

Les particules non classifiées autrement (PNCA) : comment les traiter en intervention préventive ?

par Christian Fortin, ing., Ph.D., Armand Didier Foguieng, M.Sc.
Direction de la Santé publique de Montréal, secteur Santé au travail

Résumé

Depuis plus de 20 ans, les chercheurs en hygiène du travail ont montré que les limites admissibles pour les particules peu toxiques et peu réactives (physiquement et chimiquement) doivent être réduites par un facteur 10 pour les particules respirables et 4 pour les inhalables afin de prévenir les maladies pulmonaires professionnelles, notamment les bronchites et les maladies pulmonaires obstructives chroniques. Cette conclusion est basée sur des études variées des mécanismes de clairance pulmonaire et des effets toxiques de ces particules en fonction de leur concentration dans l'air, de leur granulométrie, de leur volume de déplacement dans le liquide lysosomal, de leur surface et de leur forme.

Il faudrait réviser en conséquence les limites admissibles et les limites généralement recommandées des particules non classifiées autrement (PNCA) ainsi que celles de plusieurs dizaines de substances peu solubles et peu toxiques pour lesquelles il y a des limites réglementaires ou recommandées. Les règles proposées par les chercheurs puis adoptées par des organisations hautement reconnues en hygiène du travail devraient être utilisées systématiquement pour ajuster toutes ces limites. Les règles proposées pour le faire, les faits principaux dont elles découlent et leurs conséquences sur les limites admissibles et recommandées actuellement seront revues systématiquement au cours de cette présentation.

Termes clés : Particules nuisibles. Limites recommandées. Clairance pulmonaire. Macrophages.

1. Introduction

Le lien entre pneumoconioses et empoûssièrement est bien connu depuis des siècles dans les mines, la métallurgie, le textile et de nombreuses industries. Depuis plus de 20 ans, les chercheurs en hygiène du travail ont montré que les limites recommandées actuellement pour les PNCA doivent être réduites afin de prévenir les maladies pulmonaires professionnelles, notamment les bronchites et les maladies pulmonaires obstructives chroniques.

Plus précisément, il faudrait notamment réduire les limites recommandées par l'ACGIH (2019) :

- a. de 10 à 2,5 mg/m³ pour les particules inhalables ;
- b. de 3 à 0,3 d mg/m³ pour les particules respirables, où d est la densité de la substance ou du mélange de substances dans l'aérosol de particules.

Cela signifie, par exemple, qu'on adoptera pour les particules respirables des limites recommandées de 0,6 mg/m³ pour le graphite, de 0,7 pour la bauxite, de 0,8 pour de nombreux silicates et de 1,3 pour le dioxyde de titane. On peut souligner ici que les limites de 3 et 10 mg/m³, recommandées

depuis 2001 par l'ACGIH, proviennent essentiellement des études chez les mineurs de charbon dont la densité d'agglomérat dans la fraction respirable est d'environ 3 g/cc, et où la poussière est toujours un mélange complexe de matériaux.

Les données et les arguments avancés pour soutenir les recommandations indiquées proviennent :

- a. d'études en laboratoire de la clairance pulmonaire chez des animaux ;
- b. d'études de la clairance pulmonaire chez des volontaires humains à l'aide de particules marquées radioactivement ;
- c. de modèles biomathématiques de la mobilité des macrophages pulmonaires ;
- d. de mesures de la charge pulmonaire en poussière durant l'autopsie de centaines d'anciens mineurs ;
- e. d'études ayant pour but de mesurer les effets de masse et de surface de diverses particules chez des animaux ou sur des cellules.

Les paragraphes suivants présentent les faits principaux menant à ces recommandations.

2. Particules non classifiées autrement

Au Québec, dans le Règlement sur la santé et la sécurité du travail (RSST), les PNCA sont définies entre parenthèses comme des poussières. À propos d'un aérosol, c'est le terme « particules » qui devrait être utilisé puisqu'il recouvre également les brouillards de certaines substances peu toxiques et à longue durée de vie dans les poumons, telles que les huiles minérales ou végétales pures utilisées dans certains procédés.

Définition des PNCA

Les PNCA peuvent être définies comme des particules :

- solides ou liquides
- sans limites réglementaires
- sans limites recommandées
- peu solubles ($< 0,1$ g/cc de solvant)
- faiblement toxiques, i.e. non cytotoxiques, génotoxiques, sensibilisants, ionisants, cancérigènes, ou réactives avec le tissu pulmonaire
- toxiques principalement par surcharge de la clairance pulmonaire.

Cette définition correspond à celle de l'ACGIH (2019). La réactivité d'une substance dans les tissus pulmonaires peut être chimique ou physique. C'est par des mécanismes physique que, par exemple, le quartz et l'amiante sont cytotoxiques tandis que les fibres d'amiante sont génotoxiques.

Pour des raisons historiques et linguistiques, les PNCA sont désignées dans la littérature scientifique et selon le contexte par des sigles très variés. Il y a en particulier PNOC, PNOS et PNOR, avec PNO pour *Particulates Not Otherwise*, C pour *Classified*, S pour *Specified* et R pour *Regulated*. Pendant longtemps, elles ont été appelées des *Nuisance Particulates*.

Nécessité de limites pour les PNCA

Il y a des dizaines de milliers de substances qui sont utilisées en quantités industrielles dans de nombreux milieux de travail. Mais il n'y en a que 1000 environ pour lesquelles il y a des limites à

respecter ou recommandées. Par conséquent, il importe d'avoir une démarche systématique et claire pour toutes les autres substances, quel que soit leur niveau de toxicité.

Les limites recommandées pour les PNCA servent de limites-parapluie pour toutes les substances à propos desquelles on a peu d'information, mais qui semblent peu solubles, peu toxiques et peu réactives. Dans tous les cas, avec davantage d'information, on peut essayer de proposer des limites sécuritaires fondées sur les connaissances et les règles de l'art actuelles.

