soient inférieures au dixième de la VLCT-15min, avec un prélèvement de 15 minutes, le débit doit être supérieur à 39 L.min⁻¹.

Les débits de prélèvements minimum nécessaires sont incompatibles avec les dispositifs de prélèvement individuel de la fraction alvéolaire mis en œuvre dans les protocoles recensés. Il existe d'autres dispositifs de prélèvement individuel de la fraction alvéolaire avec des débits compatibles évalués dans le cadre de l'expertise relative aux PSES (Anses 2020a) : il s'agit du CIP10-R pour la fraction alvéolaire, des impacteurs PPI8 ainsi que le FSP10 et le GK 4.162.

Toutefois, le CIP10 n'est pas adapté au prélèvement des granulométries les plus fines (Anses 2020a). De plus, il utilise des mousses PU comme support de prélèvement et les limites de quantification rapportées dans les protocoles recensés ont été déterminées sur des supports différents et ne sont donc pas directement applicables. Il en est de même pour le PPI8. Le FSP10 et le GK 4.162 fonctionnent à un débit respectivement de 10 et 9 L.min⁻¹ et peuvent être utilisés avec des membranes PVC ou EC. Ils sont classés en catégorie 2 au regard de leur conformité à la fraction conventionnelle alvéolaire en raison d'une surestimation pour les particules de diamètre aérodynamique inférieur à 4 µm et d'une sous-estimation pour les particules de diamètre compris entre 4 et 10 µm (Anses 2020a). En considérant un prélèvement de 8 heures à l'aide d'un FSP10 ou d'un cyclone GK 4.162 et la LQ déterminée sur membrane PVC par le NIOSH (NIOSH 7300), alors il devrait être possible d'atteindre une LQ de 0,034 µg(Ti).m⁻³, inférieure au dixième de la VLEP-8h. A noter que ces dispositifs peuvent induire une perte de charge importante et peuvent être contraignants en raison du poids plus important de la pompe de prélèvement.

Parmi les dispositifs de prélèvement individuel décrits plus haut et permettant une analyse chimique en différé (impacteurs, PENS et NRD), seul le Sioutas offre un débit compatible avec le débit nécessaire pour atteindre le dixième de la VLEP-8h. Or, ce dispositif utilise des supports de collecte d'un part différents de ceux pour lesquels les LQ ont été déterminées, et d'autre part qui n'ont pas fait l'objet d'une validation. La collecte des particules de taille nanométrique s'effectue sur le filtre terminal. S'agissant d'un étage de filtration, tout type de support pourrait être utilisé comme une membrane en EC ou PVC, sous réserve d'une validation et d'une attention particulière à la gestion des pertes de charge lors du prélèvement.

Les débits de prélèvement nécessaires pour atteindre 0,1 ou 0,5 *VLCT-15min ne sont pas compatibles avec les dispositifs de prélèvement de la fraction alvéolaire ni avec les préleveurs individuels mentionnés plus haut (impacteurs, PENS, NRD). La méthode est donc classée en catégorie 3 pour le contrôle technique de la VLCT-15min et le suivi des expositions court terme.

Aucun des dispositifs de prélèvement mis en œuvre dans les protocoles n'offre un débit suffisant pour atteindre le dixième de la VLEP-8h (supérieur à 6 L.min⁻¹). Parmi les dispositifs de prélèvement individuel (fraction alvéolaire, impacteurs, préleveurs dédiés

aux nanoparticules PENS et NRD), le FSP10, le GK 4.162 et le Sioutas présentent un débit suffisant. Le FSP10 et le GK 4.162 sont classés en catégorie 2 au regard de leur conformité à la fraction conventionnelle alvéolaire, mais ne disposent pas de données de validation directement obtenues avec ces dispositifs et une membrane PVC, notamment les incertitudes. Le support de collecte du Sioutas, n'a pas fait l'objet d'une validation pour l'analyse de TiO₂ nanométrique. Cependant, une membrane en PVC pourrait être utilisée comme filtre terminal, sous réserve d'une validation et d'une attention particulière à la gestion des pertes de charge lors du prélèvement. Cette méthode de mesure est donc classée en catégorie 3(*) pour le contrôle technique de la VLEP-8h.

A noter qu'aucun des protocoles recensés ne décrit l'analyse de Ti par spectrométrie de masse - couplage inductif (ICP-MS). Or, cette technique, plus sensible que l'ICP-AES, devrait permettre d'obtenir des LQ plus basses. Des données de validation pour l'analyse du titane par ICP-MS sur des échantillons d'air ont été recherchées dans la base de données SCOPUS le 10 janvier 2022, à l'aide de la requête suivante :

- (TITLE-ABS-KEY (titanium) AND TITLE-ABS-KEY (analysis) AND TITLE-ABS-KEY (icp AND ms) AND TITLE-ABS-KEY (air*)) = 74

Cette recherche a permis d'identifier 5 articles présentant des éléments de validation de la méthode d'analyse du titane par ICP-MS. La validation est réalisée à partir d'échantillons du National Institute of Standards and Technology (NIST), de type SRM1648/SRM1648a ou 2783 et les LD sont déterminées à partir de filtres blancs ou filtres dopés avec des solutions de Ti à 10 mg.L⁻¹. Les données disponibles sont des taux de recouvrement (70 à 112% selon les modalités de minéralisation), les biais, la fidélité et incertitudes élargies déterminées par rapport aux valeurs certifiées NIST. Il est à noter que ces données ne sont pas validées pour les domaines de concentration en Ti correspondant aux valeurs attendues pour la VLEP-8h et la VLCT-15min ((Kulkarni *et al.* 2003); (Pekney et Davidson 2005); (Kulkarni *et al.* 2007); (Celo *et al.* 2010); (Salcedo *et al.* 2014)). Les LD sont de l'ordre de 10 ng (de Ti) par filtre.

Ces données soulignent la sensibilité accrue de l'ICP-MS par rapport à l'ICP-AES. Les limites de quantification obtenues sont inférieures aux dixièmes de la VLEP-8h et de la VLCT-15min (en considérant respectivement un volume d'air prélevé de 960 L et 30 L).

Méthode 3 : Fluorescence X (XRF)

La méthode 3 consiste à effectuer un prélèvement sur un support filtre ou membrane. Le support après prélèvement est pesé puis minéralisé en milieu acide pour réaliser un dosage par XRF.

Cette méthode nécessite, pour obtenir des performances en adéquation avec celles mentionnées dans le protocole, un contrôle du taux de charge et de la granulométrie de l'échantillon collecté. Les performances peuvent également être altérées en cas d'échantillon hétérogène par nature ou hétérogène du fait de la nature du dispositif de prélèvement. Cette méthode étant non destructive, une vérification des concentrations obtenues par une méthode alternative (ICP-AES ou ICP-MS après digestion acide des échantillons) en cas de doute reste possible. Par ailleurs, le protocole ne fournit pas de données de validation pour le titane.

Les protocoles IFA 8765 et 8766 décrivent une méthode consistant à effectuer un prélèvement respectivement de la fraction alvéolaire (à l'aide d'un FSP, à 2 ou 10 L.min⁻¹) ou inhalable (à

l'aide d'un GSP à 3,5 ou 10 L.min⁻¹), puis une extraction à l'acétone et une analyse par fluorescence X en réflexion totale. Les seules données de validation disponibles sont les limites de quantification et un coefficient de variation associé à la fidélité.

Les limites de quantification, en considérant un prélèvement de 8 heures ou bien de 15 minutes, sont supérieures au dixième de la VLEP-8h et au dixième de la VLCT-15min. La méthode est donc classée en catégorie 3 pour le contrôle technique de la VLEP-8h, de la VLCT-15min et le suivi des expositions court terme.

3.3. Conclusions et recommandations du CES

Aucune méthode de mesure de TiO₂ nanométrique n'a été identifiée mais trois méthodes de mesure de particules non nanométriques de TiO₂ ont été recensées.

- Prélèvement actif – minéralisation acide, analyse par absorption atomique (AA)
- Prélèvement actif – minéralisation acide – analyse par spectrométrie d'émission atomique – plasma à couplage inductif (ICP-AES)
- Prélèvement actif – analyse par fluorescence X (XRF)

Ces méthodes permettent l'analyse de l'élément titane, ne sont pas spécifiques au dioxyde de titane et mettent en œuvre un prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire. Bien que les protocoles recensés ne préconisent pas tous de prélèvement de la fraction alvéolaire, les méthodes d'analyse ont été évaluées au regard des VLEP recommandées, ces données ayant été obtenues par dopage des membranes avec des solutions.

Les protocoles recensés ne présentent que très peu de données de validation. Les limites de quantification renseignées sont élevées par rapport aux valeurs limites recommandées par le CES VSR.

A noter que quelques dispositifs de prélèvement individuel permettent de prélever des particules de tailles se situant dans une gamme proche de l'échelle nanométrique, de déterminer la concentration massique de la fraction nanométrique de l'aérosol prélevé et de doser les différents éléments chimiques présents. Il s'agit de certains impacteurs (Marple (< 0,52µm), le Sioutas (< 0,25µm), le Mini MOUDI 135-8 (< 0,18 µm)) et de dispositifs développés spécifiquement pour les nanomatériaux (NRD et PENS). Aucune donnée de validation relative à l'analyse de TiO₂ nanométrique prélevé à l'aide de ces dispositifs n'a été identifiée.

La méthode 1 est classée en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h, de la VLCT-15min et le suivi des expositions court terme en raison d'une limite de quantification trop élevée et d'un débit de prélèvement nécessaire incompatible avec les dispositifs de prélèvement individuel, qu'il s'agisse de la fraction alvéolaire, d'impacteurs ou des préleveurs dédiés aux nanoparticules (NRD, PENS).

La méthode 2 est également classée en catégorie 3 pour le contrôle technique de la VLCT-15min et le suivi des expositions court terme pour les mêmes raisons. Elle est classée en

catégorie 3* pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h. En effet, parmi les dispositifs de prélèvement individuel de la fraction alvéolaire classés en catégorie 2 au regard de leur conformité à la fraction conventionnelle alvéolaire (Anses 2020a), seuls le FSP10 et le GK 4.162 peuvent être utilisés avec une membrane PVC (support présentant les limites de quantification les plus basses) et présentent un débit suffisant (respectivement 10 et 9 L.min⁻¹) qui devrait permettre d'atteindre le dixième de la VLEP-8h. Toutefois, aucune donnée de validation directement obtenue avec ces dispositifs et la membrane PVC n'est disponible, notamment les incertitudes. Par ailleurs, le Sioutas est un dispositif de prélèvement pouvant collecter des particules de taille inférieure à 250 nm sur un seul et même support (filtre terminal) qui pourrait être une membrane en EC ou PVC. Il offre un débit compatible avec le débit nécessaire pour atteindre le dixième de la VLEP-8h et pourrait être mis en œuvre sous réserve d'une validation et d'une attention particulière à la gestion des pertes de charge lors du prélèvement.

La méthode 3 nécessite, pour obtenir des performances en adéquation avec celles affichées, un contrôle du taux de charge et de la granulométrie de l'échantillon collecté. Par ailleurs, les limites de quantification associées sont supérieures aux dixièmes de la VLEP-8h et de la VLCT-15min. Elle est donc classée en catégorie 3 pour le contrôle technique de la VLEP-8h, de la VLCT-15min et le suivi des expositions court terme.

En conclusion, aucune méthode de mesure n'est recommandée pour le contrôle technique des VLEP recommandées pour le TiO₂ nanométrique.

Le CES recommande de développer et valider une méthode de mesure permettant de prélever la fraction alvéolaire et de doser le titane avec des limites de quantification égales aux dixièmes de la VLEP-8h et de la VLCT-15min. La méthode d'analyse par ICP/MS, généralement plus sensible pour l'analyse des métaux, pourrait être une méthode d'intérêt. Il convient d'utiliser des membranes PVC ou EC pour l'optimisation de l'analyse quantitative.

Pour documenter l'exposition professionnelle au TiO₂ sous forme de particules nanostructurées (incluant les agrégats et les agglomérats), le CES recommande de mettre en place une stratégie de mesure couplant :

- une mesure individuelle temps réel permettant d'objectiver le caractère nanométrique de l'aérosol à l'aide d'un compteur de particules avec
- un prélèvement de l'aérosol pour déterminer la teneur en titane. Ce prélèvement pourra être un prélèvement de la fraction inhalable, un prélèvement de la fraction alvéolaire, un prélèvement à l'aide d'un impacteur afin de renseigner la distribution granulométrique, ou bien un prélèvement réalisé à l'aide d'un des dispositifs de prélèvement développés pour prélever une fraction granulométrique proche de la fraction nanométrique (comme par exemple les préleveurs NRD et PENS).

Cette stratégie, contraignante car nécessitant de multiplier les dispositifs de prélèvement, permet, en l'absence de méthode de mesure validée, de documenter la présence de particules de taille nanométrique, de s'assurer de la distribution granulométrique de l'aérosol et de prendre en compte les agrégats et agglomérats.

4. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES « valeurs sanitaires de référence » présentées ci-dessus.

L'Agence, constatant l'absence de méthode de mesure validée pour un suivi sur les lieux de travail du respect des VLEP qu'elle a proposées pour le TiO₂ nanométrique, recommande le développement et la validation d'une telle méthode.

A l'attention des acteurs de terrain qui vont réaliser les mesures, elle souligne la nécessité, pour caractériser l'exposition au dioxyde de titane sous forme nanométrique, de mettre en œuvre une stratégie de mesure permettant de déterminer à la fois la quantité de dioxyde de titane et de caractériser la présence de particules de taille nanométrique et d'éventuels agrégats et agglomérats dans l'air.

Pr Benoît Vallet

MOTS-CLÉS

VLEP, valeurs limites, métrologie, méthode de mesure, milieu professionnel, air des lieux de travail, dioxyde de titane, TiO₂, nanoparticule,

OEL, limit values, metrology, measurement methods, occupational environment, workplaces air, titanium dioxide, TiO₂, nanoparticle.

CITATION SUGGÉRÉE

Anses. (2024). Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel - Evaluation des méthodes de mesure du dioxyde de titane sous forme nanométrique (TiO₂ NP, P25) - (CAS n°13463-67-7) (saisine 2021-MPEX-0047). Maisons-Alfort : Anses, 14 p.

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

**Evaluation des méthodes de mesure du dioxyde de titane sous
forme nanométrique (TiO₂ NP, P25)
(CAS n°13463-67-7)**

**Saisine 2021-MPEX-0047 - métrologie TiO₂-NP
Saisine liée n°2019-SA-0109 –VLEP TiO₂-NP**

**RAPPORT
d'expertise collective**

Nom du comité d'experts spécialisé « Valeurs sanitaires de référence »

Groupe de travail « Métrologie »

Mai 2024

Citation suggérée

Anses. (2024). Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel - Evaluation des méthodes de mesure du dioxyde de titane sous forme nanométrique (TiO₂ NP, P25) - (CAS n°13463-67-7) (saisine 2021-MPEX-0047). Maisons-Alfort : Anses, 61 p.

Mots clés

VLEP, valeurs limites, métrologie, méthode de mesure, milieu professionnel, air des lieux de travail, dioxyde de titane, TiO₂, nanoparticule,

OEL, limit values, metrology, measurement methods, occupational environment, workplaces air, titanium dioxide, TiO₂, nanoparticle.

Présentation des intervenants

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

GROUPE DE TRAVAIL

Président

M. Benoît OURY – Responsable d'études au laboratoire de chimie analytique organique de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) – Compétences : métrologie, hygiène industrielle, chimie organique

Vice-président

M. Olivier RAMALHO – Chef de projet multi-expositions au Centre Scientifique et Technique du Bâtiment (CSTB) et responsable métrologie à l'Observatoire de la Qualité de l'Air Intérieur (OQAI) – Compétences : qualité de l'air intérieur, métrologie, odeurs, chimie analytique

Membres

Mme Catherine HEDOUIN-LANGLET – Responsable du laboratoire de Toxicologie Industrielle (CRAMIF) – Compétences : qualité de l'air des lieux de travail, hygiène industrielle, prélèvements et analyse de l'air (démission le XX/XX/2023)

M. Horacio HERRERA – Retraité de l'Institut universitaire romand de santé au travail – Compétences : hygiène industrielle, surveillance des ambiances de travail (métrologie, chimie analytique)

Mme Virginie MATERA – Responsable d'études au laboratoire de chimie analytique inorganique de l'Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) – Compétences : qualité de l'air des lieux de travail, mise au point de méthodes de prélèvements et d'analyse, chimie inorganique

M. Fabien MERCIER : Ingénieur de recherche (Laboratoire d'étude et de recherche en environnement et santé (LERES). Compétences : chimie analytique, mise au point de méthodes de mesure, micropolluants organiques, matrices environnementales (eaux, air, poussières...) et biologiques (urine, sang, cheveu...).

Mme Caroline RIO – Responsable Laboratoire Interrégional de Chimie (LIC) – Compétences : qualité de l'air ambiant et de l'air intérieur, chimie physique, aérosol organique, métrologie.

Mme Dominique SAURAT – Pharmacien militaire (Ministère des armées, service de santé des armées) – Compétences : chimie analytique, prélèvements et analyse de l'air

Mme Sophie SOBANSKA – Chargée de recherche (Centre national de la recherche scientifique (CNRS)) – Compétences : biogéochimie, particules, physico chimie, pollution de l'air

M. Guénaël THIAULT – Chef de section (Laboratoire Central de la Préfecture de Police (LCPP)) – Compétences : qualité de l'air intérieur et de l'air des lieux de travail, métrologie, chimie

.....

