

Notes techniques

DIOXYDE DE TITANE NANOMÉTRIQUE : DE LA NÉCESSITÉ D'UNE VALEUR LIMITE D'EXPOSITION PROFESSIONNELLE

SANDRINE CHAZELET,
JEAN-RAYMOND FONTAINE
INRS,
département
Ingénierie
des procédés

STÉPHANE BINET,
LAURENT GATÉ
INRS,
département
Toxicologie et
biométrie

GUY HÉDELIN
INRS,
département
Épidémiologie
en entreprise

STÉPHANE MALARD
INRS,
département
Études
et assistance
médicales

MYRIAM RICAUD
INRS,
département
Expertise
et conseil
technique

DAVY ROUSSET,
OLIVIER WITSCHGER
INRS,
département
Métrologie
des polluants

Dès 2005, l'INRS a souligné la nécessité d'engager une réflexion relative aux valeurs limites d'exposition professionnelle en lien avec les nanomatériaux en raison de leurs propriétés toxicologiques particulières. Cet article propose, à partir de l'analyse de travaux initiés depuis en Europe, au Japon et aux États-Unis, une valeur limite d'exposition professionnelle pour le dioxyde de titane nanométrique en associant une méthode de mesure adaptée.

En 2004, des experts réunis par la Commission européenne estimaient, par consensus, que les risques potentiels des nanomatériaux manufacturés ne pouvaient être prédits ou déduits des propriétés connues de la même matière sous une forme plus grossière¹. Ils indiquaient donc que fabriquer un nanomatériau revenait à créer un nouvel agent chimique et recommandaient de lui attribuer un numéro d'identification spécifique (CAS), différent de celui de l'agent chimique original. Une telle décision aurait permis de mettre en œuvre des mesures incluant la détermination de valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP). En 2005, l'INRS avait également souligné la nécessité d'engager une réflexion relative aux valeurs limites en lien avec les particules ultrafines en raison de leurs propriétés toxicologiques particulières [1]. Depuis, en France du moins, aucune VLEP relative aux nanomatériaux n'a été déterminée. Tel n'est pas le cas des États-Unis où le *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) recommande depuis quelques années déjà des VLEP pour certains nanomatériaux tels que le dioxyde de titane nanométrique [2] (Cf. Encadré 1). Cet article a pour objectif, à partir de l'analyse de ces travaux et d'autres initiés en Europe et au Japon, de proposer une VLEP pour le dioxyde de titane nanométrique en associant une méthode de mesure adaptée.

Les VLEP proposées en Europe, aux États-Unis et au Japon

En France, il n'existe pas de VLEP spécifique pour le

TiO₂ ultrafin. En revanche, il existe pour le TiO₂ une VLEP indicative, issue d'une circulaire datant de 1987, pondérée sur 8 heures par jour et 40 heures par semaine, de 10 mg/m³ (exprimée en Ti, sans précision de la fraction de l'aérosol ni de la granulométrie des particules primaires).

Aux États-Unis, le NIOSH a proposé, en 2011, des VLEP, pondérées sur 10 heures par jour et 40 heures par semaine, différentes selon la granulométrie des particules primaires [2]:

- 2,4 mg/m³ pour le TiO₂ fin (fraction alvéolaire, particules primaires de diamètre supérieur à 100 nm ainsi que leurs agrégats et agglomérats);
- 0,3 mg/m³ pour le TiO₂ ultrafin (fraction alvéolaire, particules primaires de diamètre inférieur à 100 nm ainsi que leurs agrégats et agglomérats).

Dans la même période, au Japon, le NEDO (*New Energy and Industrial Technology Development Organization*) a recommandé une VLEP pour le TiO₂ ultrafin [3] de 0,6 mg/m³ (fraction alvéolaire).

Au Royaume-Uni, sur la base de travaux publiés en 2005² par le NIOSH, le BSI (*British Standard Institution*) a proposé en 2007 [4] une valeur limite pour les nanomatériaux insolubles ou peu solubles (tels que le TiO₂ ultrafin) égale à la valeur limite de la substance sous forme micrométrique pondérée par un facteur de sécurité³ de 0,066 (concentration exprimée en masse). Appliqué à la valeur limite en vigueur au Royaume-Uni pour le TiO₂ de 4 mg/m³ (fraction alvéolaire), ce facteur de sécurité conduit à une valeur limite de 0,26 mg/m³ pour la forme nanométrique.