2.1 Pratique habituelle recommandée

Devant une substance ou un mélange de substances, les spécialistes en hygiène du travail commencent par consulter les fiches de sécurité. Ils vérifient d'abord s'il y a des limites réglementaires au Québec pour chaque substance. S'il n'y en a pas, ils vérifient s'il y en a ailleurs dans le monde, plus spécialement au Canada, aux États-Unis, en France, en Grande-Bretagne, en Allemagne et en Australie. Ils cherchent ensuite à savoir s'il y a des limites recommandées par des organisations reconnues comme l'ACGIH, le NIOSH, l'INRS en France, le HSE britannique ou le MAK en Allemagne, et sur quoi elles sont fondées.

Dans le cas d'une substance toxique ou réactive sans limites recommandées, ils consulteront la littérature scientifique, des médecins du travail et des toxicologues, par exemple du RepTox de la CNESST, du Centre de toxicologie du Québec ou des universités, afin de pouvoir proposer si possible des limites sécuritaires, fondées sur les connaissances et les règles de l'art actuelles.

Dans le cas d'une substance sans limites recommandées, peu toxique et peu réactive, ils vérifieront la solubilité de celle-ci dans l'eau ou, de préférence, dans les liquides pulmonaires artificiels normalisés (solutions de Gembel). Ces derniers ont un pH très différent de celui de l'eau pure. Les liquides pulmonaires interstitiel et alvéolaire ont un pH de 7.4, tandis que le liquide lysosomal dans les macrophages en a un de 4.5.

2.2 Pratique observée à l'occasion

Pour diverses raisons notamment d'ordre pratique ou légal, il arrive que des spécialistes en santé et sécurité du travail ne suivent pas la pratique habituellement recommandée. Certains ne connaissent pas la définition précédente et toutes les conditions qui doivent s'appliquer pour qu'une substance soit effectivement classée dans la catégorie des PNCA. C'est parfois le cas lorsqu'ils travaillent principalement avec le règlement plutôt qu'avec les recommandations de l'ACGIH. D'autres veulent simplement connaître les concentrations globales des contaminants dans l'air, avant d'aller plus loin, ou pour répondre à une demande d'un inspecteur de la CNESST.

Un examen rapide d'une base de données contenant les résultats d'analyses réalisées par l'IRSST au cours des dix dernières années nous a permis de relever de nombreuses demandes d'analyses gravimétriques pour des substances ou des mélanges de substances assimilés par les demandeurs à des PNCA. Nous avons ainsi noté la présence fréquente de demandes d'analyse pour des poussières de métaux, de substances chimiques et de substances poussières organiques pour lesquelles les limites pour les PNCA ne peuvent pas être appliquées.

Par exemple, il y eu des demandes pour des poussières contenant :

- de l'acier et de l'aluminium
- de l'aluminium et du PVC
- des alliages d'aluminium et de cuivre
- du dioxyde de titane
- des pigments insolubles de peinture
- de la peinture en poudre
- du noir de carbone
- de l'hydroxyde d'aluminium
- du sulfate de baryum
- du béton (contenant de la silice)
- du gypse
- du coton synthétique
- des fibres de verre

- du pentoxyde de phosphore (se transformant en acide phosphorique au contact des muqueuses)
- de la bentonite de bis
- du PVC, du Kevlar ou d'autres plastiques
- des farines de céréales
- des poussières de thés, d'épices, de café, de lait en poudre, de cacao, de plumes, de sucre et de cellulose
- des poussières de médicaments pour le cœur et le SNC ou contenant des hormones.

Les limites pour les PNCA sont clairement inadéquates pour ces substances. Plusieurs d'entre elles sont des mélanges de substances dont certaines ont déjà des limites admissibles (RSST) ou recommandées (ACGIH). Par exemple, le pentoxyde de phosphore n'a pas de limite admissible dans le RSST. Pourtant, on sait qu'il se transforme en acide phosphorique au contact des muqueuses, lequel a une limite admissible de 1 mg/m^3 en moyenne durant 8 heures. Un autre exemple est celui de la poussière de farine. Celle-ci n'a pas de limite dans le RSST mais l'ACGIH (2019) EN recommande une de $0,5 \text{ mg/m}^3$. Parfois, lorsqu'elle existe, la limite admissible pour une substance est égale à celle des PNCA mais elle est plus souvent inférieure ou très inférieure. Parfois encore, la limite admissible en poussière totale est égale à la limite recommandée en poussière inhalable, ce qui signifie que la limite recommandée pour la poussière totale devrait être plus basse que la limite admissible d'au moins 20%. Cependant, le chiffre exact dans un contexte particulier ne peut pas être prédit. Il doit être mesuré (Okamoto et al., 1998). Certaines des substances dans la liste ci-dessus sont très solubles, d'autres sont reconnues comme allergisantes ou asmathogènes, et d'autres encore ont des effets biologiques systémiques puissants.

2.3 Limites des PNCA comparées

Le **Tableau 2.1** ci-dessous permet de comparer les limites admissibles ou recommandées pour les PNCA, au Québec et ailleurs dans le monde.

Tableau 2.1 : Valeurs limites en mg/m³ pour les particules

PNCA	Québec	France	Australie	IBM	ACGIH	MAK
Respirables		5	2 à 5	0,4	3	0,3 x densité
Totales	10					
Inhalables		10	10	2,5	10	2,5
Depuis	1979	1984	1990	1992	1995	2012

Dans ce tableau, le Québec est isolé. Il n'a pas de limite admissible pour la fraction respirable des PNCA ni pour la fraction inhalable. Il est seul à en avoir encore une pour la fraction dite totale ou thoracique. Au Canada, au fédéral et dans la plupart des provinces dont l'Ontario et la Colombie-Britannique, on a adopté à peu de choses près les limites recommandées par l'ACGIH. Sur le plan légal, on observe deux approches complémentaires. Lorsque les limites recommandées par l'ACGIH changent, les anciennes valeurs continuent de s'appliquer durant une période relativement courte, durant laquelle le gouvernement évalue les changements puis les adopte officiellement. Dans les cas où certaines substances ne seraient pas encore mentionnées dans le règlement, les limites recommandées par l'ACGIH s'appliquent.