RAPPORTEURS (S'IL Y A LIEU)

Mme Sophie SOBANSKA – Chargée de recherche (Centre national de la recherche scientifique (CNRS)) – Compétences : biogéochimie, particules, physico chimie, pollution de l'air

COMITÉ D'EXPERTS SPÉCIALISÉ

Les travaux, objets du présent rapport ont été suivis et adoptés par le CES suivant :

CES VSR – 17 mai 2024

Président

M. Fabrice MICHIELS – Médecin du travail / toxicologue au Service de prévention et santé au travail de Corrèze et de Dordogne (SPST 19-24) – Compétences : Médecine du travail, toxicologie

Vice-président

Mme Anne MAITRE – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (PU-PH) au Laboratoire de Toxicologie Professionnelle et Environnementale, CHU de Grenoble ; Responsable de l'équipe « Environnement et prédiction de la santé des populations », Laboratoire TIMC, Université Grenoble Alpes – Compétences : médecine ; toxicologie ; IBE ; métrologie des polluants ; hygiène industrielle – Démission en mars 2023

M. Jérôme THIREAU – PhD, Chargé de recherche au CNRS - Compétences : physiologie animale ; électrophysiologie ; biologie cellulaire ; cardiotoxicité – A compter d'avril 2023

Membres

M. Benoît ATGE – Médecin du Travail, Médecin Toxicologue, AHI33. – Compétences : Toxicologie, Médecine, Santé au Travail, biosurveillance, agents cytotoxiques, évaluation des expositions, contaminations surfaciques

M. Luc BELZUNCES – Directeur de Recherche et Directeur du Laboratoire de Toxicologie Environnementale à l'INRAE – Compétences : toxicologie générale ; neurotoxicologie, écotoxicologie ; chimie analytique ; évaluation des risques

Mme Michèle BISSON – Toxicologue Responsable d'étude à l'INERIS – Compétences : pharmacien toxicologue ; VTR ; évaluation des risques sanitaires

Mme Céline BOTINEAU – Ingénieur de prévention du risque chimique au CEA – Compétences : hygiène industrielle ; chimie ; évaluation des risques - Démission à compter du 22/11/2022

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

M. François CLINARD – Épidémiologiste à l'Agence Santé Publique France – Compétences : pharmacien toxicologue ; épidémiologie ; évaluation des risques sanitaires – Démission en mars 2023

Mme Fatiha EL-GHISSASSI – Scientifique, Programme des Monographies. Evidence Synthesis and Classification Branch. Centre International de Recherche sur le Cancer – Compétences : biochimie spécialiste en cancérogénèse et génotoxicité

M. Claude EMOND – Professeur associé – École de santé publique, Université de Montréal, Département de santé environnementale et santé au travail – Compétences : toxicologie ; modèle PBPK ; toxicocinétique ; nanotoxicologie ; perturbateurs endocriniens

M. Robert GARNIER – Médecin toxicologue, Paris – Compétences : toxicologie médicale ; santé au travail ; santé environnementale

Mme Perrine HOET – Professeur à l'Université Catholique de Louvain, IREC – Compétences : médecine du travail ; toxicologie professionnelle et environnementale – Démission en mars 2023

M. Kevin HOGEVEEN – Toxicologue, Anses – Fougères, Toxicologie des Contaminants – Compétences : toxicologie ; génotoxicité ; hépatotoxicité ; toxicologie *in vitro*

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

M. Jérôme LANGRAND – Praticien hospitalier, Chef de Service du centre antipoison de Paris, AP-HP Hôpital Fernand-Widal, Centre antipoison de Paris – Compétences : Toxicologie, médecine, toxicologie professionnelle, pathologies environnementales et professionnelles, toxines

M. Frédéric LIRUSSI – Professeur des Universités– Praticien Hospitalier (PU-PH) à l'UFR des Sciences de Santé & CHRU de Besançon - Compétences : toxicologie clinique ; toxicologie analytique ; immunité innée ; reprotoxicité – Démission en mars 2023

Mme Gladys MIREY – Directrice de recherche en toxicologie, Responsable de l'équipe Génotoxicité & Signalisation, INRAE UMR TOXALIM – Compétences : Toxicologie cellulaire, génotoxicité, mécanismes d'action, contaminants, modèles d'étude / méthodes alternatives, effets des mélanges

M. Luc MULTIGNER – Directeur de recherche, INSERM U1085 - IRSET – Compétences : épidémiologie ; perturbateurs endocriniens ; pathologies des fonctions et des organes de la reproduction

Mme Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU – Conseiller médical à l'INRS – Compétences : médecine du travail ; toxicologie médicale ; IBE

Mme Magalie OLIVA-LABADIE – Praticien hospitalier, Chef de Service, CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, Centre hospitalier universitaire, Centre Antipoison de Nouvelle Aquitaine – Compétences : Toxicologie, médecine, toxicologie environnementale, toxines

M. Benoît OURY – Retraité de l'INRS – Compétences : métrologie atmosphérique ; air des lieux de travail ; évaluation expositions professionnelles

M. Henri SCHROEDER – Maître de Conférence à la Faculté des Sciences et Technologies de l'Université de Lorraine – Département Neurosciences et Biologie Animale et unité INSERM U1256 Nutrition, Génétique et Exposition aux Risques environnementaux - Pharmacien neurobiologiste – Compétences : neurotoxicité ; polluants environnementaux ; comportement animal ; développement cérébral ; exposition périnatale

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

M. Antoine VILLA – Praticien hospitalier, médecin du travail, Hôpital de la Timone, Marseille – Compétences : Pathologies professionnelles, toxicologie, médecine, expologie - biosurveillance, fibres d'amiante, agents cytotoxiques

Mme Maeva WENDREMAIRE – Maître de conférences à l'Université de Bourgogne – Compétences : toxicologie

PARTICIPATION ANSES

Coordination scientifique

Mme Amandine PAILLAT – Adjoint à la chef d'unité d'évaluation des risques liés à l'air – Anses

Mme Diane LE BAYON – Coordinatrice d'expertises scientifiques – Anses

Contribution scientifique

Mme Amandine PAILLAT – Adjoint à la chef d'unité d'évaluation des risques liés à l'air – Anses

Secrétariat administratif

Mme Sophia SADDOKI – Anses

SOMMAIRE

Présentation des intervenants	3
Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions	8
Sigles et abréviations	21
Liste des tableaux	22
Liste des figures	23
1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise	24
1.1 Contexte	24
1.2 Objet de la saisine	25
1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre (Anses, CES, GT, rapporteur(s)) et organisation.....	26
1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts	28
2 Informations générales	29
2.1 Identification de la substance.....	29
2.2 Propriétés physico-chimiques	30
2.3 Réglementation	31
2.4 Utilisations et situations d'exposition professionnelle	31
2.5 Valeurs limites d'exposition professionnelle	32
2.5.1 VLEP françaises	32
2.5.2 VLEP recommandées par l'Anses	32
3 Méthodes de mesure du TiO₂ nanométrique dans l'air des lieux de travail et dans l'air intérieur	33
3.1 Préambule : Problématique du prélèvement des particules de taille nanométrique.....	33
3.2 Recensement des méthodes de mesure.....	36
3.3 Évaluation détaillée des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail.....	39
3.3.1 Évaluation de la conformité des dispositifs de prélèvement	40
3.3.2 Évaluation des méthodes d'analyse.....	40
3.4 Présentation des principales caractéristiques des méthodes de mesure dans l'air intérieur	46
4 Conclusions et recommandations	48
5 Bibliographie	50
Annexe 1 : Evaluation de l'exposition au TiO₂ nanométrique	56
Annexe 2 : Support technique - Présentation des données disponibles pour l'évaluation des méthodes de mesure	58
Annexe 3 : Consultation publique	60
Annexe 4 : Suivi des actualisations du rapport	61

Expertise collective : synthèse de l'argumentaire et conclusions

relatives à l'expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel portant sur l'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail pour le dioxyde de titane sous forme nanométrique (nTiO₂, P25) (CAS n°13463-67-7)

Ce document synthétise les travaux du comité d'experts spécialisé « Valeurs Sanitaires de Référence » (CES VSR) et du groupe de travail « Métrologie ».

Présentation de la question posée

En 2015, l'Anses a porté auprès de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) une proposition de classification de la cancérogénicité par inhalation du TiO₂ (comme cancérogène de catégorie 1B) dans le cadre du règlement européen (CLP) n°1272/2008 relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges dangereux. En 2017, le comité d'évaluation des risques (RAC) de l'ECHA a conclu que le TiO₂ sous toutes ses formes devrait être classé comme cancérogène suspecté pour l'Homme (cancérogène de catégorie 2) par inhalation.

L'Anses a ainsi été saisie par la DGS, la DGPR et la DGT le 4 juillet 2017 pour définir une VTR chronique par inhalation pour le dioxyde de titane sous forme nanométrique. Cette demande résulte selon les termes de la saisine de « l'analyse de la base de données R-Nano indiquant que de nombreux sites industriels en France utilisent du dioxyde de titane sous forme nanométrique. Ces manipulations peuvent être à l'origine d'exposition des travailleurs mais également d'exposition des populations via des émissions à l'extérieur des sites ». La saisine relève que « le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé le dioxyde de titane sous forme de particules respirables en cancérogène possible par inhalation ».

Un avis a été publié par l'Anses en avril 2019 définissant une VTR de 0,12 µg.m⁻³ applicable uniquement à la forme « Aeroxide TiO₂ P25 »¹ du TiO₂. Le niveau de confiance de cette VTR a été qualifié de « modéré ». Suite à cet avis, et conformément au protocole d'accord relatif aux valeurs limites d'exposition professionnelle et valeurs limites biologiques (VLEP et VLB) établi entre le ministère du travail et l'Anses, l'Anses a lancé les travaux pour l'élaboration de VLEP.

Par ailleurs, dans le cadre du règlement REACH, l'Anses instruit actuellement un dossier d'évaluation des dangers et des risques du TiO₂ pour la santé humaine et pour l'environnement. Dans le cadre de l'instruction de ce dossier, des données supplémentaires sur les dangers, les usages du TiO₂ ont été demandées aux industriels.

L'Anses a publié en décembre 2020 un avis et un rapport d'expertise concernant uniquement les effets sanitaires liés à une exposition au dioxyde de titane sous forme nanométrique (TiO₂-NP, P25) (CAS n°13463-67-7) et a recommandé les VLEP suivantes ((Anses 2020c)):

¹ La forme « Aeroxide TiO₂ P25 » est une forme de référence du dioxyde de titane nanoparticulaire caractérisée de façon complète et composée d'anatase (80%) et de rutile (20%) avec un diamètre des particules primaires de 21 nm et une aire de surface spécifique de 48,08 m².g⁻¹

- VLEP-8h de 0,8 µg.m⁻³
- VLCT-15min de 4 µg.m⁻³

Dans son avis de 2020, l'Anses a précisé qu'« en l'absence de fraction conventionnelle nanométrique, la fraction à considérer par défaut est la fraction alvéolaire ».

Par ailleurs, l'Anses a recommandé d'appliquer, par défaut, ces deux valeurs à toute forme de dioxyde de titane nanométrique, et pas uniquement au P25 pour laquelle ces valeurs ont pu être dérivées. En l'absence de données robustes permettant d'évaluer les paramètres déterminant la toxicité des différentes formes de dioxyde de titane nanométrique, cette recommandation vise, dans le cas présent, à limiter les expositions à toutes ces formes, sans toutefois pouvoir garantir de protéger de leurs éventuels effets sanitaires spécifiques.

Le présent document constitue une réponse à la partie relative à l'évaluation des méthodes de mesure du dioxyde de titane sous forme nanométrique au regard de ces recommandations et constitue un complément à la partie publiée en décembre 2020 recommandant des VLEP

Remarque sur le champ de la présente expertise :

Le TiO₂ présent sous forme de particules nanostructurées peut être présent dans l'air sous forme de particules primaires (ou nanoparticules, : c'est-à-dire des particules dont les 3 dimensions externes se situent à l'échelle nanométrique, c'est-à-dire dans la gamme de dimensions comprises approximativement entre 1 et 100 nanomètres), d'agrégats et d'agglomérats. Il peut être émis lors de la mise en œuvre de TiO₂ non nanométrique par certains procédés thermiques ou mécaniques et pas uniquement lors de la mise en œuvre de TiO₂ nanométrique manufacturé. Comme l'a montré une étude de l'INRS dans le secteur du BTP, la répartition en taille des particules nanostructurées de TiO₂ peut se faire sur l'ensemble des fractions conventionnelles (alvéolaire, thoracique et inhalable) (INRS 2019).

La présente expertise vise à évaluer les méthodes de mesure du TiO₂ nanométrique manufacturé au regard des VLEP recommandées. Compte tenu du fait que l'aérosol généré dans l'étude clé prise en compte pour l'élaboration de ces VLEP (Bermudez et al. 2004 dans Anses, 2020) était constitué d'agrégats de particules de TiO₂ nanométrique de diamètre médian aérodynamique de 1,29 à 1,44 µm, la fraction alvéolaire est la fraction à considérer pour l'évaluation des méthodes de mesure. Cependant le CES tient à indiquer que la collecte, uniquement des particules de taille nanométrique ou de la fraction alvéolaire peut conduire à une sous-estimation de l'exposition des travailleurs aux particules de dioxyde de titane nanostructurées puisque les agrégats et agglomérats peuvent atteindre plusieurs dizaines de micromètres.

Contexte scientifique

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

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

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

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

Le CES évalue également les méthodes de référence applicables pour la mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail.

Organisation de l'expertise

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Valeurs Sanitaires de Référence » (CES VSR) et au GT « Métrologie » l'instruction de cette saisine. Les travaux d'expertise ont été soumis régulièrement au CES tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport produit tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES.

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

Prévention des risques de conflits d'intérêts

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

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet : <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

Description de la méthode

Pour l'évaluation des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail, un rapport d'évaluation des méthodes de mesure a été élaboré par le GT « Métrologie » et soumis au CES VSR (mandat 2021-2023) qui l'a commenté et validé. Plusieurs agents de l'Anses ont également contribué à ces travaux.

Le rapport présente :

- la problématique posée par le prélèvement du TiO₂ nanométrique au regard des VLEP recommandées et l'absence de convention pour le prélèvement des particules de taille nanométrique ;

- les dispositifs de prélèvement existants permettant de prélever des particules de tailles se situant dans une gamme proche de l'échelle nanométrique ;
- les différents protocoles de mesure du dioxyde de titane de taille non nanométrique dans l'air des lieux de travail recensés et regroupés en fonction des méthodes d'analyse mises en œuvre. Les dispositifs de prélèvement mis en œuvre sont des dispositifs de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire, mais les données de validation analytiques correspondantes ayant été obtenues par dopage des membranes avec des solutions, les méthodes d'analyse ont été évaluées et classées au regard des exigences de performances indiquées notamment dans la norme NF EN 482 et des critères de décision détaillés dans le rapport décrivant la méthodologie d'évaluation des méthodes de mesure (Anses 2020b).

La liste des principales sources consultées est précisée dans le rapport méthodologique (Anses 2020b).

Le classement des méthodes est réalisé selon la manière suivante :

- catégorie 1A : méthodes validées (l'ensemble des critères de performance sont satisfaits) ;
- catégorie 1B : méthodes partiellement validées (les critères essentiels de performance sont satisfaits) ;
- catégorie 2 : méthodes indicatives (des critères essentiels de validation ne sont pas suffisamment explicités, ou bien la méthode nécessite des ajustements devant faire l'objet d'une validation) ;
- catégorie 3 : méthodes non recommandées car inadaptées (des critères essentiels de validation ne sont pas remplis) ;
- catégorie 3* : méthodes non recommandées car non évaluables (des critères essentiels de validation ne sont pas documentés).

NB : Pour la mesure d'aérosol ou de substance en phase mixte, un premier classement est établi au regard des critères de performance portant sur les méthodes de prélèvement. Un second classement est établi au regard des critères de performance portant sur les méthodes d'analyse. Le classement final de la méthode de mesure correspond au classement le plus défavorable des deux classements.

Une étude comparative et détaillée des méthodes classées en catégorie 1A, 1B et 2 est réalisée au regard des différentes données de validation et de la faisabilité technique, de manière à recommander la ou les méthodes les plus appropriées pour la mesure des concentrations aux fins de comparaison aux VLEP.

Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptés par le CES « Valeurs sanitaires de référence » pour mise en consultation publique le 09/12/2022. Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 15/02/2024 au 08/04/2024. Les personnes ou organismes ayant contribué à la consultation publique sont listés en annexe. Les commentaires reçus ont été examinés et discutés par le CES VSR qui a adopté cette version finalisée le 17/05/2024.

Résultat de l'expertise collective

1. Problématique du prélèvement

Il n'existe pas à l'heure actuelle de convention pour le prélèvement de particules de taille nanométrique (dimensions comprises approximativement entre 1 et 100 nanomètres), à l'instar des conventions pour les fractions inhalable, thoracique ou alvéolaire. Les concentrations en particules de taille nanométrique sont le plus couramment déterminées à l'aide de compteurs de particules. Ces dispositifs déterminent la concentration en nombre en temps réel en fonction de la taille des particules (diamètre de mobilité). Selon le dispositif, les plages de tailles de particules comptées varient et peuvent être supérieures à 100 nanomètres.

Or, les VLEP recommandées ne sont pas exprimées en nombre de particules mais en concentration massique. Il convient donc de s'orienter vers des techniques de mesure permettant d'effectuer une détermination de la concentration massique de l'aérosol.

Les données de concentration en nombre obtenues à l'aide de compteur de particules peuvent être converties en concentration massique, sous réserve de connaître la forme et la masse volumique des particules. A noter qu'avec ce type de préleveur, les échantillons ne peuvent pas faire l'objet d'une analyse en différé. Aussi, en présence de particules de taille nanométrique de natures différentes, ce type de dispositif ne permet pas de distinguer les différentes particules et ne peut pas être retenu pour le contrôle des VLEP du TiO₂ nanométrique.

Afin de caractériser au mieux l'exposition, l'échantillonnage doit être réalisé dans la zone de respiration du travailleur. C'est pourquoi les dispositifs de microbalances et impacteurs dévolus aux mesures à poste fixe, ne sont pas retenus dans le cadre de cette expertise.

Aucun préleveur individuel couramment utilisé en hygiène du travail ne permet de prélever des particules de taille uniquement inférieure à 100 nm. Certains impacteurs individuels permettent un prélèvement de particules dans la gamme submicrométrique avec une détermination massique. Il s'agit de dispositifs possédant plusieurs étages de collecte permettant le prélèvement des particules selon différents diamètres de coupure (diamètres aérodynamiques – Dp). Le débit de prélèvement, la nature des supports de collecte, le nombre d'étages et les diamètres de coupure sont variables selon les dispositifs. Parmi les impacteurs individuels les plus utilisés permettant de recueillir sur le filtre terminal une fraction de taille submicrométrique, peuvent être cités, sans exhaustivité, le Marple (< 0,52 µm), le Sioutas (< 0,25 µm), le Mini MOUDI 135-8 (<0,18 µm). Ces impacteurs permettent de déterminer la concentration massique de l'aérosol prélevé et de doser les différents éléments chimiques collectés.

Afin d'identifier d'autres dispositifs de prélèvement individuels permettant de prélever et d'analyser le TiO₂ nanométrique, une recherche bibliographique dans la base de données Scopus, a été réalisée le 18/02/2021 à l'aide des requêtes suivantes :

- TITLE-ABS-KEY ("titanium dioxide" AND nano* AND "occupational exposure") = 176
- (TITLE-ABS-KEY ("titanium dioxide" AND nano* AND air* AND analysis AND sampl*) = 280

Cette recherche a permis d'identifier deux dispositifs de prélèvement spécifiquement dédiés aux nanomatériaux : le Nanoparticle Respiratory Deposition (NRD) et le Personal Nanoparticle Sampler (PENS).

Le NRD est décrit dans l'étude de Cena *et al.* (Cena, Anthony et Peters 2011). Il s'agit d'un dispositif constitué d'un cyclone en aluminium prélevant la fraction alvéolaire de l'aérosol suivi d'un étage d'impaction puis d'un étage de diffusion. Le diamètre de coupure de l'impacteur est de 300 nm et le débit de prélèvement de 2,5 L.min⁻¹. Néanmoins, l'étude ne fournit pas de données de validation pour la collecte d'un aérosol de TiO₂ nanométrique. De plus, certains substrats de collecte utilisés dans ce dispositif peuvent avoir de fortes teneurs en titane (exemple : lit à maille de nylon), ce qui complique l'application de cet échantillonneur pour évaluer les expositions aux nanoparticules de dioxyde de titane. D'autres auteurs ont évalué différents substrats de collecte (lit granulaire, en mousse de polyuréthane, non tissé) ou testé le NRD avec un débit de prélèvement élevé (10 L.min⁻¹) ou l'ont étudié en comparaison d'un impacteur de type nanomoudi. Cependant, même s'il a été utilisé dans plusieurs études de terrain, aucune n'avait pour objectif d'évaluer les concentrations en TiO₂ nanométrique.

Le PENS est décrit et évalué dans l'étude de Tsai *et al.* (Tsai *et al.* 2012). Ce dispositif permet un prélèvement simultané de la fraction alvéolaire et de la fraction nanométrique (D50 = 100 nm). Les particules sont prélevées à l'aide d'un cyclone, puis passent au travers d'un impacteur à micro-orifices pour finalement être collectées sur un filtre en téflon. Dans cette étude, l'évaluation de l'effet de la charge en particules sur l'efficacité de collecte de l'impacteur a été réalisée à l'aide de TiO₂ nanométrique, mais aucun autre essai n'a été réalisé et aucune donnée de validation n'a été obtenue avec ce type d'aérosol.

D'autres échantillonneurs individuels sont aussi décrits dans la littérature, mais les études les mettant en œuvre ne portent pas sur le TiO₂ nanométrique (échantillonneur thermophorétique, mini-cyclone, capteur, filtre inertiel à maillage en couches, capteur capacitif).

2. Evaluation des méthodes de mesure du TiO₂ nanométrique dans l'air des lieux de travail

Aucune méthode de mesure (prélèvement + analyse) de TiO₂ nanométrique n'a pu être identifiée lors du recensement des protocoles. Par contre, trois méthodes de mesure de particules non nanométriques de TiO₂ du dioxyde de titane ont été recensées (Tableau 1).

Aucune de ces méthodes ne met en œuvre un prélèvement d'une fraction nanométrique. Pour chacune d'elles, le prélèvement d'air est réalisé à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire, sur un filtre en fibres de quartz ou une membrane en ester de cellulose (EC) ou en polychlorure de vinyle (PVC) puis la mise en solution du dioxyde de titane est réalisée à l'aide de différents mélanges d'acides.

Ces méthodes ne diffèrent donc essentiellement que par la technique analytique utilisée. Pour la suite, elles ont donc été discriminées selon ce critère. Ces techniques analytiques permettent de doser l'élément titane et les protocoles qui décrivent ces méthodes ne sont pas spécifiques au titane mais portent sur l'analyse des métaux et métalloïdes.