En Allemagne, une valeur limite (MAK⁴) de 0,3 mg/m³ (fraction alvéolaire) est préconisée pour les

poussières biopersistantes (telles que le TiO_2) pour une densité 1 [5]. Le BAuA (*Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin*) a, quant à lui, proposé en 2013 [6] pour les nanomatériaux biopersistants sans propriété toxicologique spécifique (tels que le TiO_2) une valeur limite d'exposition professionnelle de $0,5 \text{ mg/m}^3$ (pour une densité de 2,5). Très récemment, le BAuA [7] a abaissé cette valeur à $0,075 \text{ mg/m}^3$ (pour une densité de 1). Faisant l'hypothèse d'une densité moyenne pour les agglomérats de nanomatériaux biopersistants sans propriété toxicologique spécifique comprise entre 1,5 et 2,5, cet institut propose une valeur limite d'exposition professionnelle qui se situerait dans l'intervalle $0,11$ à $0,19 \text{ mg/m}^3$.

Le fait de formuler des valeurs limites d'exposition professionnelle en nombre [4,8] ne repose pas actuellement sur une assise scientifique suffisante, contrairement aux paramètres « masse » ou « surface ».

La toxicité des dioxydes de titane

La cohérence homme-animal et les mécanismes d'action

Dans sa conclusion, la commission établissant les valeurs MAK relatives au TiO_2 fin soulignait, en 2009 [9] que « *les effets cancérogènes du dioxyde de titane dans les études animales sont principalement induits par des réactions inflammatoires prolifératives provoquées par les particules déposées dans les poumons. Il peut être conclu que l'exposition qui ne produit pas de réaction inflammatoire n'est pas associée à un risque accru de cancer* ». Le NIOSH a

conclu de même en 2011 [2] concernant le choix de cet effet critique ajoutant que « *le mécanisme le plus plausible de la carcinogenèse par le TiO_2 est une interaction spécifique, de nature non chimique, de la particule avec les cellules dans le poumon, caractérisée par une inflammation persistante conduisant à des processus de génotoxicité secondaire* ».

Le NIOSH, après avoir évalué les études épidémiologiques et expérimentales par inhalation disponibles, a conclu que les données les plus fiables à l'appui d'une évaluation quantitative des risques liés au TiO_2 proviennent d'études chroniques et subchroniques [2] par inhalation chez le rat. Ces études ont fourni des données sur l'inflammation et la tumorigénicité en fonction des expositions, utilisables comme base pour l'évaluation quantitative des risques.

Cependant, des travaux paraissent démontrer que le rat serait plus sensible que l'homme ou le singe [10] aux réponses pro-inflammatoires d'une exposition chronique. Il pourrait ainsi être estimé que toute VLEP fondée sur des données chez le rat intégrerait, de fait, un facteur de sécurité pour l'homme.

Quant aux études épidémiologiques sur les effets du TiO_2 , elles sont extrêmement rares, souvent indirectes, et font intervenir des co-expositions à d'autres nanoparticules et, la plupart du temps, en population générale.

La construction des VLEP

Le Scoel (Comité scientifique européen en matière de limites d'exposition professionnelle à des

RÉSUMÉ

Actuellement, en France, aucune valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) relative au dioxyde de titane nanométrique n'a été déterminée. Tel n'est pas le cas des États-Unis où le *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) recommande depuis 2011 une VLEP de $0,3 \text{ mg/m}^3$

pour la fraction ultrafine d'un aérosol de dioxyde de titane avec un risque additionnel de cancer de 1/1 000. Une analyse fine de ces travaux et d'autres menés en Europe et au Japon montre que cette valeur bien argumentée peut être utilisée comme une base de travail contribuant à l'établissement

d'une future VLEP française pour le dioxyde de titane nanométrique. Une méthode de mesure des expositions professionnelles associée à cette valeur et qui s'applique *a priori* à toute situation pouvant être rencontrée en entreprise ou en laboratoire est recommandée.