En France, selon l'INRS (2005), les limites pour les PNCA n'ont aucune base toxicologique. Historiquement, il s'agit de contrôler l'empoussièrement pour des raisons de sécurité (visibilité) et de confort (oculaire, respiratoire et psychologique). Les limites de l'Australie reprennent généralement celles de l'ACGIH. C'est le cas en particulier pour les PNCA. La limite pour la fraction respirable varie entre 2 et 5, selon les régions. Les limites pour les PNCA du MAK, de l'ACGIH et d'IBM sont basées sur les effets de la surcharge des mécanismes de clairance pulmonaire. Les fractions respirables semblent fort différentes mais elles reposent toutes en fait sur les mêmes analyses et les mêmes hypothèses. Pour IBM, il s'agit de particules de toner de photocopieuses et d'imprimantes, de faible densité. Le 2 à 5 mg/m³

de l'Australie et le 3 mg/m³ de l'ACGIH sont fortement influencés par les études sur l'exposition aux poussières de roche dans les mines de charbon (AIOH, 2016 ; ACGIH, 2001). En fait, on devrait lire le 3 mg/m³ de l'ACGIH comme une moyenne grossière d'une variété de poussières. L'ACGIH arrive à ce chiffre après avoir présenté les résultats de Morrow et al. (1991) selon lesquels la limite pour la fraction respirable des PNCA devrait être ajustée en fonction de la densité du matériau considéré, en prenant comme base 1 mg/m³ pour un matériau de densité 1. Ce qui donne par exemple des limites pour la fraction respirable de 1.1 mg/m³ pour le toner, 2.8 pour le calcaire, 3.0 pour le sulfate de calcium et 4.3 pour le TiO₂ (ACGIH, 2001). Il s'agit ici de la densité des poussières qui se retrouvent dans les macrophages pulmonaires, comme on le verra plus loin.

Néanmoins, l'ACGIH a adopté en 2001 la limite de 3 mg/m³ en affirmant que, sur les lieux de travail, la poussière aéroportée est généralement un mélange complexe de particules de densité variée. Cette affirmation, souvent reprise dans le contexte des poussières de roche dans les mines, ne s'applique pas vraiment en milieu industriel, du moins là où le matériau travaillé est plus homogène et d'une densité différente de la roche des mines. On pense en particulier aux poussières de bois, de métaux ou de plastiques ainsi qu'aux brouillards d'huile pure ou de paraffine.

La proposition de la Commission Allemande pour l'investigation des risques à la santé des produits chimiques au travail (MAK) est la plus claire

et la plus simple. Parce qu'elle intègre la notion de densité dans le calcul de la limite recommandée, on peut l'appliquer facilement à toute la classe des PNCA, sans devoir vérifier pour chaque substance la pertinence des hypothèses et des données qu'il y a derrière la limite proposée.

Il importe cependant de réfléchir au type de densité qu'il convient d'utiliser. De nombreux appareils de laboratoire permettent de mesurer précisément les principaux types de densité : apparente, squelettale, effective et réelle. La densité apparente d'un matériau non poreux est égale à sa densité réelle. Cette dernière constitue une bonne estimation de la densité des particules micrométriques.

Pour un matériau poreux, au contraire, la densité réelle, obtenue par la soustraction du volume des interstices et des pores du volume apparent, surestimera la densité des particules. Il en découlera une limite recommandée trop élevée. En pratique, il faut utiliser la densité effective correspondant au volume de déplacement dans un macrophage des particules. Cela signifie qu'il faut soustraire du volume apparent uniquement le volume des interstices et des pores qui sont suffisamment gros et bien situés pour être remplis par le liquide lysosomal, malgré les forces énormes de tension superficielle qui peuvent l'empêcher aux échelles micrométriques ou plus fines. La densité squelettale est obtenue en soustrayant le volume des interstices dans la masse du matériau mais pas celui des pores du volume apparent. Ce n'est pas un choix à considérer car il en découlerait une limite recommandée trop basse.

Dans le cas des poudres et des nanopoudres, ainsi que dans celui des nanoparticules produites dans diverses circonstances, il faut considérer la densité effective plus faible des particules aéropoortées, formées d'agrégats ou d'agglomérats de particules plus fines. La phagocytose ne détruit pas les liaisons d'agglomération ni celles d'agrégation. Ces dernières résultent de la fusion partielle entre particules ou de liaisons chimiques.

Elles sont beaucoup plus fortes que les forces de van der Waals à l'origine des agglomérats.