Bien que les protocoles recensés ne préconisent pas de prélèvement d'une fraction de taille nanométrique, ou ne spécifient pas toujours le dispositif de prélèvement de la fraction alvéolaire à utiliser, les méthodes d'analyse ont été évaluées au regard des VLEP recommandées. En effet, les données de validation issues des différents protocoles n'ayant pas été obtenues à l'aide de prélèvements effectués en atmosphère contrôlée, mais à l'aide de dopage des membranes avec des solutions, les données obtenues peuvent être transposées quel que soit le dispositif utilisé s'il met en œuvre le même type de membrane. La fraction alvéolaire étant la fraction granulométrique associée aux VLEP recommandées, les dispositifs de prélèvement de cette fraction ont fait l'objet d'une évaluation distincte des méthodes analytiques.

Les modes de minéralisation diffèrent dans les protocoles recensés, notamment en fonction du support utilisé et de l'aspect supposé réfractaire des particules. Ces différents modes de minéralisation peuvent influencer la performance des protocoles associés qui sont de fait implicitement évalués au regard du mode de minéralisation mis en œuvre.

Le Tableau 1 présente le classement des méthodes de mesure de la concentration des particules non nanométriques de TiO₂ (mesuré en titane (Ti)) dans l'air des lieux de travail recensées et les protocoles associés.

Tableau 1 : Recensement des méthodes de mesure de particules non nanométriques de dioxyde de titane (mesuré en Ti) dans l'air des lieux de travail

N°	Méthode				Protocoles
	Prélèvement	Préleveur et support	Minéralisation	Analyse	
1	Actif	CFC, cyclone ou impacteur filtre en fibres de quartz ou membrane EC ou PVC		Absorption atomique (AA) (absorption ou émission)	NF X43-275 (2002)
		CFC + accucap Filtre en fibres de quartz		AA atomisation électrothermique	INRS MétroPol M120
		CFC + accucap Filtre en fibres de quartz		AA atomisation flamme	INRS MétroPol M121
		CFC Membrane EC		AA	OSHA id 121
2	Actif	Préleveur conforme inhalable ou alvéolaire filtre ou membrane (nature non précisée)	Différents mélanges acides et modes de minéralisation (plaque chauffante, micro-ondes)	ICP-AES	NF ISO 15202-1, -2 et -3
		CFC + accucap Filtre en fibres de quartz			MétroPol M122
		CFC + accucap Membrane EC			MétroPol M125
		CFC + accucap Membrane EC			NIOSH 7306
		CFC Membrane EC			MétroPol M124
		CFC Membrane EC			NIOSH 7302
		CFC Membrane PVC			NIOSH 7300
		CFC Membrane PVC			NIOSH 7304
3	Actif	Préleveur conforme inhalable ou alvéolaire Membrane EC	-	XRF	HSE mdhs 91-2
		FSP2 (préleveur fraction alvéolaire) Membrane (nature non précisée)	Acétone	fluorescence X en réflexion totale (TXRF).	IFA 8765 (2008)
		GSP3,5 (préleveur fraction inhalable) Membrane (nature non précisée)			IFA 8766 (2008)

2.1. Évaluation de la conformité des dispositifs de prélèvement

L'évaluation des dispositifs de prélèvement au regard de leur conformité vis-à-vis de la fraction conventionnelle alvéolaire a été réalisée dans le cadre de l'expertise relative aux poussières sans effet spécifique (PSES) (Anses, 2020a). Parmi les dispositifs évalués en 2020, certains sont mis en œuvre dans les protocoles recensés pour la présente expertise. Leur classement vis-à-vis de leur conformité aux fractions conventionnelles est rappelé :

- FSP2 : classé en catégorie 2 au regard de sa conformité à la fraction alvéolaire.

L'expertise de l'Anses de 2020 identifie d'autres dispositifs de prélèvement de la fraction alvéolaire classés en catégorie 2 pouvant être utilisés avec des membranes PVC : cyclones (débit de prélèvement de 1,5 à 2 L.min⁻¹), cyclones haut débit (modèle GK 4.162 à 9 L.min⁻¹, FSP10 à 10L.min⁻¹)

Parmi les dispositifs de prélèvement mis en œuvre dans les protocoles recensés aucun ne permet le prélèvement d'une fraction de taille spécifiquement nanométrique.

2.2. Évaluation des méthodes d'analyse

Les protocoles décrivant les méthodes 1, 2 et 3 (Tableau 1) mettent en œuvre des dispositifs de prélèvement utilisant des membranes en PVC ou en EC.

Méthode 1 : Absorption Atomique (AA)

La méthode 1 consiste à effectuer un prélèvement par pompage sur un support filtre ou membrane. Le support, après prélèvement, est pesé puis minéralisé en milieu acide pour réaliser un dosage par AA.

Les protocoles identifiés ne fournissent aucune donnée de validation relative au titane, excepté le protocole OSHA ID 121 qui mentionne une limite de détection (LD) à 0,04 µg(Ti).mL⁻¹. La limite de quantification (LQ) estimée à partir de la LD est de 1 µg (Ti) sur le support. Pour que cette LQ soit égale au dixième de la VLEP-8h ou au dixième de la VLCT-15min, il serait nécessaire réaliser un prélèvement de 8 heures au débit de 43,4 L.min⁻¹ ou de 15 minutes au débit de 1833 L.min⁻¹.

Les débits de prélèvement nécessaires pour atteindre le dixième des VLEP-8h et VLCT-15min n'étant pas compatibles avec les dispositifs de prélèvement de la fraction alvéolaire ni avec les dispositifs de prélèvement individuel décrits plus haut (impacteurs, PENS et NRD), la méthode est classée en catégorie 3 pour le contrôle technique de la VLEP-8h, de la VLCT-15min et le suivi des expositions court terme.

Méthode 2 : Spectrométrie d'émission atomique – plasma à couplage inductif (ICP-AES)

La méthode 2 consiste à effectuer un prélèvement de particules par pompage sur filtre ou membrane, qui sont ensuite digérées par des solutions acides à chaud (chauffage par plaque chauffante ou micro-ondes), selon différents modes de minéralisation. Le dosage est réalisé par ICP-AES.

Les protocoles fournissent peu de données de validation concernant le titane. Tous les protocoles, excepté le protocole INRS MetroPol M124, mentionnent des LD et/ou des LQ pour le titane. Cependant le débit de prélèvement minimum nécessaire pour que ces LQ soient égales au dixième de la VLEP-8h avec un prélèvement de 8 heures est de 6 L.min⁻¹, et pour que ces LQ soient inférieures au dixième de la VLCT-15min, avec un prélèvement de 15 minutes, le débit doit être supérieur à 39 L.min⁻¹.

Les débits de prélèvements minimum nécessaires sont incompatibles avec les dispositifs de prélèvement individuel de la fraction alvéolaire mis en œuvre dans les protocoles recensés. Il existe d'autres dispositifs de prélèvement individuel de la fraction alvéolaire avec des débits compatibles évalués dans le cadre de l'expertise relative aux PSES (Anses 2020a) : il s'agit du CIP10-R pour la fraction alvéolaire, des impacteurs PPI8 ainsi que le FSP10 et le GK 4.162.

Toutefois, le CIP10 n'est pas adapté au prélèvement des granulométries les plus fines (Anses 2020a). De plus il utilise des mousses PU comme support de prélèvement et les limites de quantification rapportées dans les protocoles recensés ont été déterminées sur des supports différents et ne sont donc pas directement applicables. Il en est de même pour le PPI8. Le FSP10 et le GK 4.162 fonctionnent à un débit respectivement de 10 et 9 L.min⁻¹ et peuvent être utilisés avec des membranes PVC ou EC. Ils sont classés en catégorie 2 au regard de leur conformité à la fraction conventionnelle alvéolaire en raison d'une surestimation pour les particules de diamètre aérodynamique inférieur à 4 µm et d'une sous-estimation pour les particules de diamètre compris entre 4 et 10 µm (Anses 2020a). En considérant un prélèvement de 8 heures à l'aide d'un FSP10 ou d'un cyclone GK 4.162 et la LQ déterminée sur membrane PVC par le NIOSH (NIOSH 7300), alors il devrait être possible d'atteindre une LQ de 0,034 µg(Ti).m⁻³, inférieure au dixième de la VLEP-8h. A noter que ces dispositifs peuvent induire une perte de charge importante et peuvent être contraignants en raison du poids plus important de la pompe de prélèvement.

Parmi les dispositifs de prélèvement individuels décrits plus haut et permettant une analyse chimique en différé (impacteurs, PENS et NRD), seul le Sioutas offre un débit compatible avec le débit nécessaire pour atteindre le dixième de la VLEP-8h. Or, ce dispositif utilise des supports de collecte d'une part différents de ceux pour lesquels les LQ ont été déterminées, et d'autre part qui n'ont pas fait l'objet d'une validation. La collecte des particules de taille nanométrique s'effectue sur le filtre terminal. S'agissant d'un étage de filtration, tout type de support pourrait être utilisé comme une membrane en EC ou PVC, sous réserve d'une validation et d'une attention particulière à la gestion des pertes de charge lors du prélèvement.

Les débits de prélèvement nécessaires pour atteindre 0,1 ou 0,5 *VLCT-15min ne sont pas compatibles avec les dispositifs de prélèvement de la fraction alvéolaire ni avec les préleveurs individuels mentionnés plus haut (impacteurs, PENS, NRD). La méthode est donc classée en catégorie 3 pour le contrôle technique de la VLCT-15min et le suivi des expositions court terme.

Aucun des dispositifs de prélèvement mis en œuvre dans les protocoles n'offre un débit suffisant pour atteindre le dixième de la VLEP-8h (supérieur à 6 L.min⁻¹). Parmi les dispositifs de prélèvement individuel (fraction alvéolaire, impacteurs, préleveurs dédiés aux nanoparticules PENS et NRD), le FSP10, le GK 4.162 et le Sioutas présentent un débit suffisant. Le FSP10 et le GK 4.162 sont classés en catégorie 2 au regard de leur conformité à la fraction conventionnelle alvéolaire, mais ne disposent pas de données de validation directement obtenues avec ces dispositifs et une membrane PVC,

notamment les incertitudes. Le support de collecte du Sioutas, n'a pas fait l'objet d'une validation pour l'analyse de TiO₂ nanométrique. Cependant, une membrane en PVC pourrait être utilisée comme filtre terminal, sous réserve d'une validation et d'une attention particulière à la gestion des pertes de charge lors du prélèvement. Cette méthode de mesure est donc classée en catégorie 3(*) pour le contrôle technique de la VLEP-8h.

A noter qu'aucun des protocoles recensés ne décrit l'analyse de Ti par spectrométrie de masse - couplage inductif (ICP-MS). Or, cette technique, plus sensible que l'ICP-AES, devrait permettre d'obtenir des LQ plus basses. Des données de validation pour l'analyse du titane par ICP-MS sur des échantillons d'air ont été recherchées dans la base de données SCOPUS le 10 janvier 2022, à l'aide de la requête suivante :

- (TITLE-ABS-KEY (titanium) AND TITLE-ABS-KEY (analysis) AND TITLE-ABS-KEY (icp AND ms) AND TITLE-ABS-KEY (air*)) = 74

Cette recherche a permis d'identifier 5 articles présentant des éléments de validation de la méthode d'analyse du titane par ICP-MS. La validation est réalisée à partir d'échantillons du National Institute of Standards and Technology (NIST), de type SRM1648/SRM1648a ou 2783 et les LD sont déterminées à partir de filtres blancs ou filtres dopés avec des solutions de Ti à 10 mg.L⁻¹. Les données disponibles sont des taux de recouvrement (70 à 112% selon les modalités de minéralisation), les biais, la fidélité et incertitudes élargies déterminées par rapport aux valeurs certifiées NIST. Il est à noter que ces données ne sont pas validées pour les domaines de concentration en Ti correspondant aux valeurs attendues pour la VLEP-8h et la VLCT-15min ((Kulkarni *et al.* 2003); (Pekney et Davidson 2005); (Kulkarni *et al.* 2007); (Celo *et al.* 2010); (Salcedo *et al.* 2014)). Les LD sont de l'ordre de 10 ng (de Ti) par filtre.

Ces données soulignent la sensibilité accrue de l'ICP-MS par rapport à l'ICP-AES. Les limites de quantification obtenues sont inférieures aux dixièmes de la VLEP-8h et de la VLCT-15min (en considérant respectivement un volume d'air prélevé de 960 L et 30 L).

Méthode 3 : Fluorescence X (XRF)

La méthode 3 consiste à effectuer un prélèvement sur un support filtre ou membrane. Le support après prélèvement est pesé puis minéralisé en milieu acide pour réaliser un dosage par XRF.

Cette méthode nécessite, pour obtenir des performances en adéquation avec celles mentionnées dans le protocole, un contrôle du taux de charge et de la granulométrie de l'échantillon collecté. Les performances peuvent également être altérées en cas d'échantillon hétérogène par nature ou hétérogène du fait de la nature du dispositif de prélèvement. Cette méthode étant non destructive, une vérification des concentrations obtenues par une méthode alternative (ICP-AES ou ICP-MS après digestion acide des échantillons) en cas de doute reste possible. Par ailleurs, le protocole ne fournit pas de données de validation pour le Ti.

Les protocoles IFA 8765 et 8766 décrivent une méthode consistant à effectuer un prélèvement respectivement de la fraction alvéolaire (à l'aide d'un FSP, à 2 ou 10 L.min⁻¹) ou inhalable (à l'aide d'un GSP à 3,5 ou 10 L.min⁻¹), puis une extraction à l'acétone et une analyse par fluorescence X en réflexion totale. Les seules données de validation disponibles sont les limites de quantification et un coefficient de variation associé à la fidélité.

Les limites de quantification, en considérant un prélèvement de 8 heures ou bien de 15 minutes, sont supérieures au dixième de la VLEP-8h et au dixième de la VLCT-15min. La méthode est donc classée en catégorie 3 pour le contrôle technique de la VLEP-8h, de la VLCT-15min et le suivi des expositions court terme.

Conclusions de l'expertise collective

Aucune méthode de mesure de TiO₂ nanométrique n'a été identifiée mais trois méthodes de mesure de particules non nanométriques de TiO₂ ont été recensées.

- Prélèvement actif – minéralisation acide, analyse par absorption atomique (AA)
- Prélèvement actif – minéralisation acide – analyse par spectrométrie d'émission atomique – plasma à couplage inductif (ICP-AES)
- Prélèvement actif – analyse par fluorescence X (XRF)

Ces méthodes permettent l'analyse de l'élément titane, ne sont pas spécifiques au dioxyde de titane et mettent en œuvre un prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire. Bien que les protocoles recensés ne préconisent pas tous de prélèvement de la fraction alvéolaire, les méthodes d'analyse ont été évaluées au regard des VLEP recommandées, ces données ayant été obtenues par dopage des membranes avec des solutions.

Les protocoles recensés ne présentent que très peu de données de validation. Les limites de quantification renseignées sont élevées par rapport aux valeurs limites recommandées par le CES VSR.

A noter que quelques dispositifs de prélèvement individuel permettent de prélever des particules de tailles se situant dans une gamme proche de l'échelle nanométrique, de déterminer la concentration massique de la fraction nanométrique de l'aérosol prélevé et de doser les différents éléments chimiques présents. Il s'agit de certains impacteurs (Marple (< 0,52µm), le Sioutas (< 0,25µm), le Mini MOUDI 135-8 (< 0,18 µm)) et de dispositifs développés spécifiquement pour les nanomatériaux (NRD et PENS). Aucune donnée de validation relative à l'analyse de TiO₂ nanométrique prélevé à l'aide de ces dispositifs n'a été identifiée.

La méthode 1 est classée en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h, de la VLCT-15min et le suivi des expositions court terme en raison d'une limite de quantification trop élevée et d'un débit de prélèvement nécessaire incompatible avec les dispositifs de prélèvement individuel, qu'il s'agisse de la fraction alvéolaire, d'impacteurs ou des préleveurs dédiés aux nanoparticules (NRD, PENS).

La méthode 2 est également classée en catégorie 3 pour le contrôle technique de la VLCT-15min et le suivi des expositions court terme pour les mêmes raisons. Elle est classée en catégorie 3* pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h. En effet, parmi les dispositifs de prélèvement individuel de la fraction alvéolaire classés en catégorie 2 au regard de leur conformité à la fraction conventionnelle alvéolaire (Anses 2020a), seuls le FSP10 et le GK 4.162 peuvent être utilisés avec une membrane PVC (support présentant les limites de quantification les plus basses) et présentent un débit suffisant (respectivement 10 et 9 L.min⁻¹) qui devrait permettre d'atteindre le dixième de la VLEP-8h. Toutefois, aucune donnée de

validation directement obtenue avec ces dispositifs et la membrane PVC n'est disponible, notamment les incertitudes. Par ailleurs, le Sioutas est un dispositif de prélèvement pouvant collecter des particules de taille inférieure à 250 nm sur un seul et même support (filtre terminal) qui pourrait être une membrane en EC ou PVC. Il offre un débit compatible avec le débit nécessaire pour atteindre le dixième de la VLEP-8h et pourrait être mis en œuvre sous réserve d'une validation et d'une attention particulière à la gestion des pertes de charge lors du prélèvement.

La méthode 3 nécessite, pour obtenir des performances en adéquation avec celles affichées, un contrôle du taux de charge et de la granulométrie de l'échantillon collecté. Par ailleurs, les limites de quantification associées sont supérieures aux dixièmes de la VLEP-8h et de la VLCT-15min. Elle est donc classée en catégorie 3 pour le contrôle technique de la VLEP-8h, de la VLCT-15min et le suivi des expositions court terme.

En conclusion, aucune méthode de mesure n'est recommandée pour le contrôle technique des VLEP recommandées pour le TiO₂ nanométrique.

Le CES recommande de développer et valider une méthode de mesure permettant de prélever la fraction alvéolaire et de doser le titane avec des limites de quantification égales aux dixièmes de la VLEP-8h et de la VLCT-15min. La méthode d'analyse par ICP/MS, généralement plus sensible pour l'analyse des métaux, pourrait être une méthode d'intérêt. Il convient d'utiliser des membranes PVC ou EC pour l'optimisation de l'analyse quantitative.

Pour documenter l'exposition professionnelle au TiO₂ sous forme de particules nanostructurées (incluant les agrégats et les agglomérats), le CES recommande de mettre en place une stratégie de mesure couplant :

- une mesure individuelle temps réel permettant d'objectiver le caractère nanométrique de l'aérosol à l'aide d'un compteur de particules avec
- un prélèvement de l'aérosol pour déterminer la teneur en titane. Ce prélèvement pourra être un prélèvement de la fraction inhalable, un prélèvement de la fraction alvéolaire, un prélèvement à l'aide d'un impacteur afin de renseigner la distribution granulométrique, ou bien un prélèvement réalisé à l'aide d'un des dispositifs de prélèvement développés pour prélever une fraction granulométrique proche de la fraction nanométrique (comme par exemple les préleveurs NRD et PENS).

Cette stratégie, contraignante car nécessitant de multiplier les dispositifs de prélèvements, permet, en l'absence de méthode de mesure validée, de documenter la présence de particules de taille nanométrique, de s'assurer de la distribution granulométrique de l'aérosol et de prendre en compte les agrégats et agglomérats.