Nanoscale titanium dioxide: the need for an occupational exposure limit value

Currently, in France, no Occupational Exposure Limit (OEL) value has been determined for nanoscale titanium dioxide. This is not so in the United States, where the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) has, since 2011, been recommending an OEL of 0.3 mg/m^3

for the ultrafine fraction of titanium dioxide aerosols with an additional risk of cancer of 1/1000. Fine analysis of that work and of other works conducted in Europe and Japan shows that that value, the case for which is well argued, can be used a basis for work contributing

to establishing a future French OEL value for nanoscale titanium dioxide. An occupational exposure measurement method that is associated with that value and that applies, *a priori*, to any situation that can be encountered in industry or in the laboratory is recommended.



ENCADRÉ 1

LES DIFFÉRENTES VARIÉTÉS DE DIOXYDES DE TITANE

Le dioxyde de titane (de formule chimique TiO_2), solide blanc réfringent, thermostable et cristallin, est commercialisé depuis le début des années 1920. Sa production mondiale, relativement constante depuis 2000, était d'environ 5 millions de tonnes en 2014. En France, la production totale est d'environ 250 000 tonnes par an.

Il existe de multiples variétés de TiO_2 qui diffèrent selon leur structure cristalline et leur granulométrie, mais également selon leur pureté, leur porosité, leur charge de surface, etc. On distingue ainsi trois principales variétés de dioxyde de titane: le rutile, l'anatase et la brookite.

Outre le TiO_2 fin (micrométrique), constitué de particules primaires présentant un diamètre moyen généralement compris entre 0,1 et 3 μm ainsi qu'une surface spécifique d'environ 5 à 15 m^2/g (soit 20 à 60 m^2/cm^3) et utilisé depuis de très nombreuses années comme pigment dans une large gamme de produits en raison

de son pouvoir blanchissant et opacifiant, il existe également le TiO_2 ultrafin (nanométrique). Fabriqué depuis le début des années 1990, il est composé de particules primaires possédant un diamètre généralement compris entre 10 et 50 nm et une surface spécifique variant de 10 à 300 m^2/g (soit 40 à 1 200 m^2/cm^3). Les particules primaires de TiO_2 ultrafin existent rarement à l'état individuel: elles ont tendance à former des agglomérats et des agrégats pouvant atteindre plusieurs dizaines de micromètres. L'état d'agglomération et d'agrégation est principalement lié au procédé de fabrication et peut varier en fonction du milieu où se trouvent les particules (air, fluide biologique, etc.). Le TiO_2 ultrafin est utilisé dans une myriade de secteurs d'activité (cosmétique, bâtiment et travaux publics, automobile, textile, emballage, pharmaceutique, agroalimentaire, ameublement, etc.), principalement en raison de ses propriétés

photocatalytiques et d'absorption des rayons ultraviolets. Selon les informations publiques issues du dispositif réglementaire de déclaration des « substances à l'état nanoparticulaire » R-Nano¹, de 10 000 à 100 000 tonnes² de TiO_2 ultrafin ont été mises sur le marché en France en 2014. À ce jour, il existe très peu de données d'exposition professionnelle aux aérosols émis lors de la manipulation de TiO_2 ultrafin. Sur la période 2007-2015, au niveau mondial, une quinzaine de références issues de la littérature prétendent délivrer des données d'exposition. Seules quelques-unes présentent effectivement des données de concentration en masse de TiO_2 ultrafin mesurée en individuel ou à point fixe.