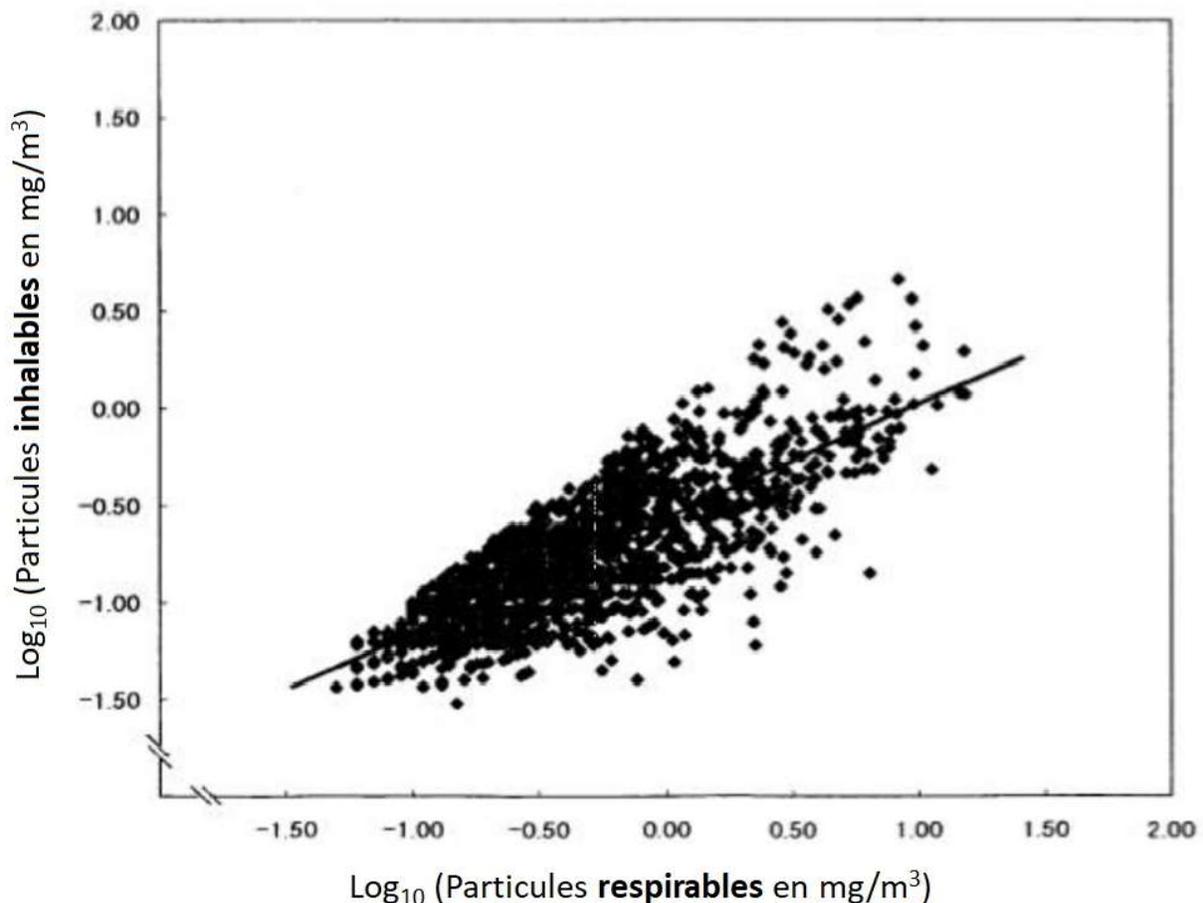
2.4 PNCA respirables et inhalables

En pratique, il est nécessaire d'avoir une limite pour les particules respirables et une autre pour les inhalables. Il n'est pas suffisant de vérifier une des deux limites. On ne peut prédire le rapport entre les respirables et les inhalables, à moins d'avoir des mesures spécifiques, récentes et fiables. Il faut généralement vérifier les deux simultanément. Pour un type de particules, le rapport varie avec la technologie utilisée, le niveau d'empoussièrément, le poste de travail, la tâche, l'opérateur et l'aménagement des lieux. Dans les mines, par exemple, il varie avec la largeur du front de taille. De nombreuses études l'ont démontré depuis des décennies.

Okamoto et al. (1998), en particulier, ont rapporté avoir mesuré les particules respirables et inhalables dans 1644 lieux de travail et calculé le rapport des respirables sur les inhalables (R/I) pour chaque lieu. Les concentrations d'inhalables étaient en moyenne 2,6 fois plus élevées que les respirables ($R = 0,78$; $R^2 = 0,61$). Le rapport R/I variait substantiellement selon le type de travail. Le plus haut a été trouvé dans les travaux de soudage ($53\% \pm 19\%$) et le plus bas dans les fonderies ($23\% \pm 16\%$). Ces écart-types montrent que 95% des rapports R/I se situaient entre environ 0,15 et 0,90 dans le premier cas et entre 0 et 0,55 dans le second.

La **Figure 2.1** illustre les résultats d'Okamoto et al. (1998). Elle montre clairement les difficultés de principe et pratiques qu'il y aurait à utiliser seulement la droite de régression, même sur les concentrations log-transformées. Tant que les procédés, les méthodes et les conditions de travail ne changent pas trop, il est tout-à-fait possible que le rapport observé à un poste de travail durant une tâche soit relativement stable. C'est une question d'expérience.

Figure 2.1 : Corrélations entre respirables et inhalables



Source : Okamoto et al. (1998). *Variation in the ratio of respirable particulates over inhalable particulates by type of dust workplace.* Int Arch Occ Environ Health 71:111-116.

Cependant et depuis des décennies, il n'est pas bien difficile d'échantillonner simultanément les deux fractions en zone respiratoire. Il suffit d'une petite pompe et d'un distributeur de débit. Lorsqu'on doit poser la pompe sur le côté de la ceinture du travailleur plutôt qu'à l'arrière, il est parfois préférable pour le confort de celui-ci d'utiliser deux pompes, une de chaque côté.

2.5 Impact sur les limites admissibles

Afin de prévenir la surcharge des mécanismes de clairance pulmonaire, il faudrait adopter les recommandations d'au plus $2,5 \text{ mg/m}^3$ pour les particules inhalables et de $0,3 \text{ mg/m}^3$ pour les respirables. Dans le RSST, il y a, outre la classe des

PNCA, 67 substances insolubles et faiblement toxiques pour lesquelles il faudrait adopter des limites similaires, beaucoup plus restrictives. Le **Tableau 2.2** montre la distribution de ces substances par catégorie.