Sigles et abréviations

AFSSET	:	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
AFSSA	:	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
ANSES	:	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
CES	:	Comité d'experts spécialisé
CFC	:	Closed face cassette
CIRC	:	Centre international de recherche sur le cancer
CLP	:	Classification, Labelling, Packaging (règlement relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et mélanges dangereux)
DGPR	:	Direction générale de la prévention des risques
DGS	:	Direction générale de la santé.
DGT	:	Direction générale du travail
EC	:	Ester de cellulose
ECHA	:	European chemicals agency (Agence européenne des produits chimiques)
GT	:	Groupe de travail
HCSP	:	Haut conseil de la santé publique
ICP-AES	:	Inductively Coupled Plasma - Atomic Emission Spectrometry (Plasma à couplage inductif - Spectrométrie d'émission atomique).
ICP-MS	:	Inductively Coupled Plasma - Mass Spectrometry (Plasma à couplage inductif - Spectrométrie de masse).
IFA	:	Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung
INRS	:	Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
LD	:	Limite de détection
LQ	:	Limite de quantification
NIOSH	:	National Institute for Occupational Safety and Health
NIST	:	National Institute of Standards and Technology
NRD	:	Nanoparticle Respiratory Deposition
OSHA	:	Occupational Safety and Health Administration

Liste des tableaux

Tableau 1 : : Recensement des méthodes de mesure de particules non nanométriques de dioxyde de titane (mesuré en Ti) dans l'air des lieux de travail	15
Tableau 2 : Identification de la substance.....	29
Tableau 3 : Propriétés physico-chimiques	30
Tableau 4 : Classification	31
Tableau 5 : Exemple d'impacteurs individuels (non exhaustif).....	34
Tableau 6 : Recensement des méthodes de mesure des particules non nanométriques de TiO ₂ (mesuré en Ti) dans l'air des lieux de travail.....	38
Tableau 7 : Modes de minéralisation proposés pour les méthodes Absorption Atomique (AA) et ICP-AES.....	39
Tableau 8 : LQ et débits de prélèvements minimaux nécessaires pour que les LQ de la méthode 2 soit égales au dixième de la VLCT-15min ou égales au dixième de la VLEP-8h.42	
Tableau 9 : Synthèse des études présentent des données issues de développement de méthodes de mesure de TiO ₂ nanométrique dans l'air des lieux de travail	43
Tableau 10 : Limites de quantification pour l'analyse du titane et fidélité – protocoles IFA 9765 et IFA 9866.....	45
Tableau 11 : Limites de détection pour l'analyse du titane des méthodes décrites par l'EPA47	
Tableau 12 : Données disponibles - Méthode 1 – Absorption Atomique	58
Tableau 13 : Données disponibles – Méthode 2 – ICP-AES	58
Tableau 14 : Données disponibles - Méthode 3 – X-Ray Fluorescence (XRF)	59

Liste des figures

Figure 1 : Principe général (Anses 2020b).....	27
Figure 2 : Principe des différentes méthodes de mesure de la concentration en métaux décrites par l'EPA.....	46
Figure 3 : Profil de répartition granulométrique lors des opérations de pulvérisation sous pression (Source : (INRS 2019))	56

1 Contexte, objet et modalités de réalisation de l'expertise

1.1 Contexte

L'Agence nationale de sécurité sanitaire : alimentation-environnement-travail (Anses) élabore et recommande plusieurs types de valeurs de référence dans l'air fondées sur des critères exclusivement sanitaires, permettant de caractériser le lien entre une exposition aérienne à une substance chimique et l'occurrence d'un effet néfaste observé. Ces valeurs élaborées par le CES « Valeurs sanitaires de référence » peuvent ensuite être utilisées par les pouvoirs publics en vue de fixer des valeurs réglementaires :

- les valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) ;
- les valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI).

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

- une phase d'expertise scientifique indépendante confiée à l'Afsset dans le cadre du plan santé au travail 2005-2009 (PST), puis à l'Anses suite à la fusion de l'Afsset et de l'Afssa en 2010 ;
- une phase d'établissement d'un projet réglementaire de valeur limite contraignante ou indicative par le ministère chargé du travail ;
- une phase de concertation sociale lors de la présentation du projet réglementaire au sein du Conseil d'Orientation sur les Conditions de Travail (COCT). L'objectif de cette phase étant de discuter de l'effectivité des valeurs limites et de déterminer d'éventuels délais d'application, fonction de conditions de faisabilité technico-économique.

Le contrôle technique des VLEP est encadré par les dispositions du Code du travail (articles R. 4412-27 à R. 4412-31 pour les agents chimiques dangereux et articles R. 4412-76 à R. 4412-80 pour les agents chimiques classés cancérigènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction (CMR)). Ces dispositions sont complétées par l'arrêté du 15 décembre 2009 relatif aux contrôles techniques des valeurs limites d'exposition professionnelle sur les lieux de travail et aux conditions d'accréditation des organismes chargés des contrôles (publié au journal officiel du 17 décembre 2009).

Pour faire face à l'enjeu sanitaire que représente la qualité de l'air intérieur et apporter aux pouvoirs publics des éléments utiles à la gestion de ce risque, l'Anses s'est autosaisie en 2004 afin d'élaborer des valeurs guides de qualité d'air intérieur (VGAI) en France. Les VGAI proposées par l'Anses constituent le socle initial du processus institutionnel visant à fixer des valeurs réglementaires de surveillance de la qualité de l'air intérieur.

Afin d'appuyer les pouvoirs publics dans l'élaboration de valeurs opérationnelles permettant de mettre en place des actions d'amélioration de la qualité d'air intérieur, le ministère chargé de la santé sollicite usuellement le Haut conseil de la santé publique (HCSP) en vue de proposer, à partir des VGAI de l'Anses, des valeurs repères d'aide à la gestion dans l'air des espaces clos, ainsi qu'un calendrier pour leur déploiement. Le HCSP tient compte, dans ses propositions, de considérations pratiques, réglementaires, juridiques, économiques et sociologiques. Enfin, conformément à la loi du 1er août 2008 relative à la responsabilité environnementale, les VGAI réglementaires sont établies par le ministère chargé de l'écologie, inscrites dans le code de l'environnement et sont associées à des mesures de gestion. La

surveillance de la qualité de l'air intérieur s'est mise en place progressivement notamment dans les établissements accueillant des enfants². Les moyens d'aération devront être évalués et la mesure du formaldéhyde, du benzène et du dioxyde de carbone sera réalisée dans certains établissements recevant du public avec des dispositions particulières de prévention de la qualité de l'air³. Les mesures de polluants seront en particulier mises en regard des valeurs-guides pour l'air intérieur et de valeurs déclenchant des investigations complémentaires.

Les travaux d'expertise de l'Anses concernant les VGAI et les VLEP comprennent également une évaluation des méthodes de mesures disponibles pour la comparaison des niveaux d'exposition sur le lieu de travail et dans l'air intérieur avec les valeurs recommandées par l'Anses ou dans des directives européennes.

1.2 Objet de la saisine

En 2015, l'Anses a porté auprès de l'Agence européenne des produits chimiques (ECHA) une proposition de classification de la cancérogénicité par inhalation du TiO₂ (cancérogène de catégorie 1B) dans le cadre du règlement européen (CLP) n° 1272/2008 relatif à la classification, l'étiquetage et l'emballage des substances et des mélanges dangereux. En 2017, le comité d'évaluation des risques (RAC) de l'ECHA a conclu que le TiO₂ sous toutes ses formes devrait être classé comme cancérogène suspecté pour l'Homme (catégorie 2) par inhalation.

L'Anses a ainsi été saisie par la DGS, la DGPR et la DGT le 4 juillet 2017 pour définir une VTR chronique par inhalation pour le dioxyde de titane sous forme nanométrique. Cette demande résulte selon les termes de la saisine de « l'analyse de la base de données R-Nano indiquant que de nombreux sites industriels en France utilisent du dioxyde de titane sous forme nanométrique. Ces manipulations peuvent être à l'origine d'exposition des travailleurs mais également d'exposition des populations via des émissions à l'extérieur des sites ». La saisine relève que « le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé le dioxyde de titane sous forme de particules respirables en cancérogène possible par inhalation ».

Un avis a été publié par l'Anses en avril 2019 définissant une VTR de 0,12 µg.m⁻³ applicable uniquement à la forme « Aeroxide TiO₂ P25 »⁴ du TiO₂. Le niveau de confiance de cette VTR a été qualifié de « modéré ». Suite à cet avis, et conformément au protocole d'accord relatif aux valeurs limites d'exposition professionnelle et valeurs limites biologiques (VLEP et VLB) établi entre le ministère du travail et l'Anses, l'Anses a lancé les travaux pour l'élaboration de VLEP.

L'Anses a publié en décembre 2020 un avis et un rapport d'expertise concernant uniquement les effets sanitaires lié à une exposition atmosphérique au dioxyde de titane sous forme nanométrique (TiO₂ -NP, P25) (CAS n°13463-67-7) et a émis les recommandations suivantes :

« Pour la forme P25 du dioxyde de titane sous forme nanométrique, une valeur limite d'exposition professionnelle sur huit heures (VLEP-8h) de 0,80 µg.m⁻³ et une valeur limite court terme (VLCT-15min) pragmatique de 4 µg.m⁻³ ».

² Comme prévu par le décret 2011-1728 du 2 décembre 2011

³ Décret n°2012-14 du 5 janvier 2012 et décret 2015-1000 du 17 août 2015

⁴ Aeroxide TiO₂ P25 : Anatase (80%) et rutile (20%); Taille de particules primaires : 21 nm; Aire de surface spécifique : 48.08 m²/g

En l'absence de fraction conventionnelle nanométrique, la fraction à considérer par défaut pour ces valeurs est la fraction alvéolaire.

A ce jour, compte tenu des données disponibles, l'Anses ne recommande ni l'attribution d'une mention « peau » ni d'une mention « bruit » pour cette substance.

Par ailleurs, et malgré les limites évoquées dans cet avis, l'Anses recommande d'appliquer, par défaut, ces deux valeurs à toute forme de dioxyde de titane nanométrique, et pas uniquement au P25 pour laquelle ces valeurs ont pu être dérivées. En l'absence de données robustes permettant d'évaluer les paramètres déterminant la toxicité des différentes formes de dioxyde de titane nanométrique, cette recommandation vise, dans le cas présent, à limiter les expositions à toutes ces formes, sans toutefois pouvoir garantir de protéger de leurs éventuels effets sanitaires spécifiques. »

Le présent rapport constitue une réponse à la partie relative à l'évaluation des méthodes de mesures du dioxyde de titane sous forme nanométrique au regard de ces recommandations et constitue un complément à la partie publiée en décembre 2020.

Remarque sur le champ de la présente expertise :

Le TiO₂ présent sous forme de particules nanostructurées peut être présent dans l'air sous forme de particules primaires (ou nanoparticules : c'est-à-dire des particules dont les 3 dimensions externes se situent à l'échelle nanométrique, c'est-à-dire dans la gamme de dimensions comprises approximativement entre 1 et 100 nanomètres), d'agrégats et d'agglomérats. Il peut être émis lors de la mise en œuvre de TiO₂ non nanométrique par certains procédés thermiques ou mécaniques et pas uniquement lors de la mise en œuvre de TiO₂ manufacturé. Comme l'a montré une étude de l'INRS dans le secteur du BTP, la répartition en taille des particules nanostructurées de TiO₂ peut se faire sur l'ensemble des fractions conventionnelles (alvéolaire, thoracique et inhalable) (INRS 2019).

La présente expertise vise à évaluer les méthodes de mesure du TiO₂ nanométrique manufacturé au regard des VLEP recommandées. Compte tenu du fait que l'aérosol généré dans l'étude clé prise en compte pour l'élaboration de ces VLEP (Bermudez et al. 2004 dans Anses, 2020) était constitué d'agrégats de particules de TiO₂ nanométrique de diamètre médian aérodynamique de 1,29 à 1,44 µm, la fraction alvéolaire est la fraction à considérer pour l'évaluation des méthodes de mesure. Cependant le CES tient à indiquer que la collecte, uniquement des particules de taille nanométrique ou de la fraction alvéolaire peut conduire à une sous-estimation de l'exposition des salariés aux particules de dioxyde de titane nanostructurées puisque les agrégats et agglomérats peuvent atteindre plusieurs dizaines de micromètres.

1.3 Modalités de traitement : moyens mis en œuvre (Anses, CES, GT, rapporteur(s)) et organisation

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) l'instruction de cette saisine. L'Agence a également mandaté le groupe de travail « Métrologie » pour cette instruction.

Les travaux d'expertise du groupe de travail ont été soumis régulièrement au CES VSR tant sur les aspects méthodologiques que scientifiques. Le rapport produit par le groupe de travail tient compte des observations et éléments complémentaires transmis par les membres du CES VSR.

Ce rapport présente les différents protocoles de mesure de la substance concernée dans l'air des lieux de travail recensés et regroupés en fonction des méthodes mises en œuvre. Ces dernières ont ensuite été évaluées et classées au regard des exigences de performances indiquées notamment dans la norme NF EN 482 : « Atmosphère des lieux de travail – Exigences générales concernant les performances des modes opératoires de mesurage des 19 agents chimiques » et des critères de décision détaillés dans le rapport méthodologie (Anses 2020b) selon le principe général rappelé sur la figure suivante.

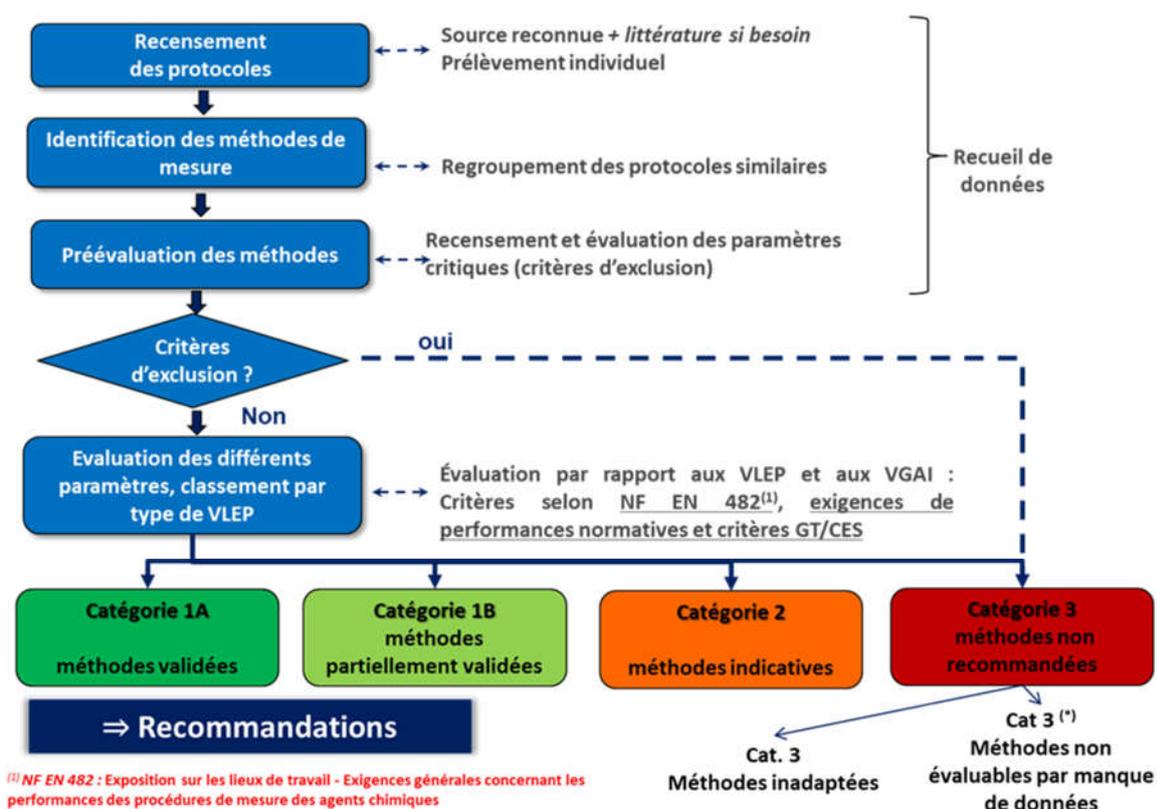


Figure 1 : Principe général (Anses 2020b)

La liste des principales sources consultées est précisée dans le rapport méthodologie (Anses 2020b).

Le classement de ces méthodes est réalisé de la manière suivante :

- catégorie 1A : méthodes validées (l'ensemble des critères de performance sont satisfaits) ;
- catégorie 1B : méthodes partiellement validées (les critères essentiels de performance sont satisfaits) ;
- catégorie 2 : méthodes indicatives (des critères essentiels de validation ne sont pas suffisamment explicités, ou bien la méthode nécessite des ajustements devant faire l'objet d'une validation) ;

- catégorie 3 : méthodes non recommandées car inadaptées (des critères essentiels de validation ne sont pas remplis) ;
- catégorie 3* : méthodes non recommandées car non évaluables (des critères essentiels de validation ne sont pas documentés).

NB : Pour la mesure d'aérosol ou de substance en phase mixte, un premier classement est établi au regard des critères de performance portant sur les méthodes de prélèvement. Un second classement est établi au regard des critères de performance portant sur les méthodes d'analyse. Le classement final de la méthode de mesure correspond au classement le plus défavorable des deux classements.

Une étude comparative et détaillée des méthodes classées en catégorie 1A, 1B et 2 est réalisée au regard des différentes données de validation et de la faisabilité technique, de manière à recommander la ou les méthodes les plus appropriées pour la mesure des concentrations aux fins de comparaison aux VLEP.

Pour complément d'information, les méthodes de mesure pour l'air intérieur sont également recensées et leurs principales caractéristiques présentées, mais ces méthodes n'ont pas fait l'objet d'une évaluation.

Ces travaux sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires.

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

1.4 Prévention des risques de conflits d'intérêts

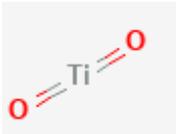
L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

2 Informations générales

2.1 Identification de la substance

Tableau 2 : Identification de la substance

Nom	Dioxyde de titane
Synonymes	En anglais : titanium dioxide
N° CAS	13463-67-7 (toutes formes) 1317-70-0 (Anatase) 1317-80-2 (Rutile) 12188-41-9 (Brookite)
N°CE (EINECS ou ELINCS)	236-675-5
Formule brute	TiO ₂
Formule développée	

Il existe trois principaux polymorphes naturels du dioxyde de titane : le rutile, l'anatase et la brookite, les plus couramment étudiés et utilisés étant le rutile et l'anatase (Anses 2020c).

Le P25 est une forme de référence du TiO₂-NP caractérisée de façon complète par l'OCDE (sous le nom de NM105). Il s'agit d'un mélange 80 % / 20 % anatase/rutile avec une taille primaire d'environ 20-25 nm.

LeTiO₂-NP peut exister sous différentes formes telles que les nanosphères ou des nanotubes ((Lin *et al.* 2014), (Mamaghani, Haghghat et Lee 2020), (Roy, Berger et Schmuki 2011))

Le TiO₂ existe sous forme micro et nanométrique. Le présent rapport fait spécifiquement référence au TiO₂ sous forme nanométrique (appelé TiO₂-NP dans le présent rapport). La Commission européenne définissait en 2011 un « nanomatériau » comme « 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. » Elle précisait également que tout matériau relevait de la définition précédente « dès lors qu'il présente une surface spécifique en volume supérieure à 60 m²/cm³ ».

Dans des cas spécifiques, lorsque cela se justifie pour des raisons tenant à la protection de l'environnement, à la santé publique, à la sécurité ou à la compétitivité, le seuil de 50 % fixé pour la répartition numérique par taille peut être remplacé par un seuil compris entre 1 % et 50 %. » (Commission Européenne 2011).

Cette définition a été révisée en 2022 : Il s'agit d'un « matériau naturel, formé accidentellement ou manufacturé, constitué de particules solides qui sont présentes soit individuellement soit en tant que particules constitutives identifiables dans des agrégats ou des agglomérats, 50 %

au moins de ces particules, dans la répartition numérique par taille, répondant au moins à l'une des conditions suivantes:

- (a) une ou plusieurs dimensions externes de la particule se situent dans la fourchette de 1 nm à 100 nm;
- (b) la particule présente une forme allongée, telle que celle d'un bâtonnet, d'une fibre ou d'un tube, deux dimensions externes étant inférieures à 1 nm et l'autre dimension supérieure à 100 nm;
- (c) la particule présente une forme de plaque, une dimension externe étant inférieure à 1 nm et les autres dimensions supérieures à 100 nm.

Pour déterminer la répartition numérique par taille des particules, il n'est pas nécessaire de prendre en considération les particules ayant au moins deux dimensions externes orthogonales supérieures à 100 nm.

Un matériau présentant une surface spécifique en volume inférieure à 6 m².cm⁻³ n'est toutefois pas considéré comme un nanomatériau. » (Commission Européenne 2022).

Selon le fascicule de documentation FD ISO/TR27628 (AFNOR 2007) :

- les nanoparticules désignent les particules d'aérosols ayant des diamètres inférieurs à 100 nm
- Les particules nanostructurées désignent des particules de diamètre > 100 nm qui présentent une structure à l'échelle nanométrique (agglomération/agrégation)

Les nanoaérosols correspondent à l'ensemble nanoparticules et particules nanostructurées.