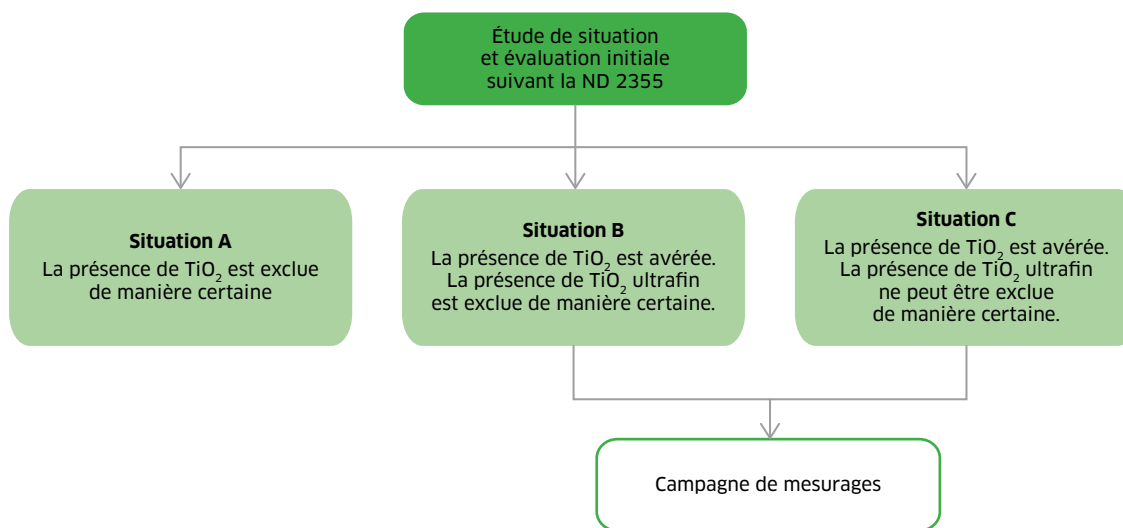
1. <https://www.r-nano.fr>

2. Intervalle mentionné dans le rapport « Éléments issus des déclarations des substances à l'état nanoparticulaire, rapport d'étude 2015 »: www.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_public_R-nano_2015.pdf

agents chimiques) prévoit une future monographie SUM/185 sur le TiO_2 , le TiO_2 anatase et le TiO_2 rutile, qui pourrait comprendre un volet portant sur la fraction nanoparticulaire. En attendant cette monographie et sa transposition en droit français, l'analyse scientifique supportant les valeurs limites proposées par le NIOSH [2] est la plus développée parue à ce jour.

Le NIOSH a conclu que le rat est une espèce appropriée pour fonder son évaluation quantitative des risques liés au TiO_2 [2]. Il semble que, chez l'homme comme chez le rat, l'inhalation de particules augmente la réponse inflammatoire, laquelle est susceptible d'augmenter le risque de cancer. La VLEP plus basse retenue par le NIOSH pour l'ultrafin traduit la possibilité qu'à exposition massive égale, le risque s'accroît proportionnellement à la diminution de la taille des particules et à l'augmentation de la surface spécifique. Par ailleurs, pour des rats exposés au TiO_2 dans les études de toxicité subchronique par

inhalation, aucune différence dans la réponse inflammatoire pulmonaire n'a été observée entre particules fines et ultrafines, après ajustement en fonction des surfaces, même pour des structures cristallines différentes (exemple: 99% rutile contre 80% anatase - 20% rutile) [2]. La même observation a été faite pour la réponse tumorale pulmonaire après inhalation chronique chez le rat [2]. De plus, il a été suggéré que, pour des particules faiblement solubles et faiblement toxiques, une réponse inflammatoire chez le rat pouvait apparaître dès lors que la charge pulmonaire dépassait 1 cm^2 de particules par cm^2 de région alvéolaire proximale (région la plus proche des bronchioles terminales) [11]. Il existe peu d'informations chez l'homme sur la cinétique ou la réponse physiologique spécifique aux particules de TiO_2 , mais les données disponibles chez toutes les espèces testées suggèrent que l'inhalation de quantités équivalentes à une faible surface de TiO_2 n'est pas susceptible d'entraîner une cancérogénicité.



← FIGURE 1
Les trois situations pouvant être rencontrées [14].

Ce concept se reflète dans l'évaluation quantitative des risques, dans laquelle la courbe de la relation dose/réponse prédit que les faibles expositions entraînent des risques considérablement inférieurs à ceux induits par des expositions élevées. Les valeurs limites recommandées par le NIOSH pour les fractions fine et ultrafine de TiO_2 sont ainsi dérivées d'une procédure prenant en compte la relation dose-réponse de cancers pulmonaires chez le rat extrapolée aux expositions professionnelles.