Il y a 21 substances dont la limite en poussière totale est de 5 mg/m^3 . En fonction de leur densité, les limites en poussière respirables devraient être fixées entre 0,3 pour la plus petite et $2,4 \text{ mg/m}^3$ pour la plus grande. Pour les inhalables, la limite devrait être d'au plus de 2,5. Cette dernière pourrait être suffisante si on adopte la pratique recommandée de toujours vérifier les deux limites simultanément. Sinon, on pourrait tenir compte de la corrélation générale entre les respirables et les

Tableau 2.2 : Particules insolubles du RSST et limites à recommander

Limites en 2019 du RSST en mg/m ³ P Totales	Nombre de substances	Intervalles des limites recommandées			
		Respirables		Inhalables	
		min	max	min	max
5	21	0,3	2,4	0,5	2,5
6	3	0,6	0,8	1,4	2,1
10	43	0,2	2,3	0,5	2,5
Global	67	0,2	2,4	0,5	2,5

inhalables, et fixer des valeurs différentes d'une substance à l'autre pour la fraction inhalable. Le dépassement de cette valeur signifierait alors un dépassement probable de la limite pour les respirables. Pour prévenir la surcharge pulmonaire, l'échantillonnage des particules respirables est cependant primordial.

Il y a ensuite 3 substances dont la limite en poussière totale est de **6 mg/m³**. En fonction de leur densité, les limites en poussière respirables devraient être fixées pour celles-ci entre 0,6 pour la plus petite et 0,8 mg/m³ pour la plus grande. Les limites pour la fraction inhalable suivent le même raisonnement que précédemment.

Il y a enfin 43 substances dont la limite en poussière totale est de **10 mg/m³**. En fonction de leur densité, les limites en poussière respirables devraient être fixées entre 0,2 pour la plus petite et 2,3 mg/m³ pour la plus grande. Les limites pour la fraction inhalable suivent aussi le même raisonnement que précédemment.

3. Clairance pulmonaire

Les mécanismes de clairance pulmonaire sont nombreux, complexes et en interaction constante :

- cils vibratiles jusqu'à la 20^e génération de bronches, captant la plupart des particules de plus de 5 microns de diamètre aérodynamique pour les évacuer en moins de 24 heures par l'estomac

- processus variés de transport vers l'interstitium puis les vaisseaux sanguins et lymphatiques, pour être éventuellement traitées et éliminées par divers processus
- processus de transport actif vers les cils vibratiles par les macrophages alvéolaires
- processus variés d'encapsulation des corps insolubles dans les tissus pulmonaires
- émission de signaux chimiques par les cellules sur lesquelles se déposent des particules pour :
 - attirer des macrophages et des lymphocytes vers les particules
 - lancer la production de protéines s'attachant aux particules afin de faciliter leur reconnaissance et leur traitement par le système immunitaire.
- phagocytose des particules par les neutrophiles, les macrophages pulmonaires (alvéolaires, interstitiel et autres), les cellules dendritiques et d'autres cellules immunitaires
- émission de signaux chimiques par les cellules immunitaires afin :
 - d'attirer d'autres cellules immunitaires (signaux inflammatoires)
 - stimuler la croissance de tissu conjonctif pour réparer les régions endommagées ou pour encapsuler les corps étrangers (signaux anti-inflammatoires).

- présentation d'antigènes par les cellules immunitaires aux lymphocytes tueurs et aux autres cellules immunitaires.

3.1 Rôle des macrophages pulmonaires

Les macrophages pulmonaires peuvent être classés en sous-populations très variées. Il y a plusieurs catégories, plusieurs types par catégorie et plusieurs phénotypes par type ou sous-type. L'appartenance à une sous-population peut changer en fonction du contexte, c'est-à-dire des processus et des gènes qui sont activés en interaction avec l'environnement local.

Les macrophages sont des cellules qui apprennent durant toute leur vie. Ils apprennent à reconnaître des particules étrangères et les phagocyter. Ils communiquent de plusieurs façons avec les autres cellules immunitaires. Ils peuvent leur présenter des antigènes, élaborés à partir de ce qu'ils ont phagocyté, et s'en faire présenter. Ils peuvent dans certains cas perdre une partie de leurs acquis et régresser puis apprendre ensuite de nouvelles choses ou évoluer dans une autre direction.

Il y a des macrophages pulmonaires résidents (alvéolaires, interstitiels et autres), à longue durée de vie et d'origine embryonnaire, et des macrophages à courte durée de vie, appelés à la rescousse par les premiers. Dans chaque type, il y aurait des macrophages plutôt pro-inflammatoires et d'autres plutôt anti-inflammatoires. L'équilibre entre ces deux catégories est essentiel pour une bonne santé. Toutefois, l'appartenance à une de ces deux catégories semble plutôt flexible, et dépendre des besoins locaux, tels que perçus par les macrophages.

Les macrophages résidents patrouillent sans cesse le tissu pulmonaire. Ils le débarrassent par phagocytose des débris de cellules mortes, des bactéries et des particules étrangères. Au besoin, ils peuvent attirer vers eux d'autres cellules immunitaires (comme d'autres macrophages, des lymphocytes tueurs, des cellules dendritiques, des neutrophiles et d'autres globules blancs) et recruter des monocytes circulants pour qu'ils se transforment en macrophages tissulaires. Lorsque ces

cellules meurent après avoir accompli leur tâche, leurs débris pourront servir à élaborer des antigènes, après phagocytose par les macrophages et les cellules dendritiques.