2.2 Propriétés physico-chimiques

Tableau 3 : Propriétés physico-chimiques

Forme physique à T°C ambiante	solide, cristalline, blanche et inodore.
Poids moléculaire (g.mol ⁻¹)	79,866
Point d'ébullition (°C)	à partir de 2 500 °C
Point de fusion (°C)	Rutile : 1 830 - 1 855 °C (avec décomposition à 1 860°C) Anatase : Se transforme en rutile à partir de 915 °C Brookite : Se transforme en rutile à partir de 750 °C
Densité relative (eau=1)	Rutile : 4,13 - 4,24 Anatase : 3,8 - 3,9 Brookite : 4,13
Solubilité (g.L ⁻¹)	Insoluble dans l'eau, dans l'éthanol et autres solvants organiques
<i>(sources : (INRS 2022))</i>	

2.3 Réglementation

Classification et étiquetage : Règlement (CE) 1272/2008 dit règlement CLP :

Selon la classification et l'étiquetage harmonisés (ATP14) approuvés par l'Union européenne, le TiO₂ (sous forme de poudre contenant 1 % ou plus de particules de diamètre aérodynamique ≤ 10 µm) est classé cancérigène suspecté pour l'Homme (catégorie 2) par inhalation.

Tableau 4 : Classification

ATP du CLP	Classes et catégorie de dangers	Mentions de danger	Mention d'avertissement	Pictogramme
ATP14	Cancérogénicité, catégorie 2	H351 : Susceptible de provoquer le cancer	Attention	
(Source : https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/100661 , consulté le 01/07/2022)				

Règlement (CE) n°1907/2006 dit Règlement REACH :

Cette substance est enregistrée dans le cadre du règlement REACH et est fabriquée et/ou importée dans l'Espace économique européen, à raison de ≥ 1 000 000 tonnes par an.

(source : <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.033.327>, consulté le 01/07/2022)

2.4 Utilisations et situations d'exposition professionnelle

Le dioxyde de titane, utilisé sous forme de poudre micrométrique depuis le début des années 1920 pour ses propriétés opacifiante et blanchissante, est également employé, depuis le début des années 1990, sous forme de poudre nanométrique, notamment pour ses capacités d'absorption des rayons ultraviolets.

Le dioxyde de titane ultra-fin a de nombreuses applications, notamment dans l'industrie cosmétique, l'architecture, l'industrie agroalimentaire et l'épuration d'air :

- Fabrication de produits cosmétiques, notamment de produits de protection solaire, en tant que filtre ultraviolet ;
- Fabrication de ciments et de verres, en raison de ses propriétés photocatalytiques qui permettent de décomposer une large variété de matières organiques, inorganiques et de micro-organismes. Ces ciments et verres acquièrent ainsi des propriétés autonettoyantes et antipollution (intéressantes pour la maintenance et la durabilité des bâtiments) ;
- Fabrication de médias photocatalytiques pour épurateurs d'air destinés à améliorer la qualité de l'air ;
- Enrobage et glaçage de produits alimentaires (confiseries...).

(source : (INRS 2022))

Les deux formes anatase et rutile sont utilisées comme pigment blanc. Le TiO₂ rutile est le pigment blanc le plus couramment utilisé en raison de son indice de réfraction élevé et de son absorption relativement faible de la lumière. Le TiO₂ anatase est utilisé pour des applications spécialisées (par exemple, dans les papiers et les fibres). Le TiO₂ n'absorbe pas la lumière visible mais il absorbe fortement les rayons ultraviolets (UV). Le TiO₂ est un semi-conducteur de type P et agit comme un photocatalyseur sous irradiation de lumière UV, ($\lambda < 400$ nm) dont l'énergie est supérieure à son énergie de bande interdite (i.e. ~ 3 eV pour les formes Anatase et Rutile) ((Tanabe et Ozaki 2016); (Li *et al.* 2015)). L'irradiation de TiO₂ par le rayonnement UV forme des radicaux oxydants permettant l'oxydation des matières organiques. Cette propriété est utilisée dans l'industrie (verres auto-nettoyants, abattement des impuretés) (Poisson 2015).

Les nanoparticules de TiO₂ (rutile ou anatase) commerciales sont préparées avec une taille de particule moyenne comprise entre 200 et 300 nm (Wicks 1993).

2.5 Valeurs limites d'exposition professionnelle

2.5.1 VLEP françaises

Le dioxyde de titane (non nanométrique) dispose d'une VLEP indicative établie par la circulaire du 13 mai 1987 :

- VLEP-8h = 10 mg.m⁻³

2.5.2 VLEP recommandées par l'Anses

L'Anses a recommandé pour la forme P25 du dioxyde de titane sous forme nanométrique dans son expertise de 2020, les VLEP suivantes (Anses 2020c) :

- VLEP 8h = 0,8 µg.m⁻³ en TiO₂
- VLCT-15 min = 4 µg.m⁻³ en TiO₂

Dans son avis, l'Anses a précisé qu'« en l'absence de fraction conventionnelle nanométrique, la fraction à considérer par défaut pour ces VLEP est la fraction alvéolaire ».

Par ailleurs, et malgré les limites évoquées dans son avis de 2020, l'Anses recommande d'appliquer, par défaut, ces deux valeurs à toute forme de dioxyde de titane nanométrique, et pas uniquement au P25 pour laquelle ces valeurs ont pu être dérivées. En l'absence de données robustes permettant d'évaluer les paramètres déterminant la toxicité des différentes formes de dioxyde de titane nanométrique, cette recommandation vise, dans le cas présent, à limiter les expositions à toutes ces formes, sans toutefois pouvoir garantir de protéger de leurs éventuels effets sanitaires spécifiques.

3 Méthodes de mesure du TiO₂ nanométrique dans l'air des lieux de travail et dans l'air intérieur

3.1 Préambule : Problématique du prélèvement des particules de taille nanométrique

Il n'existe pas à l'heure actuelle de convention pour le prélèvement de particules de taille nanométrique (dimensions comprises approximativement entre 1 et 100 nanomètres), à l'instar des conventions pour les fractions inhalable, thoracique ou alvéolaire. Les concentrations en particules de taille nanométrique sont le plus couramment déterminées à l'aide de compteurs de particules. Ces dispositifs déterminent la concentration en nombre en temps réel en fonction de la taille des particules (diamètre de mobilité). Selon le dispositif, les plages de tailles de particules comptées varient et peuvent être supérieures à 100 nanomètres.

Trois métriques d'exposition sont généralement exprimées en ce qui concerne les nanomatériaux : concentration en masse, concentration en nombre ou concentration en surface (FD ISO/TR27628 (AFNOR 2007)).

Étant donné que les VLEP recommandées pour le TiO₂ nanométrique sont exprimées en masse, il convient de s'orienter vers des techniques de mesure permettant d'effectuer une détermination de la concentration massique de l'aérosol.

Les techniques de comptage de particules ou bien de mesure de surface permettent de déterminer des concentrations en nombre ou en surface qu'il est ensuite possible, sous réserve de connaître la forme, la charge et la masse volumique des particules, de convertir en concentration massique. Toutefois, le prélèvement à l'aide de ces échantillonneurs n'est pas spécifique et les échantillons ne peuvent pas faire l'objet d'une analyse en différé. Aussi en présence de particules de taille nanométrique de nature différente, ces méthodes ne permettent pas de distinguer les différentes particules et ne peuvent pas être retenues pour le contrôle des VLEP du TiO₂ nanométrique.

Afin de caractériser au mieux l'exposition, l'échantillonnage doit être réalisé dans la zone de respiration du travailleur. C'est pourquoi les dispositifs de microbalances (Tapered Element Oscillating Microbalances –TEOM) et impacteurs (DLPI/DLPI+, ELPI/ELPI+, nanomoudi, Andersen, etc.), dévolus aux mesures à poste fixe, ne sont pas retenus dans le cadre de cette expertise.

Aucun préleveur individuel couramment utilisé en hygiène du travail ne permet de prélever des particules de taille uniquement inférieure à 100 nm. Mais certains permettent un prélèvement de particules dans la gamme submicrométrique avec une détermination massique.

Leurs principales caractéristiques sont rappelées ci-dessous :

- Compteurs de particules : il s'agit d'appareils qui déterminent la concentration en nombre, en temps réel, en fonction de la taille des particules (diamètre de mobilité) (par exemple DiscMini). Sous réserve de connaître la forme et la masse volumique des

particules, il est possible de convertir ces données en concentration massique. Les échantillons ne peuvent pas faire l'objet d'une analyse en différé ;

- Impacteurs individuels : ce sont des dispositifs possédant plusieurs étages de collecte permettant le prélèvement des particules selon différents diamètres de coupure (diamètres aérodynamique – Dp). Le débit de prélèvement, les supports, le nombre d'étages et les diamètres de coupures sont variables selon les dispositifs. Les supports nécessitent généralement d'être graissés afin de conserver le diamètre de coupure de chaque étage. Les filtres terminaux permettent de recueillir une fraction submicrométrique, le diamètre de coupure étant dépendant du dispositif.

Ci-dessous quelques exemples (non exhaustifs) d'impacteurs individuels les plus utilisés :

Tableau 5 : Exemple d'impacteurs individuels (non exhaustif)

Modèle	Nombre d'étages	Diamètres de coupures	Nature du support (dernier plateau)	remarques
Sioutas	4+1*	> 2,5 µm, 1,0 à 2,5 µm, 0,50 à 1,0 µm, 0,25 à 0,50 µm et ≤ 0,25 µm.	25 mm pour les 4 étages et 37 pour le filtre terminal	Débit : 9 L.min ⁻¹
Marple	8+1*	Modèle à 8 étages : 21,3 / 14,8 / 9,8 / 6,0 / 3,5 / 1,55 / 0,93 et 0,52 µm.	Mylar pour les étages, diamètre 34mm pour le filtre terminal	Débit : 2 L.min ⁻¹ La gamme de débit possible couvre 0,5 à 5 L.min ⁻¹ , mais plus le débit est faible plus le diamètre de coupure se décale vers des valeurs élevées (à 0,5 L.min ⁻¹ le diamètre de coupure est compris entre 1 et environ 45µm alors qu'il est compris entre environ 0,3 et 15 µm pour 5 L.min ⁻¹) (Tisch Environmental 2003)
Mini MOUDI	6+1* ou 8+1*	Modèle à 6 étages : 10 / 5,6 / 3,2 / 1,8 / 1,0 et 0,56 µm Modèle à 8 étages : 10 / 5,6 / 3,2 / 1,8 / 1,0 / 0,56 / 0,32 et 0,18 µm	37 mm	Débit 2 L.min ⁻¹ Il existe un modèle à 10 étages avec des diamètres de coupure plus proches de la gamme de taille nanométrique (10 / 5,6 / 3,2 / 1,8 / 1,0 / 0,56 / 0,32 et 0,18 / 0,10 et 0,056 µm) mais qui est réservé aux mesures à poste fixe en raison de la pompe non transportable nécessaire pour effectuer les prélèvements.

* étages de collecte + 1 filtre backup

Echantillonneurs de nanoparticules :

Afin d'identifier d'autres dispositifs de prélèvement individuels permettant de prélever et d'analyser le TiO₂ nanométrique, une recherche dans la littérature a été réalisée via la base

de données Scopus, à l'aide des requêtes suivantes retenues après tests (date de la dernière recherche : 18/02/2021) :

- TITLE-ABS-KEY ("titanium dioxide" AND nano* AND "occupational exposure") = 176
- (TITLE-ABS-KEY ("titanium dioxide" AND nano* AND air* AND analysis AND sampl*) = 280

Un premier tri sur titre et abstract a permis d'identifier 5 études dont l'objectif était le développement ou la validation d'une méthode de mesure du TiO₂ nano dans l'air et 23 études de mesures d'expositions professionnelles au TiO₂ nano (Cf. annexe). Ces études ont permis d'identifier deux dispositifs spécifiquement dédiés au prélèvement des nanomatériaux : le Nanoparticle Respiratory Deposition (NRD) et le personal nanoparticle sampler (PENS.) Des requêtes complémentaires réalisées via scopus ont été lancées pour documenter ces dispositifs de prélèvements :

- (TITLE-ABS-KEY (nanoparticle OR "ultrafine particle") AND TITLE-ABS-KEY ("personal sampl*")) = 52
- (TITLE-ABS-KEY (nanoparticle OR "ultrafine particle") AND TITLE-ABS-KEY ("Nanoparticle Respiratory Deposition") AND TITLE-ABS-KEY (sampler)) = 11

Parmi les 60 résultats de ces deux requêtes (sans les doublons), 12 articles concernent le NRD et 3 le PENS.

Le NRD est décrit par Cena *et al.* (Cena, Anthony et Peters 2011). Ce dispositif est constitué d'un cyclone en aluminium permettant de prélever la fraction alvéolaire de l'aérosol suivi d'un étage d'impaction puis d'un étage de diffusion. Le diamètre de coupure de l'impacteur est de 300 nm (sigma = 1,53). Le débit de prélèvement est de 2,5 L.min⁻¹. L'étage de diffusion est constitué d'un support en nylon.

Le tamis pour l'étape de diffusion permet de collecter les particules avec une efficacité similaire à celle du dépôt des particules inférieures à 300 nm dans les voies respiratoires. Il est à noter que les conventions alvéolaire et inhalable ont été définies en lien avec l'efficacité de pénétration des particules dans les voies respiratoires et non en lien avec leur dépôt (Anses, 2022 à paraître). Par conséquent, Cena *et al.* ont défini un nouveau critère pour fournir une efficacité de collecte cible, par taille de particule, pour cet échantillonneur. Les essais d'évaluation de cet échantillonneur ont été réalisés en chambre, l'aérosol d'essai étant un aérosol polydispersé de chlorure de sodium. L'étude de Cena *et al.* ne fournit pas de données de validation avec un aérosol de TiO₂ nano. La forte teneur en titane de certains substrats de collecte notamment à maille de nylon du dispositif original complique l'application de l'échantillonneur NRD pour évaluer les expositions aux nanoparticules de dioxyde de titane (Vosburgh *et al.* 2017).

D'autres auteurs se sont intéressés à cet échantillonneur et ont évalué différents substrats de collecte : Lit granulaire (Park *et al.* 2015), Mousse PU (Mines *et al.* 2016), Non tissé (Vosburgh *et al.* 2017), ou bien ont testé un débit de prélèvement élevé (10 L.min⁻¹) (Szabo McCollom *et al.* 2019) ou encore effectué une comparaison avec un impacteur nanomoudi (Stebounova *et al.* 2018).

Le NDR a été utilisé dans plusieurs études terrain, mais aucune n'avait pour objectif d'évaluer les concentrations en TiO₂ nano (fumées de soudage (Cena *et al.* 2014; Cena *et al.* 2015), impression 3D (Du Preez *et al.* 2018), métaux et autres fractions inhalable et alvéolaire (Keyter, Van Der Merwe et Franken 2019).

Le Personal Nanoparticle Sampler (PENS) est décrit et évalué par Tsai *et al.* (Tsai *et al.* 2012). Cet échantillonneur permet d'effectuer un prélèvement simultané de la fraction alvéolaire à l'aide d'un cyclone (D50 = 4 µm) et de la fraction nanométrique (D50 = 100 nm). Les particules sont prélevées à l'aide du cyclone, puis passent au travers d'un impacteur à micro-orifices pour finalement être collectées sur un filtre en téflon. Tsai *et al.* ont évalué ce dispositif avec différents aérosols :

- Pertes sur les parois internes : particules liquides d'acide oléique monodispersées (Diamètre 16 à 185 nm)
- Calibration du cyclone : particules solides d'Al₂O₃ polydispersées (500 nm à 4 µm)
- Calibration de l'impacteur micro-orifices : particules monodispersées d'acide oléique liquide et de NaCl solide (16 à 560 nm) et particules solides d'Al₂O₃ (500 nm à 4 µm).
- Effet de la charge en particules solides sur l'efficacité de collecte de l'impacteur micro-orifice, détermination du décalage du diamètre de coupure et de la capacité de charge maximale en particules solides : TiO₂ nano (aérodisp 25, Degussa) et Al₂O₃ (500 nm à 4 µm).
- Essais comparatifs avec le Moudi.

Même si l'évaluation de l'effet de la charge en particule sur l'efficacité de collecte de l'impacteur micro-orifice a été réalisée à l'aide de TiO₂ nano, aucun autre essai ou donnée de validation n'a été obtenu avec ce type d'aérosol.

Ce dispositif a été mis en œuvre sur le terrain, lors d'opération d'usinage de métaux (Young *et al.* 2013).

D'autres échantillonneurs individuels sont également décrits dans la littérature mais les études les mettant en œuvre ne portent pas sur le TiO₂ nanométrique :

- Échantillonneur thermophorétique (Azong-Wara *et al.* 2009; Azong-Wara *et al.* 2013; Leith *et al.* 2014)
- Mini-cyclone (Hsiao, Chen et Son 2009)
- Capteur (« *resonant cantilever sensor* ») (Merzsch *et al.* 2013)
- Filtre inertiel à maillage en couches (Furuuchi *et al.* 2010; Thongyen *et al.* 2015)
- Capteur capacitif (Back *et al.* 2020)

3.2 Recensement des méthodes de mesure

Aucune méthode de mesure (prélèvement + analyse) de TiO₂ nanométrique n'a pu être identifiée lors du recensement des protocoles. Par contre, trois méthodes de mesure de particules non nanométriques de TiO₂ ont été recensées (Tableau 6).

Aucune de ces méthodes ne met en œuvre un prélèvement d'une fraction nanométrique. Pour chacune, le prélèvement d'air est réalisé à l'aide d'un dispositif de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire, sur un filtre en fibres de quartz ou une membrane EC ou PVC. Selon les protocoles recensés, le dispositif de prélèvement de la fraction mis en œuvre n'est pas toujours précisé. **Bien que les protocoles recensés ne préconisent pas de prélèvement d'une fraction de taille nanométrique, ou ne spécifient pas toujours le dispositif de prélèvement de la fraction alvéolaire à utiliser, les méthodes d'analyse ont été évaluées au regard des VLEP recommandées.** En effet, les données de validation issues des

différents protocoles n'ayant pas été obtenues à l'aide de prélèvements effectués en atmosphère contrôlée, mais à l'aide de dopage des membranes avec des solutions, les données obtenues peuvent être transposées quel que soit le dispositif utilisé s'il met en œuvre le même type de membrane.

La mise en solution du dioxyde de titane est réalisée par une minéralisation acide à l'aide de différents mélanges d'acides possibles. Ces méthodes ne diffèrent donc essentiellement que par la technique analytique utilisée. C'est pourquoi les méthodes sont, pour la suite de ce rapport, discriminées selon la technique d'analyse préconisée. Ces techniques analytiques permettent de doser l'élément titane.

Le Tableau 6 présente les méthodes et protocoles recensés pour la mesure de la concentration en particules non nanométriques de TiO₂ (mesuré en Ti) dans l'air des lieux de travail.

Plusieurs normes décrivant des méthodes de mesure de nanoparticules, mais non spécifiques au dioxyde de titane ont également été recensées :

- NF EN 17058 - Novembre 2018 : Exposition sur les lieux de travail - Évaluation de l'exposition par inhalation aux nano-objets et à leurs agrégats et agglomérats
- NF EN 16897 - Juin 2017 : Exposition sur les lieux de travail - Caractérisation des aérosols ultrafins/nanoaérosols - Détermination de la concentration en nombre à l'aide de compteurs de particules à condensation
- NF EN 16966 - Novembre 2018 : Exposition sur les lieux de travail - Mesurage de l'exposition par inhalation de nano-objets et de leurs agrégats et agglomérats - Métriques à utiliser telles que concentration en nombre, concentration en surface et concentration en masse
- FD ISO/TR 27628 - Février 2007 : Air des lieux de travail - Particules ultrafines, nanoparticules et aérosols nanostructurés - Caractérisation et évaluation de l'exposition par inhalation
- NF EN ISO 28439 - Juin 2011 : Air des lieux de travail - Caractérisation des aérosols ultrafins/nanoaérosols - Détermination de la distribution granulométrique et de la concentration en nombre à l'aide de systèmes d'analyse différentielle de mobilité électrique
- Ces normes n'apportent aucune donnée de validation quant à l'analyse du titane ou du dioxyde de titane. Elles apportent des informations sur les différentes manières de prélever les particules ultra-fines et les NOAA.