En conséquence, le NIOSH a recommandé une VLEP pour la fraction alvéolaire de $2,4 \text{ mg/m}^3$ pour le TiO_2 fin et de $0,3 \text{ mg/m}^3$ pour l'ultrafin (10 heures par jour, 40 heures par semaine). Ces valeurs peuvent être utilisées comme point de départ pour l'élaboration de valeurs limites en Europe et en France, en considérant notamment que le NIOSH a attribué un risque de cancer de 1/1000, supérieur à celui habituellement retenu dans le contexte français.

Enfin, pour tenir compte de la co-exposition aux TiO_2 fin et ultrafin dans les environnements professionnels, le NIOSH propose de combiner les mesures de ces deux fractions avec la formule additive suivante :

$$\frac{\text{TiO}_2^{[\text{UF}]}}{0,3} + \frac{\text{TiO}_2^{[\text{F}]}}{2,4} \leq 1$$

Cette convention d'additivité est fréquemment utilisée en France dans le cas d'expositions à plusieurs agents chimiques (articles R. 4412-154 et R. 4412-155 du Code du travail). La difficulté dans le cas des TiO_2 fin et ultrafin est de pouvoir distinguer quantitativement les particules ultrafines présentes sous la forme d'agrégats et/ou d'agglomérats (souvent de taille micrométrique) des particules fines de même taille. La méthode d'évaluation de l'exposition proposée par le NIOSH [2] présente plusieurs limites

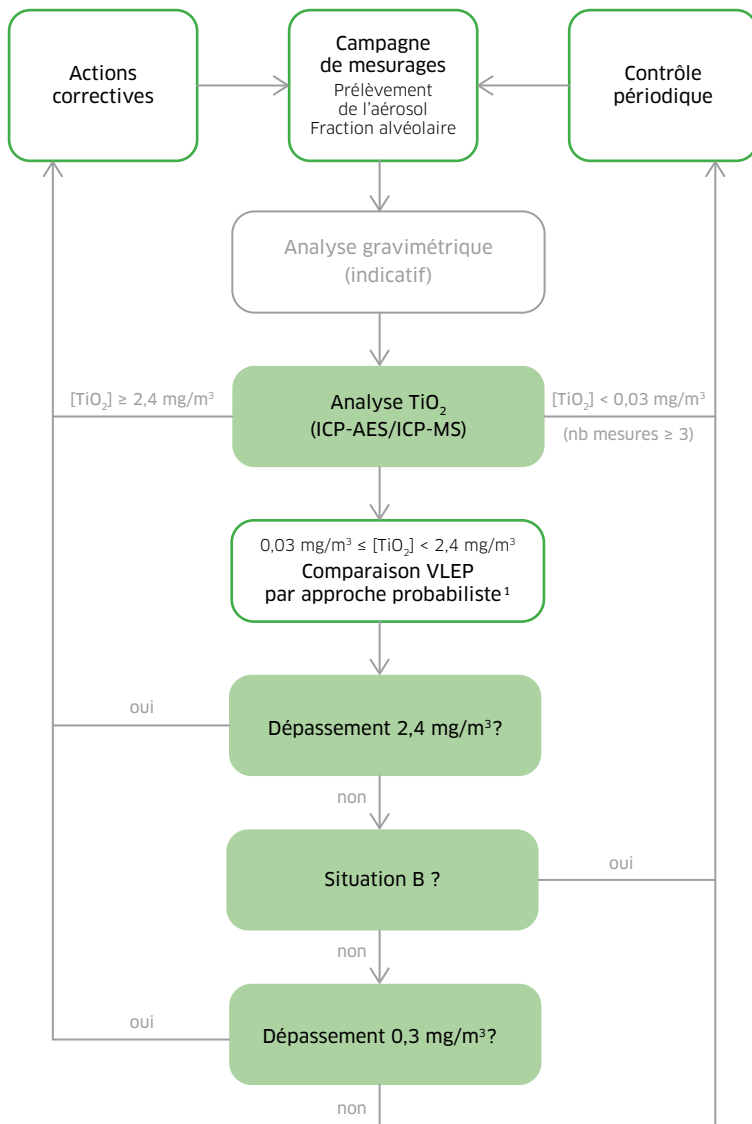
(prélèvement séparé, méthode d'analyse coûteuse, longue et fastidieuse, correction d'une concentration en masse par une distribution en nombre) qui restreignent l'applicabilité de la formule. Dans l'attente de méthodes d'analyse dédiées, l'évaluation des expositions aux aérosols de TiO_2 doit être ajustée pour prendre en compte, sur le terrain, une exposition aux particules fines et ultrafines.