3.1.1 Macrophages alvéolaires

Les macrophages alvéolaires phagocytent les particules qui se rendent jusqu'aux alvéoles et celles qui se déposent sur les bifurcations des bronches. Lorsqu'ils sont surchargés de particules insolubles, leur vitesse de déplacement propre diminue, ils perdent leurs fonctions immunitaires et ils tentent de se transporter jusqu'aux cils vibratiles pour être évacués avec leur chargement vers l'estomac. Ils peuvent aussi passer dans le tissu interstitiel en essayant de sortir des alvéoles pulmonaires. S'ils meurent en cours de route, ils libèrent le liquide et le chargement en particules de leurs lysosomes. Le liquide attaquera les cellules avoisinantes et attirera d'autres macrophages. Ceux-ci phagocyteront les débris cellulaires et les particules encore sur place. Entre-temps, plusieurs particules auront été déplacées par les mouvements alternatifs du liquide surfactant à la surface des alvéoles et des générations de bronches non ciliées. Plusieurs seront passées dans le tissu interstitiel. On peut noter que les macrophages interstitiels sont en général plus petits que les macrophages alvéolaires et moins rapides à phagocyter des particules étrangères.

En cas d'empoussièrisme élevé (ainsi que chez les fumeurs), le nombre de macrophages pulmonaires peut doubler. Les macrophages additionnels proviennent en partie du recrutement de monocytes circulants. Ils pourraient provenir aussi d'une classe particulière, d'origine embryonnaire, de macrophages, capables de se multiplier en présence de certains signaux chimiques.

La vitesse de déplacement propre d'un macrophage alvéolaire diminue graduellement de 9,6 $\mu\text{m}/\text{min}$ à 0, au fur et à mesure que le volume de son chargement croît entre 60 et 600 μm^3 de particules. Lorsque sa vitesse tombe autour de 4 à 5 $\mu\text{m}/\text{min}$, il perd ses fonctions immunitaires, probablement parce que ses mouvements, devenus plus difficiles, endommagent ses pseudopodes.

Quand, pour des particules de densité 1, l'exposition passe au-dessus de 1 mg/m³ durant 8 h, la demi-vie de clairance des macrophages alvéolaires humains passe de 250 à 500 jours malgré un doublement de leur nombre.

Même lorsque sa vitesse propre est nulle, un macrophage alvéolaire peut continuer de se déplacer grâce aux mécanismes de transport alvéolaire et ciliaire. Toutefois, ceux-ci peuvent se poursuivre, ralentir ou s'arrêter. Tout dépend selon le type et le contenu de l'aérosol. Lorsqu'ils ralentissent trop, les macrophages finissent par mourir en masse dans le tissu pulmonaire, libérant leur charge de particules, leurs sucs digestifs (pH 4,5) ainsi que diverses substances chimiques pro-inflammatoires. Ces signaux attirent des macrophages, des neutrophiles, des lymphocytes et d'autres cellules immunitaires, ce qui peut aggraver l'inflammation et déclencher divers processus d'encapsulation et de fibrose.

Le **Tableau 3.1** indique les caractéristiques principales des macrophages alvéolaires humains. Le **Tableau 3.2** permet de comparer ces caractéristiques avec celles des alvéoles pulmonaires. Le

volume d'un macrophage alvéolaire humain est de $4\,990 \pm 174 \mu\text{m}^3$. Son diamètre moyen est de $21,2 \pm 0,3$ microns. Les chiffres beaucoup plus petits retrouvés dans la littérature, par exemple dans INRS (2005), correspondent à des extrapolations faites à partir des rats. Ils ne s'appliquent pas aux hamsters, aux singes, aux primates, ni aux humains. Le temps moyen passé par un macrophage à patrouiller dans une alvéole propre est de 18,2 mn, en marche aléatoire, avec un écart-type de 18,2 mn. Dans les cas où des poussières se sont déposés dans une alvéole, les cellules en contact avec celles-ci émettent des signaux chimiques qui attirent le macrophage directement vers elles. Sa marche n'est plus alors aléatoire mais directe, avec un petit bruit aléatoire. Chez un sujet de 85 kg, il y a environ 82 millions de macrophages dans les poumons, c'est-à-dire environ 0,3 macrophage par alvéole. En moyenne, chaque alvéole pulmonaire est visitée 24 fois par 24 h par un macrophage alvéolaire.

Tableau 3.1 : Caractéristiques des macrophages alvéolaires

Macrophages alvéolaires (MA)	
Rayon	10,6 ± 0,15 μm
Périmètre	66,6 μm
Surface	1 412 μm ²
Volume	4 989 ± 174 μm ³
Surface de contact	560 μm ²
Vitesse propre avec charge < 60 μm ³ de particules	9,6 μm/mn
Nombre de macrophages dans les deux poumons ^{1,2}	82 millions
Nombre de macrophages par alvéole	0,3
Alvéoles explorées en moyenne par un MA par 24 h	79,2
Temps moyen d'un MA dans une alvéole propre ³	18,2 minutes
Notes : 1. Chez un travailleur moyen de 85 kg. 2. Égal à environ 556 ± 66.2 par mm ³ chez un non-fumeur et 944.3 ± 77.8 chez un fumeur. 3. Temps moyen et écart-type de 18,2 minutes, en marche aléatoire.	

Tableau 3.2 : Alvéoles pulmonaires et macrophages alvéolaires

Alvéoles pulmonaires	
Rayon interne	150 µm
Rayon de l'ouverture	100 µm
Angle de l'ouverture, vu du centre	1,459 rad
Hauteur de la calotte sphérique manquante au-dessus de l'ouverture	38,2 µm
Périmètre transversal médian	942,5 µm
Périmètre transversal médian équivalent à :	70,6 macrophages
Périmètre entre les bords de l'ouverture, le long d'un méridien	723,6 µm
Surface nette, avec calotte absente	2,467·10 ⁵ µm ²
Surface nette équivalente à :	440,4 macrophages
Volume net, avec calotte absente	1,351·10⁷ µm³
Temps moyen de transit le long d'un périmètre, à partir du point le plus éloigné	37,7 minutes
Temps de transit en marche aléatoire (s = 18,2 mn) :	18,2 minutes
Nombre moyen d'alvéoles explorées par 24 h par MA :	79,2 alvéoles
Nombre moyen de visites par alvéole par 24 heures par des MA :	23,8 visites

3.2 Surcharge de la clairance pulmonaires

Les signes de surcharge de la clairance pulmonaire sont les suivants :

- inflammation pulmonaire persistante
- toux fréquente, avec ou sans crachats
- épisodes d'aggravation aiguë des symptômes
- bronchite chronique (> 3 mois)
- dyspnée (essoufflement rapide ou constant)
- dilatation des bronches
- disparition plus ou moins étendue des cils vibratiles
- perte de capacité pulmonaire (volume expiré forcé sur 1 s, capacité vitale et ratio FEV₁ sur FVC)
- gros macrophages surchargés de particules dans un lavage broncho-alvéolaire ou une biopsie
- gros macrophages désactivés du point de vue immunitaire
- maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).