Tableau 6 : Recensement des méthodes de mesure des particules non nanométriques de TiO₂ (mesuré en Ti) dans l'air des lieux de travail

N°	Méthode				Protocoles	
	Prélèvement	Préleveur et support	Minéralisation	Analyse		
1	Actif	CFC, cyclone ou impacteur Filtre en fibre de quartz ou membrane EC ou PVC	Différents mélanges acides et modes de minéralisation (plaque chauffante, micro-ondes) ⁵	Absorption atomique (AA) (absorption ou émission)	NF X43-275 (2002)	
		CFC + accucap Filtre en fibres de quartz		AA atomisation électrothermique	INRS MétroPol M120	
		CFC + accucap Filtre en fibres de quartz		AA atomisation flamme	INRS MétroPol M121	
		CFC Membrane EC		AA	OSHA id 121	
2	Actif	Préleveur conforme inhalable ou alvéolaire filtre ou membrane (nature non précisée)		Différents mélanges acides et modes de minéralisation (plaque chauffante, micro-ondes) ⁵	ICP-AES	NF ISO 15202-1 , -2 et -3
		CFC + accucap Filtre en fibres de quartz				INRS MétroPol M122
		CFC + accucap Membrane EC				INRS MétroPol M125
		CFC + accucap Membrane EC				NIOSH 7306
		CFC Membrane EC				INRS MétroPol M124
		CFC Membrane EC				NIOSH 7302
		CFC Membrane PVC	NIOSH 7300			
		CFC Membrane PVC	NIOSH 7304			
3	Actif	Préleveur conforme inhalable ou alvéolaire Membrane EC	-	XRF	HSE mdhs 91-2	
		FSP2 (préleveur fraction alvéolaire) Membrane (nature non précisée)	Acétone	fluorescence X en réflexion totale (TXRF).	IFA 8765 (2008)	
		GSP3,5 (préleveur fraction inhalable) Membrane (nature non précisée)			IFA 8766 (2008)	

- **Remarques concernant les modes de minéralisation :**

- Différents modes de minéralisation sont proposés dans les protocoles/méthodes recensés. Ces modes de digestion sont notamment fonction du support utilisé et de l'aspect supposé réfractaire des particules collectées. Le détail des modes de digestion proposés dans les différents protocoles est présenté dans le Tableau 7 et en annexe de ce document.

⁵ Voir en annexe pour le détail

- Les performances des différents protocoles sont établies au regard de ces modes de digestion, modes qui peuvent dans la plupart des cas, influencer les performances associées. C'est pourquoi l'évaluation des différentes méthodes sera implicitement liée aux modes de digestion proposés dans le protocole associé.

Tableau 7 : Modes de minéralisation proposés pour les méthodes Absorption Atomique (AA) et ICP-AES

AA (méthode 1)	ICP-AES (méthode 2)
HNO ₃ +HF ultrasons – 60°C / Vol final 20-40 ml (INRS MétroPol M120 et M121)	HNO ₃ + HClO ₄ / plaque chauffante / Vol final 25 ml (NIOSH 7300)
HNO ₃ , H ₂ SO ₄ / plaque chauffante / reprise eau + KI / vol final 25 ml (OSHA id 121)	HNO ₃ / micro onde / Vol final 25 ml (NIOSH 7302)
	HNO ₃ / micro onde / Vol final 50 ml (NIOSH 7304)
	NIOSH 7306 ≈ 7300, ou 7302
	HNO ₃ +HF ultrasons – 60°C / Vol final 20-40 ml (INRS MétroPol M122)
	HClO ₄ / HNO ₃ + HCl + HF – ultrasons 60°C – vol final 20 ml (INRS MétroPol M124 et M125)
	ISO 15202 :
	HNO ₃ +HCl plaque
	HF+HNO ₃ Ultrasons
	H ₂ SO ₄ +H ₂ O ₂ plaque chauffante
	HClO ₄ +HNO ₃ plaque chauffante (-> non conseillé)
	HNO ₃ ± HF micro-ondes

Remarque : Une référence mentionne la possibilité de minéraliser l'échantillon à l'aide de HF. Ce mode de minéralisation conduit à la formation de TiF₄ volatil conduisant à une perte de Ti :
 $\text{TiO}_2 + 4\text{HF} \rightarrow \text{TiF}_4 + 2\text{H}_2\text{O}$ (Krystek *et al.* 2011)

3.3 Évaluation détaillée des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail

Exigences : Compte tenu des VLEP proposées, les méthodes doivent être validées sur les intervalles de concentrations suivants :

- 0,1*-2*VLEP-8h : 0,08 à 1,6 µg(TiO₂).m⁻³ (pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h)
- 0,1*-2*VLCT-15min : 0,4 à 8 µg(TiO₂).m⁻³ (pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min)
- 0,5 à 2*VLCT-15min : 2 à 8 µg(TiO₂).m⁻³ (pour le suivi des expositions court-terme)

Comme les techniques d'analyse permettent de doser l'élément titane, ces domaines de concentration peuvent également être exprimés en µg (Ti).m⁻³ :

- 0,1*-2*VLEP-8h : 0,048 - 0,96 µg(Ti).m⁻³ (pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h)
- 0,1*-2*VLCT-15min : 0,24 à 4,8 µg(Ti).m⁻³ (pour le contrôle technique réglementaire de la VLCT-15min)

- 0,5 à 2*VLCT-15min : 1,2 à 4,8 µg(Ti).m⁻³ (pour le suivi des expositions court-terme)

3.3.1 Évaluation de la conformité des dispositifs de prélèvement

L'évaluation des dispositifs de prélèvement au regard de leur conformité vis-à-vis de la fraction conventionnelle alvéolaire a été réalisée dans le cadre de l'expertise relative aux poussières sans effet spécifique (PSES) (Anses, 2020a). Parmi les dispositifs évalués en 2020, certains sont mis en œuvre dans les protocoles recensés pour la présente expertise. Leur classement vis-à-vis de leur conformité aux fractions conventionnelles est rappelé :

- FSP2 : classé en catégorie 2 au regard de sa conformité à la fraction alvéolaire.

L'expertise de l'Anses de 2020 identifie d'autres dispositifs de prélèvement de la fraction alvéolaire classés en catégorie 2 pouvant être utilisés avec des membranes PVC : cyclones (débit de prélèvement de 1,5 à 2 L.min⁻¹), cyclones haut débit (modèle GK 4.162 à 9 L.min⁻¹, FSP10 à 10L.min⁻¹)

Parmi les dispositifs de prélèvement mis en œuvre dans les protocoles recensés aucun ne permet le prélèvement d'une fraction de taille nanométrique.

3.3.2 Évaluation des méthodes d'analyse

Les protocoles décrivant les méthodes 1, 2 et 3 mettent en œuvre des dispositifs de prélèvement utilisant des membranes PVC ou EC. Les données de validation issues des différents protocoles n'ayant pas été obtenues à l'aide de prélèvement effectués en atmosphère contrôlée, mais à l'aide de dopage des membranes avec des solutions, les données obtenues peuvent être transposées quel que soit le dispositif utilisé s'il met en œuvre le même type de membrane.

3.3.2.1 Méthode 1 : Absorption Atomique (AA)

La méthode 1 est décrite par 3 protocoles (INRS MétroPol M-120, M-121 et OSHA id121) et une norme NF X43-275 (2002). Cette méthode consiste à effectuer un prélèvement par pompage sur un support filtre ou membrane. Le support après prélèvement est pesé puis minéralisé en milieu acide pour réaliser un dosage par Absorption Atomique.

Les protocoles ne sont pas spécifiques au titane mais décrivent l'analyse des métaux et métalloïdes. Ils ne fournissent aucune donnée de validation relative au titane. Seul le protocole OSHA ID 121 fournit une limite de détection à 0,04 µg(Ti).mL⁻¹.

La limite de quantification estimée à partir de cette limite de détection est de 1 µg de Ti sur le support.

Pour que la limite de quantification soit égale au dixième de la VLEP-8h, il faudrait prélever 20,83 m³ d'air sur 8h, ce qui nécessiterait un dispositif de prélèvement avec un débit de 43,4 L.min⁻¹.

Pour que la limite de quantification soit égale au dixième de la VLCT-15min, il faudrait prélever 27,5 m³ d'air sur 15min, ce qui nécessiterait un dispositif de prélèvement avec un débit de 1833 L.min⁻¹.

Les débits de prélèvement nécessaires pour atteindre le dixième des VLEP-8h et VLCT-15min n'étant pas compatibles avec les dispositifs de prélèvement de la fraction alvéolaire ni avec les dispositifs de prélèvement individuel décrits plus haut (impacteurs, PENS et NRD), la méthode est classée en catégorie 3 pour le contrôle technique de la VLEP-8h, de la VLCT-15min et le suivi des expositions court terme.

3.3.2.2 Méthode 2 : ICP-AES

La méthode 2 est décrite par 1 norme (NF ISO 15202-1, -2 et -3) et 7 protocoles (MétroPol M122, MétroPol M125, MétroPol M124, NIOSH 7306, NIOSH 7302, NIOSH 7300, NIOSH 7304).

La méthode n'est pas spécifique au titane mais décrit l'analyse des métaux et métalloïdes. Les particules sont prélevées sur des filtres puis digérées par des solutions acides à chaud (chauffage par plaque chauffante ou micro-ondes) (voir Tableau 7). Les protocoles fournissent peu de données de validation concernant le titane. Les taux de recouvrement déterminés par le NIOSH 7300 sur membrane PVC sont de 92,4 à 101% (pour 0,78 à 3,18 µg de Ti). Le protocole ne mentionne pas de données d'incertitudes analytiques.

Tous les protocoles sauf MétroPol M124 donnent des limites de détection et/ou de quantification pour le titane (voir Tableau 8).

Les débits de prélèvements minimum nécessaires pour que la limite de quantification soit égale au dixième de la VLCT-15min, avec un prélèvement de 15 min, sont de 39 à 222 L.min⁻¹ selon le protocole et pour atteindre le dixième de la VLEP-8h avec un prélèvement de 8h sont de 6 à 35 L.min⁻¹ selon le protocole (Cf. Tableau 8 Tableau 8).

Les débits de prélèvements minimum nécessaires sont incompatibles avec les dispositifs de prélèvements individuels de la fraction alvéolaire mis en œuvre dans les protocoles recensés. Il existe d'autres dispositifs de prélèvement individuels de la fraction alvéolaire avec des débits compatibles évalués dans le cadre de l'expertise relative aux PSES (Anses 2020a) : il s'agit du CIP10-R pour la fraction alvéolaire, des impacteurs PPI8 ainsi que le FSP10 et le GK 4.162.

Toutefois, le CIP10 n'est pas adapté au prélèvement des granulométries les plus fines (Anses 2020a). De plus il utilise des mousses PU comme support de prélèvement et les limites de quantification rapportées dans les protocoles recensés ont été déterminées sur des supports différents et ne sont donc pas directement applicables. Il en est de même pour le PPI8. Le FSP10 et le GK 4.162 fonctionnent à un débit de 10 et 9 L.min⁻¹ et peuvent être utilisés avec des membranes PVC ou EC. Ils sont classés en catégorie 2 au regard de leur conformité à la fraction conventionnelle alvéolaire en raison d'une surestimation pour les particules de diamètre aérodynamique inférieur à 4 µm et d'une sous-estimation pour les particules de diamètre entre 4 et 10 µm (Anses 2020a). En considérant un prélèvement de 8h à l'aide d'un FSP10 ou d'un cyclone GK 4.162 et la LQ déterminée sur membrane PVC par le NIOSH (NIOSH 7300), alors il devrait être possible d'atteindre une LQ de 0,034 µg(Ti).m⁻³, inférieure au dixième de la VLEP-8h. A noter que ces dispositifs peuvent induire une perte de charge importante et peuvent être contraignants en raison du poids plus important de la pompe de prélèvement.

Parmi les dispositifs de prélèvement individuels décrits plus haut et permettant une analyse chimique en différé (impacteurs, PENS et NRD), seul le Sioutas offre un débit compatible avec le débit nécessaire pour atteindre le dixième de la VLEP-8h. Or ce dispositif utilise des supports de collecte différents de ceux pour lesquels les LQ ont été déterminées, et n'ayant pas fait l'objet d'une validation. La collecte des particules de taille nanométrique s'effectue sur le filtre terminal. S'agissant d'un étage de filtration, tout type de support pourrait être utilisé comme une membrane en EC ou PVC, sous réserve d'une validation et d'une attention particulière à la gestion des pertes de charge lors du prélèvement.

Tableau 8 : LQ et débits de prélèvements minimaux nécessaires pour que les LQ de la méthode 2 soit égales au dixième de la VLCT-15min ou égales au dixième de la VLEP-8h

Protocoles	Nature des membranes	LD (µg(Ti)/filtre)	LQ (µg(Ti)/filtre)	Débit minimal pour LQ = 0,1 * VLEP-8h avec un prélèvement de 8 h (L.min ⁻¹)	Débit minimal pour LQ = 0,1 * VLCT-15min avec un prélèvement de 15 min (L.min ⁻¹)
NIOSH 7300	PVC ou EC	0,05	<i>0,165</i>	7,17	45,8
NIOSH 7302	EC	0,2	<i>0,66</i>	28,6	183
NIOSH 7304	PVC				
NIOSH 7306	Capsule soudée : Dôme et membrane en EC	0,042	<i>0,14</i>	6,07	39
MétroPol M125	Capsule soudée : Dôme en PVC et membrane en EC	0,8	<i>2,64</i>	115	733
MétroPol M122	fibres de quartz	0,9	3	130	833
MétroPol M124	EC	NR	NR	ND	ND

NR : Non renseigné, ND : non déterminé.
En italique : valeur de LQ estimée à partir de l LD (LQ = 3,3*LD).

Des données complémentaires de validation ont été recherchées dans la littérature scientifique à partir d'une recherche effectuée dans la base de données Scopus le 9 février 2021, à l'aide des requêtes suivantes :

- (TITLE-ABS-KEY (titanium dioxide) AND TITLE-ABS-KEY (nano*) AND TITLE-ABS-KEY (occupational exposure)) = 176
- (TITLE-ABS-KEY (titanium dioxide) AND TITLE-ABS-KEY (nano*) AND TITLE-ABS-KEY (air*) AND TITLE-ABS-KEY (analysis) AND TITLE-ABS-KEY (sampl*)) = 280

Après suppression des doublons et tri sur titre et abstract, 5 articles présentent des données issues de développement de méthodes de mesure de TiO₂ nanométrique dans l'air des lieux de travail (Cf. Tableau 9).

Tableau 9 : Synthèse des études présentant des données issues de développement de méthodes de mesure de TiO₂ nanométrique dans l'air des lieux de travail

Référence	Données de l'étude	Préleveur	Analyse
Mines et al. (2016)	Essai de différents supports pour préleveur NRD	NRD mousse PU ou maille de nylon	ICP-AES LD _{mousse} PU : 0,673 µg(Ti) LD _{maille nylon} = 190 µg
Mudunkotuwa et al. (2016)	Etude de différents modes de digestion acide et micro-onde pour analyse TiO ₂ nano par ICP-AES. Limites de quantification	membranes PVC dopées avec des solutions de TiO ₂ nano	ICP-AES LQPVC = 0,13 µg(Ti)
O'Shaughnessy (2013)	Revue de la littérature sur les nanos. Une partie est consacrée aux méthodes de mesure et discussion vis-à-vis des fractions conventionnelles. Pas de données de validation	/	/
Tsai et al. (2012)	Développement d'un nouvel échantillonneur individuel de nanoparticules. Efficacité de collecte. Uniquement prélèvement. Test avec TiO ₂ nano P25	PENS MOUDI IOSH Cyclone	/
Vosburgh et al. (2017)	Etude de différentes natures de filtre pour échantillonneur de dépôt respiratoire de nanoparticules (NRD) pour prélèvement TiO ₂ .	NRD	ICP-AES /

La publication de Mudunkotuwa et al. (2016) fournit une limite de quantification à 0,13 µg par filtre pour l'élément titane sur membrane PVC 37 mm, proche de celle donnée par le protocole NIOSH 7306. En considérant un prélèvement d'air de 960 L ou 30 L, la LQ est supérieure au dixième de la VLEP-8h ou de la VLCT-15min (0,28*VLEP-8h ou 1,9*VLCT-15min).

Les débits de prélèvement nécessaires pour atteindre 0,1 ou 0,5 *VLCT-15min ne sont pas compatibles avec les dispositifs de prélèvement de la fraction alvéolaire ni avec les préleveurs individuels mentionnés en préambule (impacteurs, PENS, NRD). La méthode est donc classée en catégorie 3 pour le contrôle technique de la VLCT-15min et le suivi des expositions court terme.

Aucun des dispositifs de prélèvement mis en œuvre dans les protocoles n'offre un débit suffisant pour atteindre le dixième de la VLEP-8h (supérieur à 6 L.min⁻¹). Parmi les dispositifs de prélèvement individuel (fraction alvéolaire, impacteurs, préleveurs dédiés aux nanoparticules PENS et NRD), le FSP10, le GK 4.162 et le Sioutas présentent un débit suffisant. Le FSP10 et le GK 4.162 sont classés en catégorie 2 au regard de leur conformité à la fraction conventionnelle alvéolaire, mais ne disposent pas de données de validation directement obtenues avec ce dispositif et la membrane PVC, notamment les incertitudes. Le support de collecte du Sioutas, n'a pas fait l'objet d'une validation pour l'analyse de TiO₂ nanométrique. Cependant une membrane en PVC pourrait être utilisée comme filtre terminal, sous réserve d'une validation et d'une attention particulière à la gestion des pertes de charge lors du prélèvement., Cette méthode de mesure est donc classée en catégorie 3(*) pour le contrôle technique de la VLEP-8h.

Analyse par ICP/MS :

Aucun des protocoles recensés ne décrit l'analyse de Ti par ICP/MS. Or cette technique, plus sensible que l'ICP/AES, devrait permettre d'obtenir des limites de quantification plus basses. Des données de validation pour l'analyse du titane par ICP/MS sur des échantillons d'air ont été recherchées dans la base de données SCOPUS le 10 janvier 2022, à l'aide de la requête suivante :

- (TITLE-ABS-KEY (titanium) AND TITLE-ABS-KEY (analysis) AND TITLE-ABS-KEY (icp AND ms) AND TITLE-ABS-KEY (air*)) = 74

Cette recherche a permis d'identifier 5 articles présentant des éléments de validation de la méthode d'analyse du titane par ICP-MS. La validation est réalisée à partir d'échantillons NIST SRM1648 /SRM1648a⁶ ou 2783⁷ et les LD sont déterminées à partir de filtres blancs ou filtres dopés avec des solutions de Ti à 10 mg.L⁻¹. Les données disponibles sont des taux de recouvrement (70 à 112% selon les modalités de minéralisation), biais, fidélité et incertitudes élargies déterminées par rapport aux valeurs certifiées NIST. Il est à noter que ces données ne sont pas obtenues pour les domaines de concentration en Ti correspondant aux valeurs attendues pour VLEP-8h et VLCT-15min. (Kulkarni *et al.* 2003; Kulkarni *et al.* 2007; Celo *et al.* 2010; Pekney et Davidson 2005; Salcedo *et al.* 2014). Les limites de détection déterminées sont de l'ordre de 10 ng (Ti) par filtre (exemples : Celo *et al.* 2010 : 0,5 ng.m⁻³ sur filtre en polycarbonate pour 21,6 m⁻³ d'air prélevé, Kulkarni *et al.* 2007 donne une limite de détection sur membrane téflon de 4,056 µg(Ti).L⁻¹ pour 3 mL de solution).

⁶ SRM 1648 ou 1648a sont des particules urbaines de référence NIST dont le diamètre aérodynamique moyen est de 5,85 µm – Les mesures des concentrations en Ti dans les échantillons ont été réalisées par les techniques INAA (Analyse par Activation Neutronique Instrumentale) et WDXRF (Fluorescence X dispersif en longueur d'onde). La teneur en Ti est de 4021 ± 86 mg/kg.

⁷ SRM2783 sont des particules de référence NIST PM2.5 urbano-industrielles (taille de particule moyenne 3,2 µm) déposées après collecte sur un filtre en polycarbonates (masse totale déposée / filtre = 485 µg) – Les concentrations en Ti ont été déterminées par INAA, EDXRF (Fluorescence X dispersif en énergie), PIXE (Proton Induced X-ray Emission spectroscopy). Concentration en Ti est de 1490 ± 240 ng /filtre.

Ces données soulignent la sensibilité accrue de l'ICP/MS par rapport à l'ICP-AES, et les limites de quantification obtenues dans ces études sont inférieures au dixième de la VLEP-8h et au dixième de la VLCT-15min (en considérant respectivement un volume d'air prélevé de 960 L et 30 L).