L'évaluation de l'exposition professionnelle aux dioxydes de titane

Une approche alternative, qui s'applique en principe à toute situation pouvant être rencontrée en entreprise ou en laboratoire de recherche, est ici recommandée. Elle est en accord avec les différentes stratégies d'évaluation des expositions déjà préconisées, que ce soit celles portant sur les agents chimiques en général, dans lesquelles sont notamment décrites les notions de constitution des groupes d'exposition similaire (GES) et de diagnostic de dépassement ou non de la VLEP (décret 2009-1570 du 15 décembre 2009 [12,13]), ou celles concernant la caractérisation des expositions aux aérosols émis lors d'opérations mettant en œuvre des nanomatériaux [14,15].

Dans une première phase, une étude de situation complétée par une visite initiale en entreprise doivent être conduites afin de distinguer les différentes situations possibles décrites dans la figure 1. Pour l'étude de situation, toutes les sources d'informations d'ordre technique, scientifique, bases de données, etc., listées dans la fiche « Stratégie de prélèvement » du guide méthodologique MétroPol [13] doivent être consultées. Pour la visite, le carnet d'observation technique développé pour le repérage des postes exposant potentiellement aux nanomatériaux dans le cadre du dispositif EpiNano peut être utilisé [16]. L'étude de situation devra être complétée par des analyses physico-chimiques (mesure de la surface





1. Évaluation du risque de dépassement de la VLEP par approche probabiliste (logiciel ALTREX disponible sur www.inrs.fr).

↑ FIGURE 2
Démarche pour l'évaluation de l'exposition aux aérosols contenant du TiO₂.

spécifique, de la cristallinité, de la distribution en taille de particules, etc.) sur des échantillons prélevés dans l'entreprise ou le laboratoire pour définir la situation de manière certaine (A, B ou C, cf. Figure 1). Dans le cas contraire, la situation C sera considérée par défaut, *i.e.*, présence de TiO₂ avérée et présence de TiO₂ ultrafin ne pouvant être exclue de manière certaine.

La deuxième phase, qui concerne la campagne de mesurages, n'est nécessaire que pour les situations B et C (présence de TiO₂ avérée, cf. Figure 1). L'objectif premier étant d'évaluer l'exposition des travailleurs, l'utilisation d'un dispositif de prélèvement individuel dans la zone respiratoire, plus représentatif de l'exposition réelle, doit donc être privilégiée. Les dispositifs de type cyclone en fraction alvéolaire sont les mieux adaptés dans ce cas. Néanmoins, la mise en œuvre de prélèvements à point fixe n'est pas à proscrire, notamment pour établir une

cartographie des concentrations en TiO₂ dans l'unité de travail, ou lorsque les concentrations en TiO₂ attendues sont inférieures à la limite de quantification de la méthode de prélèvement et d'analyse. Dans ce cas, le dispositif de prélèvement Cathia-A pour le prélèvement à point fixe peut être utilisé (débit de prélèvement de 10 L.min⁻¹).

La figure 2 illustre la démarche opérationnelle recommandée. Une fois le prélèvement d'aérosol en fraction alvéolaire effectué, une analyse gravimétrique du support ayant collecté les particules peut éventuellement être réalisée afin de déterminer la concentration en masse ([M]). Pour déterminer la concentration en TiO₂ ([TiO₂]), la méthode la plus généralement utilisée consiste à mettre en solution les particules présentes sur le filtre et les parois du porte-filtre, et à doser le titane par spectrométrie atomique (ICP-AES ou ICP-MS en fonction de la sensibilité nécessaire). Plusieurs protocoles fondés sur cette méthode ont notamment été validés pour la mise en solution et l'analyse du TiO₂ [17,18,19]. Le résultat de l'analyse gravimétrique n'est qu'indicatif. En effet, dans le protocole standard, les particules éventuellement déposées au sein du système porte-filtre en aval du sélecteur granulométrique ne sont pas prises en compte. Ainsi, la concentration en masse ne peut être utilisée pour une comparaison à la valeur limite, mais donne néanmoins une bonne indication sur la quantité de matière prélevée.

