

Comité d'experts spécialisé CES Valeurs sanitaires de référence - CES VSR 2021-2024

**Procès-verbal de la réunion
du 17 mai 2024**

Considérant le décret n° 2012-745 du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, ce procès-verbal retranscrit de manière synthétique les débats d'un collectif d'experts qui conduisent à l'adoption de conclusions. Ces conclusions fondent un avis de l'Anses sur une question de santé publique et de sécurité sanitaire, préalablement à une décision administrative.

Les avis de l'Anses sont publiés sur son site internet (www.anses.fr).

Cette version du procès-verbal permet de consulter les conclusions/débats du collectif d'experts pour lesquelles les avis/décisions/conclusions ont été publiés. Les informations relatives aux autres saisines/dossiers à l'ordre du jour de la réunion n'apparaissent pas et seront accessibles lors de la mise en ligne des avis/ décisions/ conclusions correspondants de l'Anses.

Étaient présents le 17 mai 2024 - Matin :

- Membres du comité d'experts spécialisé

Monsieur Fabrice MICHIELS (président de séance)

Madame Michèle BISSON, Madame Anne CHEVALIER, Madame Fatiha EL GHISSASSI, Monsieur Claude EMOND, Monsieur Robert GARNIER, Monsieur Kevin HOGVEEN, Madame Yuriko IWATSUBO¹, Madame Magali OLIVA-LABADIE, Monsieur Jérôme LANGRAND, Madame Gladys MIREY, Monsieur Luc MULTIGNER, Madame Nadia NIKOLOVA-PAVAGEAU, Monsieur Benoît OURY, Monsieur Henri SCHROEDER, Monsieur Olivier SORG, Monsieur Jérôme THIREAU, Madame Maeva WENDREMAIRE

- Expert rapporteur

Madame Bénédicte JACQUEMIN

- Coordination scientifique de l'Anses

Étaient absents ou excusés :

Monsieur Benoît ATGE, Monsieur Luc BELZUNCES et Monsieur Antoine VILLA

¹ Madame Yuriko Iwatsubo était absente lors de l'examen de la saisine n° 2021-MPEX-00047

Présidence

Monsieur Fabrice MICHIELS assure la présidence de la séance pour la journée.

1. ORDRE DU JOUR

Les expertises ayant fait l'objet d'une finalisation et d'une adoption des conclusions sont les suivantes :

- Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP) pour le dioxyde de titane nanométrique (TiO₂ nano) P25 (évaluation des méthodes de mesure) (saisine n° 2021-MPEX-0047) ;
- L'objet de ce point de l'ordre du jour sera diffusé après publication des travaux de l'Anses

2. GESTION DES RISQUES DE CONFLIT D'INTERETS

Le résultat de l'analyse des liens d'intérêts déclarés dans les DPI de la saisine n° 2021-MPEX-0047 à l'ordre du jour n'a pas mis en évidence de risque de conflit d'intérêts.

En complément de cette analyse, le président demande aux membres du CES s'ils ont des liens voire des conflits d'intérêts qui n'auraient pas été déclarés ou détectés. Les experts n'ont rien à ajouter concernant les points à l'ordre du jour de cette réunion.

3. SYNTHÈSE DES DÉBATS, DÉTAIL ET EXPLICATION DES VOTES, Y COMPRIS LES POSITIONS DIVERGENTES

3.1. Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP) pour le dioxyde de titane nanométrique (TiO₂ nano) P25 – Évaluation des méthodes de mesure (saisine n° 2021-MPEX-0047)

Validation des travaux d'expertise collective, de la synthèse et des conclusions à la suite de la phase de consultation publique relative au TiO₂ nanométrique P25

Le président vérifie que le quorum est atteint avec 17 experts sur 21 ne présentant pas de risque de conflit d'intérêts.

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, 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 liés à une exposition au dioxyde de titane sous forme nanométrique (TiO₂-NP, P25²) (CAS n°13463-67-7) et a recommandé les VLEP suivantes :

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

² 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 rutilite (20%) avec un diamètre des particules primaires de 21 nm et une aire de surface spécifique de 48,08 m².g⁻¹

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 aux 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.

La présente expertise porte sur l'évaluation des méthodes de mesure du TiO₂-NP au regard de ces recommandations et constitue un complément à l'avis publié en décembre 2020 recommandant des VLEP.

Les travaux d'expertise ont été présentés et discutés au sein du CES « Valeurs sanitaires de référence » (CES VSR) lors des réunions du 14 avril, 22 septembre et le 9 décembre 2022.

Lors de ces séances, les discussions ont porté essentiellement sur :

- 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 TiO₂ de taille non nanométrique dans l'air des lieux de travail recensés et regroupés en fonction des méthodes d'analyse mises en œuvre.

Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont été adoptés par le CES VSR le 9 décembre 2022.

Le rapport ainsi que la synthèse et les conclusions de l'expertise collective ont fait l'objet d'une consultation publique du 15/02/2024 au 08/04/2024. 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.

Les experts du CES « VSR » présents valident les conclusions suivantes :

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 ($< 0,52\mu\text{m}$), le Sioutas ($< 0,25\mu\text{m}$), le Mini MOUDI 135-8 ($< 0,18\mu\text{m}$)) et de dispositifs développés spécifiquement pour les nanomatériaux (NRD et PENS). Aucune donnée de validation relative à l'analyse de TiO_2 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 2020³) 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 $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$) 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 TiO_2 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 TiO_2 sous forme de particules nanostructurées (incluant les agrégats et les agglomérats), le CES recommande alors 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

³ Anses.2020. 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>.

- 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'impacteurs 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.

Le président propose une étape formelle de validation avec délibération et vote. Il rappelle que chaque expert donne son avis et peut exprimer une position divergente.

17 experts sur 21 présents au moment de la délibération adoptent les conclusions de l'expertise relative 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).

3.2. Les conclusions du CES portant sur le point à l'ordre du jour seront diffusées après publication des travaux de l'Anses

M. Fabrice MICHIELS
Président du CES VSR 2021-2024