3.3.2.3 Méthode 3 : Fluorescence X (XRF)

Cette méthode, décrite par le protocole HSE MDHS 91-2, nécessite, pour obtenir des performances en adéquation avec celles mentionnés dans le protocole, un contrôle du taux de charge et de la granulométrie de l'échantillon collecté. Il est également probable que les performances soient altérées dans le cas d'un échantillon hétérogène par nature ou hétérogène du fait de la nature du dispositif de prélèvement. Cette méthode étant non destructive, une confirmation des concentrations obtenues par une méthode alternative (ICP-AES ou ICP-MS après digestion acide des échantillons) en cas de doute reste possible. Par ailleurs, le protocole ne fournit pas de données de validation pour Ti.

Les protocoles IFA 8765 et 8766 décrivent une méthode consistant à effectuer un prélèvement respectivement de la fraction alvéolaire (à l'aide d'un FSP, à 2 ou 10 L.min⁻¹) ou inhalable (à l'aide d'un GSP à 3,5 ou 10 L.min⁻¹), puis une extraction à l'acétone et une analyse par fluorescence X en réflexion totale. Les seules données de validations disponibles sont les limites de quantification et un coefficient de variation associé à la fidélité. Les limites de quantification, même en considérant un prélèvement de 8h, sont supérieures au dixième de la VLEP-8h (Cf. Tableau 10). De même ces limites, en considérant un prélèvement de 15min, sont supérieures au dixième de la VLCT-15min.

Les limites de quantification, en considérant un prélèvement de 8 heures ou bien de 15 minutes, sont supérieures au dixième de la VLEP-8h et au dixième de la VLCT-15min. La méthode est donc classée en catégorie 3 pour le contrôle technique de la VLEP-8h, de la VLCT-15min et le suivi des expositions court terme.

Tableau 10 : Limites de quantification pour l'analyse du titane et fidélité – protocoles IFA 9765 et IFA 9866

référence	LQ (µg Ti)	Débit (L.min ⁻¹)	Durée de prélèvement (h)	LQ (µg(Ti).m ⁻³)	n*VLEP-8h	Durée de prélèvement (min)	LQ (µg(Ti).m ⁻³)	n*VLCT-15min	Fidélité CV (% , N=10)
IFA 8765	5,25	2	8	5,5	11	15	175	73	3,5
		10		1,1	2,3		35	15	3,5
IFA 8766		3.5		3,1	6,5		100	42	7,5
		10		1,1	2,3		35	15	7,5

3.4 Présentation des principales caractéristiques des méthodes de mesure dans l'air intérieur

Aucune méthode de mesure de TiO₂ nanométrique dans l'air intérieur n'a été recensée.

Des méthodes ont été développées pour la mesure des concentrations en métaux dans l'air ambiant extérieur. En revanche, leur applicabilité (encombrement, gêne sonore, volume de prélèvement, etc.) dans l'air intérieur est délicate. Celles-ci font appel à un prélèvement de la fraction TSP, PM₁₀, PM_{2,5} ou grossière (diamètre de particules compris entre 2,5 et 10 µm) à l'aide de différents échantillonneurs, puis une analyse du titane par différentes techniques : spectrométrie de fluorescence au rayon X (SFX) spectrométrie d'absorption atomique en four graphite (GF-AAS) ou flamme (FAAS), spectroscopie d'émission rayons X induite par particules chargées (PIXE), analyse par activation neutronique (NAA). Les protocoles de l'EPA précisent les modalités de prélèvement, de préparation et d'analyse des échantillons. (Cf. Figure 2). A noter que le protocole EPA IO3.5 décrivant l'analyse des métaux par ICP-MS ne mentionne pas le titane

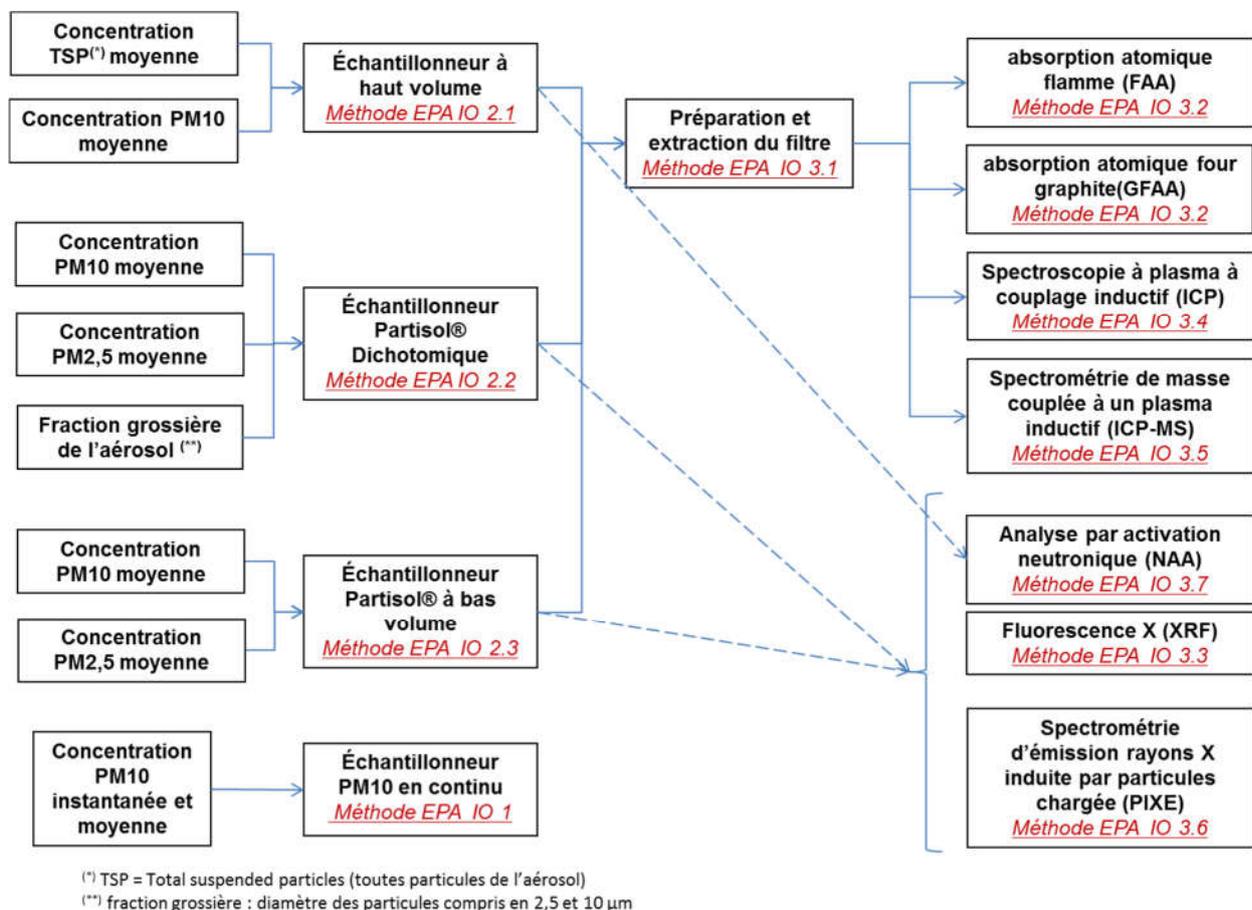


Figure 2 : Principe des différentes méthodes de mesure de la concentration en métaux décrites par l'EPA

Les limites de détection relatives à ces méthodes pour la détermination du titane sont mentionnées dans le tableau suivant.

Tableau 11 : Limites de détection pour l'analyse du titane des méthodes décrites par l'EPA

Méthode d'analyse	Protocoles	limite de détection (ng.m ⁻³)	Remarques
ICP	EPA IO3.4	0,7	Débit d'échantillonnage de 1,13 m ³ .min ⁻¹ pendant 24-hr (V=1627,2 m ³); facteur de 9 pour analyse partielle du filtre; minéralisation : 20mL.
AA	EPA IO3.7	4,6	Echantillonnage dichotomique, pendant 24h, filtre Teflon® 37 mm, débit : 0,9 m ³ .h ⁻¹ .
XRF	EPA IO3.3	5,08	Echantillonnage dichotomique, pendant 24h, filtre Teflon® 37 mm, débit : 0,9 m ³ .h ⁻¹ .
		42,53	Echantillonnage dichotomique, pendant 24h, filtre Nuclepore® 37 mm, débit : 0,1 m ³ .h ⁻¹ .
PIXE	EPA IO3.6	6,62	Echantillonnage dichotomique, pendant 24h, filtre Teflon® 37 mm, débit : 0,9 m ³ .h ⁻¹ .

4 Conclusions et recommandations

Aucune méthode de mesure de TiO₂ nanométrique n'a été identifiée mais trois méthodes de mesure de particules non nanométriques de TiO₂ ont été recensées.

- Prélèvement actif – minéralisation acide, analyse par absorption atomique (AA)
- Prélèvement actif – minéralisation acide – analyse par spectrométrie d'émission atomique – plasma à couplage inductif (ICP-AES)
- Prélèvement actif – analyse par fluorescence X (XRF)

Ces méthodes permettent l'analyse de l'élément titane, ne sont pas spécifiques au dioxyde de titane et mettent en œuvre un prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire. Bien que les protocoles recensés ne préconisent pas tous de prélèvement de la fraction alvéolaire, les méthodes d'analyse ont été évaluées au regard des VLEP recommandées, ces données ayant été obtenues par dopage des membranes avec des solutions.

Les protocoles recensés ne présentent que très peu de données de validation. Les limites de quantification renseignées sont élevées par rapport aux valeurs limites recommandées par le CES VSR.

A noter que quelques dispositifs de prélèvement individuel permettent de prélever des particules de tailles se situant dans une gamme proche de l'échelle nanométrique, de déterminer la concentration massique de la fraction nanométrique de l'aérosol prélevé et de doser les différents éléments chimiques présents. Il s'agit de certains impacteurs (Marple (< 0,52µm), le Sioutas (< 0,25µm), le Mini MOUDI 135-8 (< 0,18 µm)) et de dispositifs développés spécifiquement pour les nanomatériaux (NRD et PENS). Aucune donnée de validation relative à l'analyse de TiO₂ nanométrique prélevé à l'aide de ces dispositifs n'a été identifiée.

La méthode 1 est classée en catégorie 3 pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h, de la VLCT-15min et le suivi des expositions court terme en raison d'une limite de quantification trop élevée et d'un débit de prélèvement nécessaire incompatible avec les dispositifs de prélèvement individuel, qu'il s'agisse de la fraction alvéolaire, d'impacteurs ou des préleveurs dédiés aux nanoparticules (NRD, PENS).

La méthode 2 est également classée en catégorie 3 pour le contrôle technique de la VLCT-15min et le suivi des expositions court terme pour les mêmes raisons. Elle est classée en catégorie 3* pour le contrôle technique réglementaire de la VLEP-8h. En effet, parmi les dispositifs de prélèvement individuel de la fraction alvéolaire classés en catégorie 2 au regard de leur conformité à la fraction conventionnelle alvéolaire (Anses 2020a), seuls le FSP10 et le GK 4.162 peuvent être utilisés avec une membrane PVC (support présentant les limites de quantification les plus basses) et présentent un débit suffisant (respectivement 10 et 9 L.min⁻¹) qui devrait permettre d'atteindre le dixième de la VLEP-8h. Toutefois, aucune donnée de validation directement obtenue avec ces dispositifs et la membrane PVC n'est disponible, notamment les incertitudes. Par ailleurs, le Sioutas est un dispositif de prélèvement pouvant collecter des particules de taille inférieure à 250 nm sur un seul et même support (filtre terminal) qui pourrait être une membrane en EC ou PVC. Il offre un débit compatible avec le débit nécessaire pour atteindre le dixième de la VLEP-8h et pourrait être mis en œuvre sous réserve d'une validation et d'une attention particulière à la gestion des pertes de charge lors du prélèvement.

La méthode 3 nécessite, pour obtenir des performances en adéquation avec celles affichées, un contrôle du taux de charge et de la granulométrie de l'échantillon collecté. Par ailleurs les limites de quantification associées sont supérieures aux dixièmes de la VLEP-8h et de la VLCT-15min. Elle est donc classée en catégorie 3 pour le contrôle technique de la VLEP-8h, de la VLCT-15min et le suivi des expositions court terme.

En conclusion, aucune méthode de mesure n'est recommandée pour le contrôle technique des VLEP recommandées pour le TiO₂ nanométrique.

Le CES recommande de développer et valider une méthode de mesure permettant de prélever la fraction alvéolaire et de doser le titane avec des limites de quantification égales aux dixièmes de la VLEP-8h et de la VLCT-15min. La méthode d'analyse par ICP/MS, généralement plus sensible pour l'analyse des métaux, pourrait être une méthode d'intérêt. Il convient d'utiliser des membranes PVC ou EC pour l'optimisation de l'analyse quantitative.

Pour documenter l'exposition professionnelle au TiO₂ sous forme de particules nanostructurées (incluant les agrégats et les agglomérats), le CES recommande de mettre en place une stratégie de mesure couplant :

- une mesure individuelle temps réel permettant d'objectiver le caractère nanométrique de l'aérosol
avec
- un prélèvement de l'aérosol pour déterminer la teneur en titane. Ce prélèvement pourra être un prélèvement de la fraction inhalable, un prélèvement de la fraction alvéolaire, un prélèvement à l'aide d'un impacteur afin de renseigner la distribution granulométrique, ou bien un prélèvement réalisé à l'aide d'un des dispositifs de prélèvement développés pour prélever une fraction granulométrique proche de la fraction nanométrique (comme par exemple les préleveurs NRD et PENS).

Cette stratégie, contraignante car nécessitant de multiplier les dispositifs de prélèvements, permet, en l'absence de méthode de mesure validée, de documenter la présence de particules de taille nanométrique, de s'assurer de la distribution granulométrique de l'aérosol et de prendre en compte les agrégats et agglomérats.

5 Bibliographie

- AFNOR. 2007. *FD ISO/TR 27628 - Aides lieux de travail - Particules ultrafines, nanoparticules et aérosols nanostructurés - Caractérisation et évaluation de l'exposition par inhalation.*
- Anses. 2020a. *AVIS et RAPPORT de l'Anses relatif à la proposition de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel - Evaluation des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail pour les poussières dites sans effet spécifique (PSES).* <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2017SA0148-1Ra.pdf>.
- Anses. 2020b. *Méthodologie d'évaluation des méthodes de mesure dans l'air des lieux de travail et l'air intérieur – Rapport d'expertise collective – Mars/Avril 2020.* <https://www.anses.fr/fr/system/files/AIR2020SA0050Ra.pdf>.
- Anses. 2020c. "Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel - Le dioxyde de titane sous forme nanométrique (TiO₂-NP, P25) - Avis de l'Anses - Rapport d'expertise collective - décembre 2020 - <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2019SA0109Ra.pdf>."
- Azong-Wara, N., C. Asbach, B. Stahlmecke, H. Fissan, H. Kaminski, S. Plitzko, D. Bathen et T. A. J. Kuhlbusch. 2013. "Design and experimental evaluation of a new nanoparticle thermophoretic personal sampler." *Journal of Nanoparticle Research* 15 (4). <https://doi.org/10.1007/s11051-013-1530-8>.
- Azong-Wara, N., C. Asbach, B. Stahlmecke, H. Fissan, H. Kaminski, S. Plitzko et T. A. J. Kuhlbusch. 2009. "Optimisation of a thermophoretic personal sampler for nanoparticle exposure studies." *Journal of Nanoparticle Research* 11 (7): 1611-1624. <https://doi.org/10.1007/s11051-009-9704-0>.
- Back, D., D. Theisen, W. Seo, C. S. J. Tsai et D. B. Janes. 2020. "Development of Interdigitated Capacitive Sensor for Real-Time Monitoring of Sub-Micron and Nanoscale Particulate Matters in Personal Sampling Device for Mining Environment." *IEEE Sensors Journal* 20 (19): 11588-11597. <https://doi.org/10.1109/JSEN.2020.2995960>.
- Celo, Valbona, Ewa Dabek, David Mathieu et Irina Okonskaia. 2010. "Validation of a Simple Microwave-Assisted Acid Digestion Method Using Microvessels for Analysis of Trace Elements in Atmospheric PM_{2.5} in Monitoring and Fingerprinting Studies." *The Open Chemical and Biomedical Methods Journal* 3: 141-150. <https://doi.org/10.2174/1875038901003010143>.
- Cena, L. G., T. R. Anthony et T. M. Peters. 2011. "A personal nanoparticle respiratory deposition (NRD) sampler." *Environmental Science and Technology* 45 (15): 6483-6490. <https://doi.org/10.1021/es201379a>.
- Cena, L. G., W. P. Chisholm, M. J. Keane et B. T. Chen. 2015. "A field study on the respiratory deposition of the nano-sized fraction of mild and stainless steel welding fume metals." *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 12 (10): 721-728. <https://doi.org/10.1080/15459624.2015.1043055>.
- Cena, L. G., M. J. Keane, W. P. Chisholm, S. Stone, M. Harper et B. T. Chen. 2014. "A novel method for assessing respiratory deposition of welding fume nanoparticles." *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 11 (12): 771-780. <https://doi.org/10.1080/15459624.2014.919393>.
- Commission Européenne. 2011. "Recommandation de la Commission n° 2011/696/UE du 18/10/11 relative à la définition des nanomatériaux." <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:275:0038:0040:FR:PDF>."
- Commission Européenne. 2022. Recommandation de la Commission n° 2022/C229/01 du 10 juin 2022 relative à la définition des nanomatériaux. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=OJ:JOC_2022_229_R_0001&from=FR

- Du Preez, S., A. Johnson, R. F. LeBouf, S. J. L. Linde, A. B. Stefaniak et J. Du Plessis. 2018. "Exposures during industrial 3-D printing and post-processing tasks." *Rapid Prototyping Journal* 24 (5): 865-871. <https://doi.org/10.1108/RPJ-03-2017-0050>.
- Furuuchi, M., T. Choosong, M. Hata, Y. Otani, P. Tekasakul, M. Takizawa et M. Nagura. 2010. "Development of a personal sampler for evaluating exposure to ultrafine particles." *Aerosol and Air Quality Research* 10 (1): 30-37. <https://doi.org/10.4209/aaqr.2009.06.0040>.
- Hsiao, T. C., D. R. Chen et S. Y. Son. 2009. "Development of mini-cyclones as the size-selective inlet of miniature particle detectors." *Journal of Aerosol Science* 40 (6): 481-491. <https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2009.01.006>.
- INRS. 2019. "Exposition professionnelle au dioxyde de titane nanométrique dans le BTP." *Hygiène et sécurité du travail* septembre 2019 (n° 256, do26): pp. 48 à 53.
- INRS. 2022. "Dioxyde de titane - Fiche toxicologique n°291 - https://www.inrs.fr/dms/ficheTox/FicheFicheTox/FICHETOX_291-1/FicheTox_291.pdf (accédé le 9 mai 2022)."
- Keyter, M., A. Van Der Merwe et A. Franken. 2019. "Particle size and metal composition of gouging and lancing fumes." *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 16 (9): 643-655. <https://doi.org/10.1080/15459624.2019.1639719>.
- Krystek, Petra, Andrea Ulrich, Carmen Cecilia Garcia, Srirang Manohar et Rob Ritsema. 2011. "Application of plasma spectrometry for the analysis of engineered nanoparticles in suspensions and products." *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* 26 (9): 1701-1721. <https://doi.org/10.1039/C1JA10071H>.
- Kulkarni, P., S. Chellam, J. B. Flanagan et R. K. M. Jayanty. 2007. "Microwave digestion-ICP-MS for elemental analysis in ambient airborne fine particulate matter: Rare earth elements and validation using a filter borne fine particle certified reference material." *Analytica Chimica Acta* 599 (2): 170-176. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2007.08.014>.
- Kulkarni, P., S. Chellam, G. Ghurye et M. P. Fraser. 2003. "In Situ Generation of Hydrofluoric Acid during Microwave Digestion of Atmospheric Particulate Matter Prior to Trace Element Analysis Using Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry." *Environmental Engineering Science* 20 (6): 517-531. <https://doi.org/10.1089/109287503770736041>.
- Leith, D., D. Miller-Lionberg, G. Casuccio, T. Lersch, H. Lentz, A. Marchese et J. Volckens. 2014. "Development of a transfer function for a personal, thermophoretic nanoparticle sampler." *Aerosol Science and Technology* 48 (1): 81-89. <https://doi.org/10.1080/02786826.2013.861593>.
- Li, Landong, Junqing Yan, Tuo Wang, Zhi-Jian Zhao, Jian Zhang, Jinlong Gong et Naijia Guan. 2015. Sub-10 nm rutile titanium dioxide nanoparticles for efficient visible-light-driven photocatalytic hydrogen production. *Nature communications* 6 : 5881. Consulté le 2015. <https://doi.org/10.1038/ncomms6881>.
- Lin, Jianjian, Yoon-Uk Heo, Andrew Nattestad, Ziqi Sun, Lianzhou Wang, Jung Ho Kim et Shi Xue Dou. 2014. "3D Hierarchical Rutile TiO₂ and Metal-free Organic Sensitizer Producing Dye-sensitized Solar Cells 8.6% Conversion Efficiency." *Scientific Reports* 4 (1): 5769. <https://doi.org/10.1038/srep05769>.
- Mamaghani, Alireza Haghighat, Fariborz Haghighat et Chang-Seo Lee. 2020. "Role of titanium dioxide (TiO₂) structural design/morphology in photocatalytic air purification." *Applied Catalysis B: Environmental* 269: 118735. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2020.118735>.
- Merzsch, S., T. Salthammer, H. S. Wasisto, I. Kirsch, E. Uhde, A. Waag et E. Peiner. 2013. "A personal sampler for direct mass determination of nano-particles using a resonant cantilever sensor." *Nanotechnology 2013: Electronics, Devices, Fabrication, MEMS, Fluidics and Computational - 2013 NSTI Nanotechnology Conference and Expo, NSTI-Nanotech 2013, Washington, DC*.