Les concentrations en TiO₂ mesurées dans l'air des lieux de travail vont ensuite être comparées aux valeurs limites retenues - 0,3 mg/m³ pour le TiO₂ ultrafin et 2,4 mg/m³ pour le TiO₂ fin - en accord avec les référentiels réglementaires ou normatifs pour lesquels plusieurs mesurages sont nécessaires (décret 2009-1570 du 15 décembre 2009; [12]). Différentes situations sont alors possibles. Dans le cas où les concentrations en TiO₂ obtenues sont supérieures à 0,03 mg/m³ (correspondant au 1/10^e de la valeur limite la plus faible de 0,3 mg/m³), le diagnostic final repose sur la situation telle qu'elle a pu être évaluée lors de la première phase (situation B ou C). Dans le cas où la présence de TiO₂ ultrafin ne peut être exclue (situation C), la valeur limite à laquelle les concentrations mesurées devront être comparées correspondra au cas le plus défavorable, soit 0,3 mg/m³ (présence de TiO₂ ultrafin uniquement).

La démarche opérationnelle proposée repose exclusivement sur une approche conventionnelle en termes de prélèvement et d'analyse. Elle permet de répondre à un objectif de diagnostic de respect ou de dépassement des VLEP proposées dans cet article pour les fractions fines et ultrafines de TiO₂. Elle ne permet pas à elle seule de répondre, par exemple, aux besoins des études de postes destinés aux travaux épidémiologiques.

Dans ce cas, la stratégie devra également intégrer d'autres aspects et techniques de mesure décrits par ailleurs [14,15].

Vers une VLEP pour le TiO₂ nanométrique ?

En 2011, le NIOSH a recommandé une VLEP de 0,3 mg/m³ pour la fraction ultrafine d'un aérosol de TiO₂ (10 heures par jour, 40 heures par semaine) avec un risque additionnel de cancer de 1/1000.

Par « fraction ultrafine », le NIOSH entend toutes les particules primaires de diamètre inférieur à 100 nm, mais aussi tous les agrégats ou agglomérats de taille supérieure, nanostructurés, c'est-à-dire composés de particules primaires de diamètre inférieur à 100 nm et pouvant atteindre le compartiment alvéolaire des poumons. En effet, le NIOSH estime que ces structures se comportent biologiquement comme les particules primaires nanométriques qui les constituent du fait de leur grande surface spécifique. Cette valeur a été calculée par modélisation à partir de la relation dose-réponse des tumeurs pulmonaires observées chez le rat, puis extrapolée à l'homme exposé professionnellement.

Cette valeur limite d'exposition professionnelle de 0,3 mg/m³ peut être utilisée comme une base de

travail contribuant à l'établissement d'une future VLEP française pour le TiO₂ ultrafin. Il est important de noter que le NIOSH a retenu un risque de cancer de 1/1000, qui est supérieur au risque habituellement retenu en France. Dans le contexte français, les valeurs limites proposées dans le tableau 4-7 de la monographie du NIOSH [2] pour d'autres valeurs de risque calculées pourraient également être envisagées (par exemple, une valeur limite de 0,07 mg/m³ au risque calculé à 1/10000) tout en considérant que le NIOSH a estimé que le risque réel de cancer est très inférieur à ce risque calculé de 1/1000 pour une exposition de 0,3 mg/m³. Il est également intéressant de relever que les valeurs limites proposées par le BAuA de 0,11 mg/m³ et 0,19 mg/m³ correspondent respectivement aux valeurs recommandées par le NIOSH pour un risque de cancer de 1/5000 et de 1/2000. ●

1. *Nanotechnologies: a preliminary risk analysis. Workshop organisé en mars 2004 par le Health and Consumer Protection Directorate General de la Commission européenne.*

2. *Ayant conduit le NIOSH à proposer des TLV de 1,5 mg/m³ pour le dioxyde de titane fin et 0,1 mg/m³ pour le dioxyde de titane ultrafin.*

3. *TLV pour le dioxyde de titane ultrafin/TLV pour le dioxyde de titane fin = 0,1/1,5 = 0,066.*

4. *Maximale Arbeitsplatz Konzentration (MAK).*

BIBLIOGRAPHIE

[1] B. HERVÉ-BAZIN, INRS, Valeurs limites « poussières totales et alvéolaires » : nécessité d'une réévaluation, *Hygiène et Sécurité au Travail*, PR 16, 2005.