3.3 Facteurs prédictifs d'inflammation pulmonaire avec des PNCA

Selon plusieurs chercheurs, pour les particules peu solubles et peu toxiques (PNCA), la surface totale des particules dans les poumons est un facteur important dans l'inflammation et la fibrose pulmonaires, avec un seuil situé entre environ 1 et 10 cm² par cm² de surface cellulaire exposée. Par conséquent, la limite recommandée pour ces particules devrait s'exprimer en cm² de particules respirables par m³ d'air. Pour un même volume total, la surface totale des particules grandie rapidement quand leur diamètre moyen diminue. La **Figure 3.1** illustre cette relation.

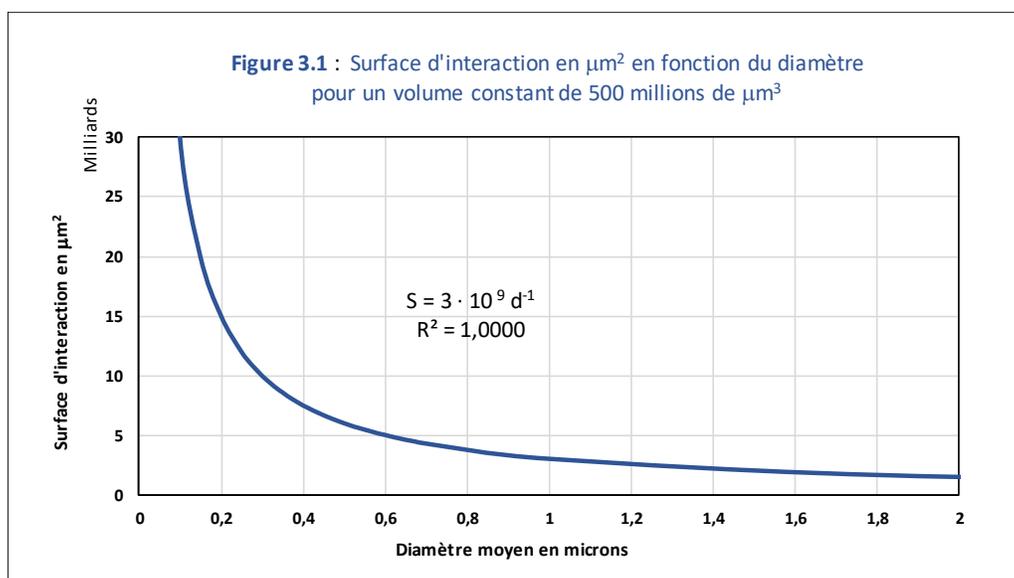
Pour d'autres chercheurs, c'est la forme et la taille des particules qui expliquent l'essentiel de leurs effets toxiques plutôt que leur surface. Certaines formes entraînent rapidement des tentatives de phagocytose par les macrophages. Une taille trop grosse l'interdit tandis qu'une taille trop petite rend leur détection plus difficile et facilite leur passage dans le tissu interstitiel ou dans les systèmes sanguins ou lymphatiques.

Pour d'autres encore, le volume déplacé dans les macrophages par les particules reste le meilleur

indicateur, avec un seuil situé pour la fraction respirable autour de $0,8 \text{ ml m}^{-3}$ fois la densité effective des particules, chez un travailleur moyen, et de $0,3 \text{ ml m}^{-3}$ fois la densité effective, pour une population de travailleurs.

Une limite plus basse est nécessaire pour protéger environ 95% de la population, compte tenu des grandes variations entre les personnes, au niveau génétique et pulmonaire. Les gènes présents dans les cellules pulmonaires et immunitaires varient d'un travailleur à l'autre. Il en est de même des systèmes enzymatiques, des mécanismes d'ac-

tivation des gènes ainsi que ceux de reconnaissance et de traitement des particules étrangères, tous déterminés par les gènes. La capacité pulmonaire varie d'un travailleur à l'autre, selon leur histoire personnelle et professionnelle, et en fonction de leur niveau d'activité physique. La géométrie fine des poumons s'adapte graduellement au niveau d'activité physique de façon à optimiser la ventilation pulmonaire. Cependant, les poumons dont la géométrie est meilleure de ce point de vue sont plus sensibles. Ils développent plus facilement des signes d'inflammation des voies respiratoires (Mauroy, 2005).



4. Deux cas d'exposition à des poussières peu solubles et peu toxiques

Les tableaux et figures de ce paragraphe illustrent la distribution du nombre et de la masse des particules en fonction de leur diamètre optique apparent, pour deux types de particules peu solubles et peu toxiques :

- des poussières de thés et de tisanes aromatisés avec des herbes, des fleurs, des épices et des arômes ;
- des poussières d'aluminium.

Les poussières de thés et de tisanes, après dissolution de leurs composantes solubles, sont constituées essentiellement de cellulose peu soluble et peu toxique. Elles sont également faiblement allergènes. Certaines épices et certains aromates sont reconnus irritants ou reconnus allergènes.