- Mines, L. W. D., J. H. Park, I. A. Mudunkotuwa, T. R. Anthony, V. H. Grassian et T. M. Peters. 2016. "Porous polyurethane foam for use as a particle collection substrate in a nanoparticle respiratory deposition sampler." *Aerosol Science and Technology* 50 (5): 497-506. <https://doi.org/10.1080/02786826.2016.1164828>.
- Park, Jae Hong, Imali A. Mudunkotuwa, Levi W. D. Mines, T. Renée Anthony, Vicki H. Grassian et Thomas M. Peters. 2015. "A Granular Bed for Use in a Nanoparticle Respiratory Deposition Sampler." *Aerosol Science and Technology* 49 (3): 179-187. <https://doi.org/10.1080/02786826.2015.1013521>.
- Pekney, N. J. et C. I. Davidson. 2005. "Determination of trace elements in ambient aerosol samples." *Analytica Chimica Acta* 540 (2): 269-277. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2005.03.065>.
- Poisson, R. 2015. *Applications et propriétés de TiO₂, Fiche 35 – Actualité chimique - décembre 2015 - n° 402*.
- Roy, Poulomi, Steffen Berger et Patrik Schmuki. 2011. "TiO₂ Nanotubes: Synthesis and Applications." *Angewandte Chemie International Edition* 50 (13): 2904-2939. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/anie.201001374>.
- Salcedo, D., J. P. Bernal, O. Pérez-Arvizu et E. Lounejeva. 2014. "Assessment of sample preparation methods for the analysis of trace elements in airborne particulate matter." *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* 29 (4): 753-761. <https://doi.org/10.1039/C3JA50375E>.
- Stebounova, L. V., N. I. Gonzalez-Pech, J. H. Park, T. Renee Anthony, V. H. Grassian et T. M. Peters. 2018. "Particle concentrations in occupational settings measured with a nanoparticle respiratory deposition (NRD) sampler." *Annals of Work Exposures and Health* 62 (6): 699-710. <https://doi.org/10.1093/annweh/wxy033>.
- Szabo McCollom, T. I., L. V. Stebounova, J. H. Park, V. H. Grassian, N. I. Gonzalez-Pech et T. M. Peters. 2019. "Design and evaluation of a high-flowrate nanoparticle respiratory deposition (NRD)sampler." *Journal of Aerosol Science* 134: 72-79. <https://doi.org/10.1016/j.jaerosci.2019.04.019>.
- Tanabe, Ichiro et Yukihiro Ozaki. 2016. "Far- and deep-ultraviolet spectroscopic investigations for titanium dioxide: electronic absorption, Rayleigh scattering, and Raman spectroscopy." *Journal of Materials Chemistry C* 4 (33): 7706-7717. <https://doi.org/10.1039/C6TC02368A>.
- Thongyen, T., M. Hata, A. Toriba, T. Ikeda, H. Koyama, Y. Otani et M. Furuuchi. 2015. "Development of PM_{0.1} personal sampler for evaluation of personal exposure to aerosol nanoparticles." *Aerosol and Air Quality Research* 15 (1): 180-187. <https://doi.org/10.4209/aaqr.2014.05.0102>.
- Tisch Environmental, Inc. . 2003. Marple Style Personal Cascade Impactors 290 Series Operators Manual. Revision Date: 12/03. <https://tisch-env.com/wp-content/uploads/2015/06/TE-290-Marple-personal-impactor.pdf>, consulté le 01/07/2022.
- Tsai, C. J., C. N. Liu, S. M. Hung, S. C. Chen, S. N. Uang, Y. S. Cheng et Y. Zhou. 2012. "Novel active personal nanoparticle sampler for the exposure assessment of nanoparticles in workplaces." *Environmental Science and Technology* 46 (8): 4546-4552. <https://doi.org/10.1021/es204580f>.
- Vosburgh, D. J. H., J. H. Park, L. W. D. Mines, I. A. Mudunkotuwa, T. R. Anthony et T. M. Peters. 2017. "Nonwoven textile for use in a nanoparticle respiratory deposition sampler." *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* 14 (5): 368-376. <https://doi.org/10.1080/15459624.2016.1263391>.
- Wicks, ZW Jr. 1993. "Coatings. In: Kroschwitz JI, Howe-Grant, eds. Kirk-Othmer encyclopedia of chemical technology. 4th ed. Vol. 6. New York: John Wiley & Sons, pp. 669, 692–694, 746."

Young, L. H., Y. H. Lin, T. H. Lin, P. J. Tsai, Y. F. Wang, S. M. Hung, C. J. Tsai et C. W. Chen. 2013. "Field application of a newly developed personal nanoparticle sampler to selected metalworking operations." *Aerosol and Air Quality Research* 13 (3): 849-861. <https://doi.org/10.4209/aagr.2012.10.0270>.

Protocoles recensés (date du recensement : mars 2021, mise à jour : mai 2022) :

HSE MDHS 91/2 – Methods for the Determination of Hazardous Substances (MDHS) guidance –Metals and metalloids in air by X-ray fluorescence spectrometry – february 2015 (<http://www.hse.gov.uk/pubns/mdhs/pdfs/mdhs91-2.pdf>, accédé le 05/04/2022)

IFA 8765 - Arbeitsmappe Kennzahl: 8765 Titandioxid (A-Staub) : Lieferung: 41/2008. IFA (2008). 5p.

IFA 8766 - Arbeitsmappe Kennzahl: 8766 Titandioxid (E-Staub) : Lieferung: 41/2008. IFA (2008). 5p.

INRS MétroPol M-120 (2015) - Métaux et métalloïdes - Prélèvement en mode Actif sur cassette et analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec atomisation électrothermique (http://www.inrs.fr/dms/metropol/FicheMetropol/METROPOL_120-1/FicheMetropol-METROPOL_120.pdf, accédé le 05/04/2022)

INRS MétroPol M-121 (2015) - Métaux et métalloïdes - Prélèvement en mode Actif sur cassette et analyse par spectrométrie d'absorption atomique avec flamme (http://www.inrs.fr/dms/metropol/FicheMetropol/METROPOL_121-1/FicheMetropol-METROPOL_121.pdf, accédé en le 05/04/2022)

INRS MétroPol M-122 (2015) - Métaux et métalloïdes - Prélèvement en mode Actif sur cassette et analyse par spectrométrie d'émission à plasma (http://www.inrs.fr/dms/metropol/FicheMetropol/METROPOL_122-1/FicheMetropol-METROPOL_122.pdf, accédé en le 05/04/2022)

INRS MétroPol M-124 (2015) - Métaux et métalloïdes - Prélèvement en mode Actif sur cassette et analyse par spectrométrie d'émission à plasma (http://www.inrs.fr/dms/metropol/FicheMetropol/METROPOL_124-1/FicheMetropol-METROPOL_124.pdf, accédé en le 05/04/2022)

INRS MétroPol M-125 (2016) - Métaux et métalloïdes - prélèvement en mode Actif sur cassette avec AccuCap® et analyse par spectrométrie d'émission à plasma (http://www.inrs.fr/dms/metropol/FicheMetropol/METROPOL_125-1/FicheMetropol-METROPOL_125.pdf, accédé en le 05/04/2022)

NIOSH 7300 (2003), NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), Fourth Edition, Elements by ICP (Nitric/Perchloric Acid Ashing). Method 7300, issue 3: dated 15 March 2003 (<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/7300.pdf>, accédé le le 05/04/2022)

NIOSH 7302 (2014), NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), Fifth Edition, Elements by ICP (Microwave Digestion) Method 7302, issue 1 dated 21 July 2014 (<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/7302.pdf>, le 05/04/2022)

NIOSH 7304 (2014), NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), Fifth Edition, Elements by ICP (Microwave Digestion) Method 7304, issue 1 dated 25 May 2014 (<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/7304.pdf><http://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/7302.pdf>, accédé le le 05/04/2022)

NIOSH 7306 (2015), NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), Fifth Edition, Elements by Cellulosic Internal Capsule Sampler, Method 7306, issue 1 dated 10 September 2015

(<https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/7306.pdf><http://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/7302.pdf>, accédé le 05/04/2022)

NF ISO 15202-1 : Juillet 2012 - Air des lieux de travail – Détermination des métaux et métalloïdes dans les particules en suspension dans l'air par spectrométrie d'émission atomique avec plasma à couplage inductif – Partie 1 : Échantillonnage

NF ISO 15202-2 : mars 2012 - Air des lieux de travail – Détermination des métaux et métalloïdes dans les particules en suspension dans l'air par spectrométrie d'émission atomique avec plasma à couplage inductif – Partie 2 : Préparation des échantillons

NF ISO 15202-3 : décembre 2005 - Air des lieux de travail – Détermination des métaux et métalloïdes dans les particules en suspension dans l'air par spectrométrie d'émission atomique avec plasma à couplage inductif – Partie 3 : Analyse

NF X 43-275 : juin 2002 - Qualité de l'air - Air des lieux de travail - Dosage d'éléments présents dans l'air des lieux de travail par spectrométrie atomique

OSHA-ID 121- OSHA Sampling and analytical methods – Metal and metalloid particulates in workplace atmospheres - Method ID 121. 1985 revised February 2002. (<https://www.osha.gov/sites/default/files/methods/osha-id121.pdf>, accédé le 05/04/2022)

ANNEXES

Annexe 1 : Evaluation de l'exposition au TiO₂ nanométrique

Le TiO₂ nano peut être présent dans l'air sous forme de particules primaires, d'agrégats et d'agglomérats, et comme l'a montré une étude de l'INRS dans le secteur du BTP la taille des particules de TiO₂ peut être répartie sur l'ensemble des fractions conventionnelles (alvéolaire, thoracique et inhalable) (INRS 2019). Auquel cas, collecter uniquement la fraction alvéolaire conduit à une sous-estimation de l'exposition des salariés en excluant les formes agrégées ou agglomérées si elles ont un diamètre aérodynamique médian supérieur à 4 µm (Cf. figure 3).

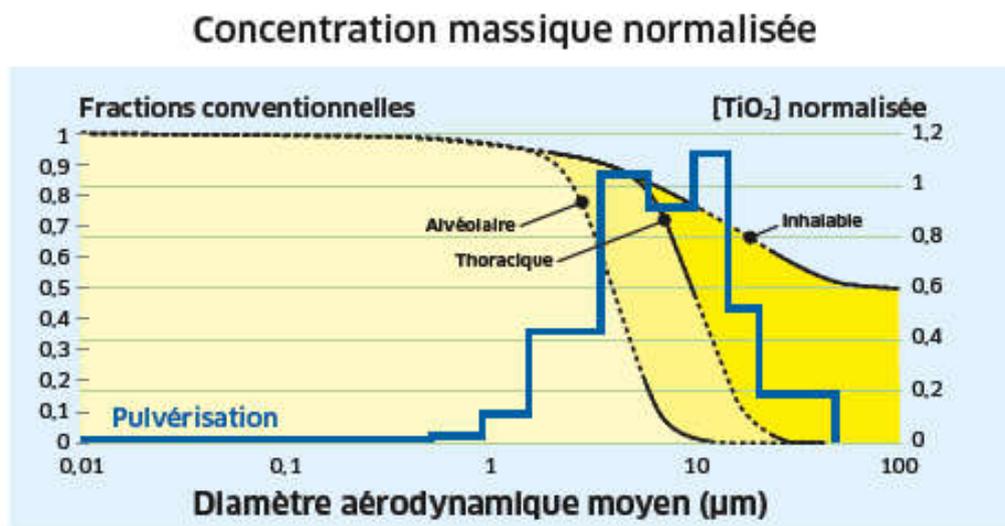


Figure 3 : Profil de répartition granulométrique lors des opérations de pulvérisation sous pression (Source : (INRS 2019))

La problématique de l'évaluation de l'exposition au TiO₂ nanométrique est donc complexe, et il pourrait s'avérer intéressant de coupler différentes techniques de prélèvement, complémentaires au prélèvement de la fraction inhalable ou de la fraction alvéolaire. Par ailleurs différents dispositifs de prélèvement ont été développés pour prélever une fraction granulométrique proche de la fraction nanométrique.

Afin de caractériser au mieux l'exposition, l'échantillonnage doit être réalisé dans la zone de respiration du travailleur. C'est pourquoi les dispositifs de microbalances (Tapered Element Oscillating Microbalances –TEOM) et impacteurs à poste fixe (DLPI/DLPI+, ELPI/ELPI+, nanomoudi, Andersen, etc.), dévolus aux mesures en air extérieur, ne conviennent pas.

Les principales caractéristiques des différents préleveurs individuels permettant une détermination massique pouvant être mis en œuvre sont rappelées ci-dessous :

- Échantillonneurs sélectifs en taille pour une mesure individuelle : il s'agit des dispositifs de prélèvement de la fraction inhalable ou alvéolaire. La conformité de ces dispositifs à la fraction conventionnelle inhalable ou alvéolaire a été évaluée dans le cadre de l'expertise relative aux poussières sans effets spécifiques menée en 2020 par l'Anses (Anses 2020a).
- Compteurs de particules : il s'agit d'appareils qui déterminent la concentration en nombre en temps réel en fonction de la taille des particules (diamètre de mobilité) (par exemple DiscMini). Sous réserve de connaître la forme et la masse volumique des

particules, il est possible de convertir ces données en concentration massique. Les échantillons ne peuvent pas faire l'objet d'une analyse en différé ;

- Impacteurs individuels : ce sont des dispositifs possédant plusieurs étages de collecte permettant le prélèvement des particules selon différents diamètres de coupure (diamètres aérodynamique – Dp). Le débit de prélèvement, les supports, le nombre d'étages et les diamètres de coupures sont variables selon les dispositifs. Les supports nécessitent généralement d'être graissés afin de conserver le diamètre de coupure de chaque étage.

Annexe 2 : Support technique - Présentation des données disponibles pour l'évaluation des méthodes de mesure

Tableau 12 : Données disponibles - Méthode 1 – Absorption Atomique

Protocoles	Prélèvement	Support	Mise en solution	Méthode d'analyse	Données de validation	Remarques
NF X 43-275 (2002)	CFC cyclone ou impacteur	Filtres		Spectroscopie d'Absorption Atomique (absorption ou émission)	Pas de données de validation	Fraction conventionnelle inhalable/alvéolaire λ non données pour Ti
INRS Metropol M120 (2015)	CFC + accucap 2 L.min ⁻¹ / 8h / 15min	filtre quartz	acide	AA atomisation électrothermique	Principe de calcul pas de données	
INRS Metropol M121 (2015)	CFC + accucap 2 L.min ⁻¹ / 8h / 15min	filtre quartz	acide	AA atomique flamme	Principe de calcul pas de données	
OSHA id 121 (2002)	CFC 2 L.min ⁻¹ V = 480 à 960 L	filtre CE 0,8 μm	acide	AA	LD = 0,04 μg/filtre	Interférences signalées mais pas précisées

Tableau 13 : Données disponibles – Méthode 2 – ICP-AES

Protocoles	Prélèvement	Support	Mise en solution	Méthode d'analyse	Données de validation	Remarques
NF ISO 15202-3 (2005)	Voir partie 1 de la norme : Préleveur conforme convention alvéolaire ou inhalable	NR		ICP-AES	LD et LQ ainsi que λ non données pour Ti	
NF ISO 15202-2 (2012)	préleveur (ISO 15202-1) /	Filtre	Digestion acide (différents mélanges)	ICP-AES	ND	Dépôts sur les parois pour CFC et IOM non donné pour Ti
Metropol M122 (2015)	CFC + accucap 2 L.min ⁻¹ / 8 h / 15 min	filtre quartz	digestion acide	ICP-AES	Principe de calcul pas de données	λ non précisée

INRS MétroPol M124 (2015)	CFC / 1 à 3 L.min ⁻¹ / 8h / 15min	membrane EC / tampon cellulose	digestion acide	ICP-AES	Principe de calcul pas de données	λ non précisée
INRS MétroPol M125 (2015)	CFC + accucap / 2 L.min ⁻¹ / 8h / 15min	membrane EC	digestion acide	ICP-AES	Principe de calcul pas de données validation	λ non précisée
NIOSH 7300 (2003)	CFC / 1-4 L.min ⁻¹	filtre CE 0,8 µm / PVC 5 µm	digestion acide	ICP-AES	LD = 0,05 µg/filtre	λ non précisée
NIOSH 7302 (214)	CFC / 1-4 l L.min ⁻¹	filtre CE 0,8 µm	digestion micro onde	ICP-AES	LD = 0,2 µg/filtre Précision =0.5 to 150 µg/filtre	λ = 337,3 nm
NIOSH 7304 (2014)	CFC / 1-4 L.min ⁻¹	PVC 0,8 µm	digestion micro onde	ICP-AES	LD = 0,2 µg/filtre Données précision / biais	λ = 337,3 nm
NIOSH 7306 (2015)	CFC + accucap 1-4 L.min ⁻¹	filtre CE 0,8 µm	digestion micro onde ou acide	ICP-AES	LD = 0,042 µg/filtre Précision /biais /recouvrement	λ = 334,94 nm

Tableau 14 : Données disponibles - Méthode 3 – X-Ray Fluorescence (XRF)

Protocoles	Prélèvement	Support	Mise en solution	Méthode d'analyse	Données de validation	Remarques
HSE mdhs 91-2 (1991)	Dispositif conforme à la fraction alvéolaire ou inhalable 8h	Filtre CE 0,8 µm	Pas de préparation	XRF	LD non donnée pour Ti Incertitudes non données pour Ti	Interférences Ti Kβ et V Kα:

Annexe 3 : Consultation publique

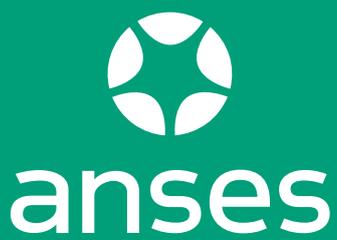
Ce rapport et les conclusions ont fait l'objet d'une consultation publique du 15/02/2024 au 08/04/2024.

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

- BRGM - Bureau de Recherches Géologiques et Minières (France)
- NIOSH National Institute for Occupational Safety and Health (USA)

Annexe 4 : Suivi des actualisations du rapport

Date	Version	Description de la modification
Décembre 2022	01	Première version pour consultation publique
Avril 2024	02	Version finale <ul style="list-style-type: none">- Ajout pour signaler la procédure de consultation, dans la partie « EXPERTISE COLLECTIVE : SYNTHÈSE ET CONCLUSIONS »- Ajout d'une annexe 3 pour mentionner la consultation publique- Ajout d'une annexe 4 pour mentionner le suivi des actualisations du rapport- Ajout des acronymes manquants dans la partie « sigles et abréviations »- Ajouts des légendes des tableaux 2 et 3- Correction coquilles orthographiques



AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ SANITAIRE
de l'alimentation, de l'environnement et du travail

14 rue Pierre et Marie Curie 94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr — [@Anses_fr](https://twitter.com/Anses_fr)