[2] NIOSH, *Current intelligence bulletin n°63. Occupational exposure to titanium dioxide*, 2011.

[3] NEDO, *Risk assessment of manufactured nanomaterials: titanium dioxide*, 2011.

[4] BSI, *Nanotechnologies, Part 2: Guide to safe handling and disposal of manufactured nanomaterials*, PD 6699-2, 2007.

[5] MAK, *General threshold limit value for dust (respirable fraction) (biopersistent granular dusts)*, 2011.

[6] BAuA, *Announcement on hazardous substances 527, Manufactured nanomaterials*, 2013.

[7] BAuA, *Assessment criterion (reference value) for granular biopersistent particles without known significant specific toxicity (nanoscaled GBP) (respirable dust) generated from manufactured ultrafine particles*, 2015.

[8] IFA, *Criteria for assessment of the effectiveness of protective measures*: www.dguv.de/ifa/Fachinfos/Nanopartikel-am-Arbeitsplatz/Beurteilung-von-Schutzmaßnahmen/index-2.jsp

[9] MAK, *Titanium dioxide (respirable fraction)*,

MAK value documentation 2009.

[10] WARHEIT DB, *How to measure hazards/risks following exposures to nanoscale or pigment-grade titanium dioxide particles*. *Toxicol. Lett.* 220(2):193-204, 2013.

[11] K. DONALDSON, P. J. A. BORM, G. OBERDORSTER, K. E. PINKERTON, V. STONE, C. L. TRAN, *Concordance between in vitro and in vivo dosimetry in the proinflammatory effects of low-toxicity, low-solubility particles: the key role of the proximal alveolar region*. *Inhal. Toxicol.* 20(1):53-62, 2008.

[12] AFNOR, *Air des lieux de travail - conduite d'une intervention en vue d'estimer l'exposition professionnelle aux agents chimiques par prélèvement et analyse de l'air des lieux de travail*. NF X43-298, Paris, 29 p., 2013.

[13] INRS, *Stratégie de prélèvement. Guide méthodologique MétroPol*, 2015 (disponible sur <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=outil49>).

[14] O. WITSCHGER, O. LE BIHAN, M. REYNIER, C. DURAND, A. MARCHETTO, E. ZIMMERMANN, D. CHARPENTIER, INRS, *Préconisations en matière de caractérisation des potentiels d'émission et d'exposition professionnelle aux aérosols lors d'opérations mettant en œuvre des nanomatériaux*. *Hygiène et Sécurité au Travail*, ND 2355, 226:41-55, 2012.

[15] OCDE, *Harmonized tiered approach to measure and assess the potential exposure to airborne emissions of engineered nano-objects and their agglomerates and aggregates at workplaces*. ENV/JM/MONO(2015)19, 51 p., 2015.

[16] I. GUSEVA-CANU, S. DUCAMP, L. DELABRE, S. AUDIGNON-DURAND, C. DUCROS, C. DURAND, Y. IWATSUBO, D. JEZEWSLI-SERRA, O. LE BIHAN, S. MALARD, A. RADAUCEANU, M. REYNIER, M. RICAUD, O. WITSCHGER, *Proposition de méthode d'identification et d'observation des postes de travail potentiellement exposants aux nanomatériaux*, *Références en Santé au Travail*, TM 35, 143:33-62, 2015.

[17] AFNOR, *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 (3 parties)*, NF EN ISO 15202, 2010.

[18] INRS, *Métaux et métalloïdes M-122. Base de données MétroPol*, 2015 (disponible sur <http://www.inrs.fr/publications/bdd/metropol.html>).

[19] I.A. MUDUNKOTUWA, T.R. ANTHONY, V.H. GRASSIAN, T.M. PETERS, *Accurate quantification of TiO₂ nanoparticles collected on air filters using a microwave-assisted acid digestion method*, *J. Occup. Environ. Hyg* 13(1):30-39, 2016.