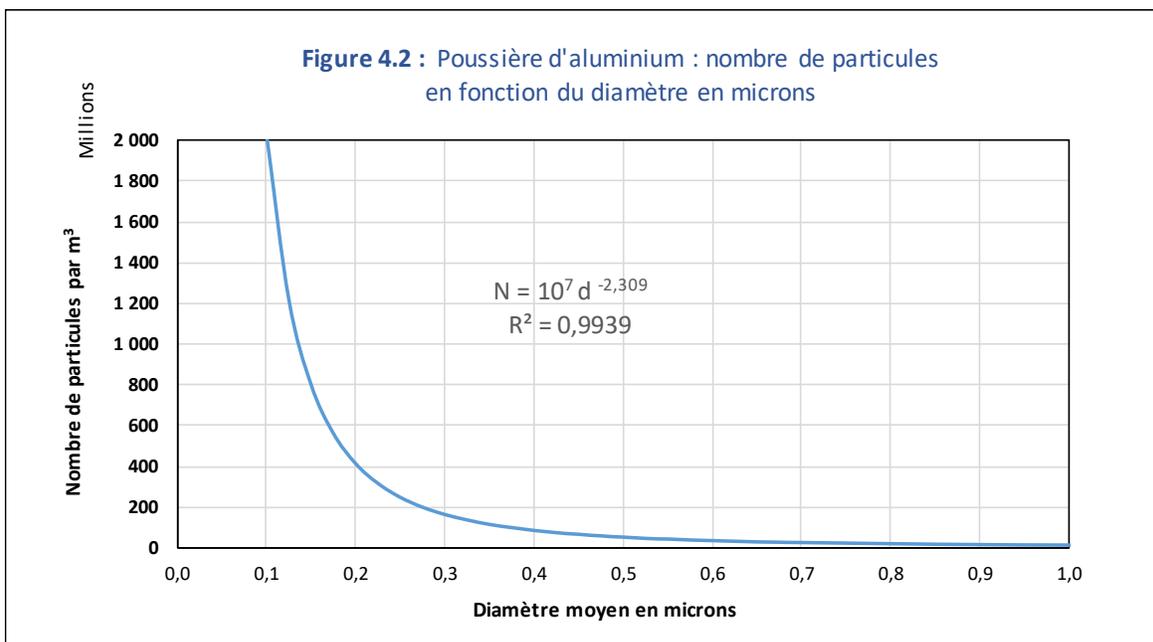
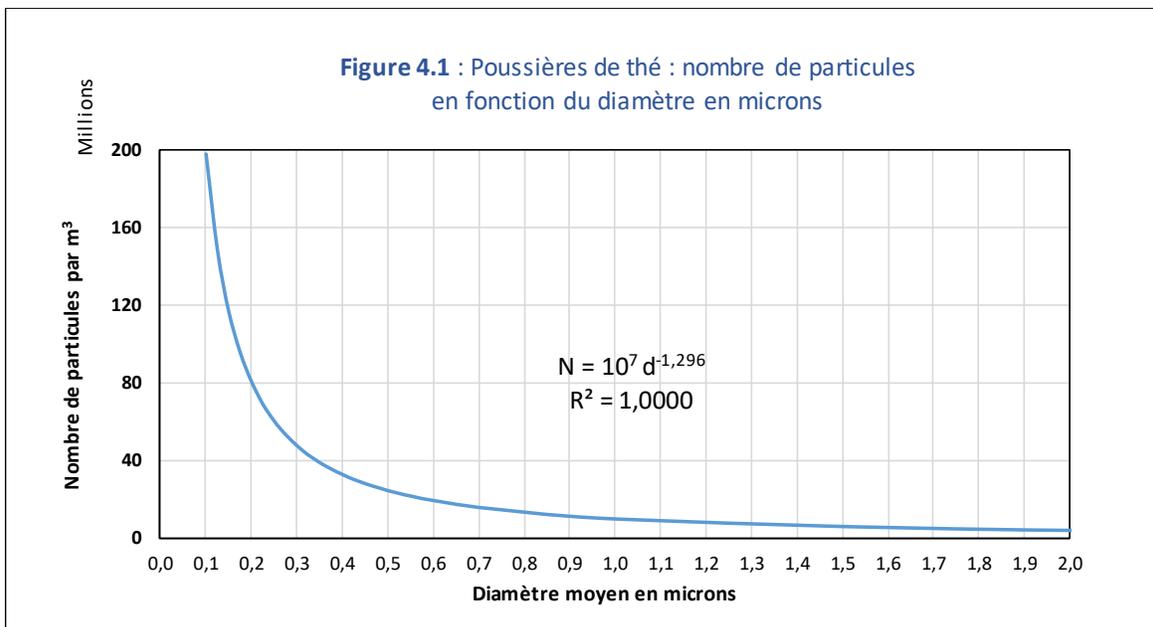
Les nombres en fonction du diamètre ont été obtenus à l'aide d'un compteur de particules à plusieurs canaux de marque HalTech. Les **Figures 4.1** et **4.2** montrent les relations très simples entre ces nombres et le diamètre apparent des particules. La différence entre les exposants est sans doute attribuable en partie aux différences de forme entre

ces deux types de particules, et en partie aux différences de propriétés optiques.

Les masses et les volumes ont été estimés par post-étalonnage à l'aide d'échantillons gravimétriques prélevés parallèlement en zone respiratoire (Tableaux 4.1 à 4.6). L'utilisation du volume des particules inspirées et retenues dans les poumons

nous a permis ensuite d'estimer la baisse équivalente de clairance pulmonaire associée aux macrophages alvéolaires (Tableaux 4.3 et 4.6).

Dans les deux cas, nous présumons que les particules phagocytées se répartissent aléatoirement entre les macrophages alvéolaires, bien que ceux-ci tendent à se regrouper autour des endroits où la

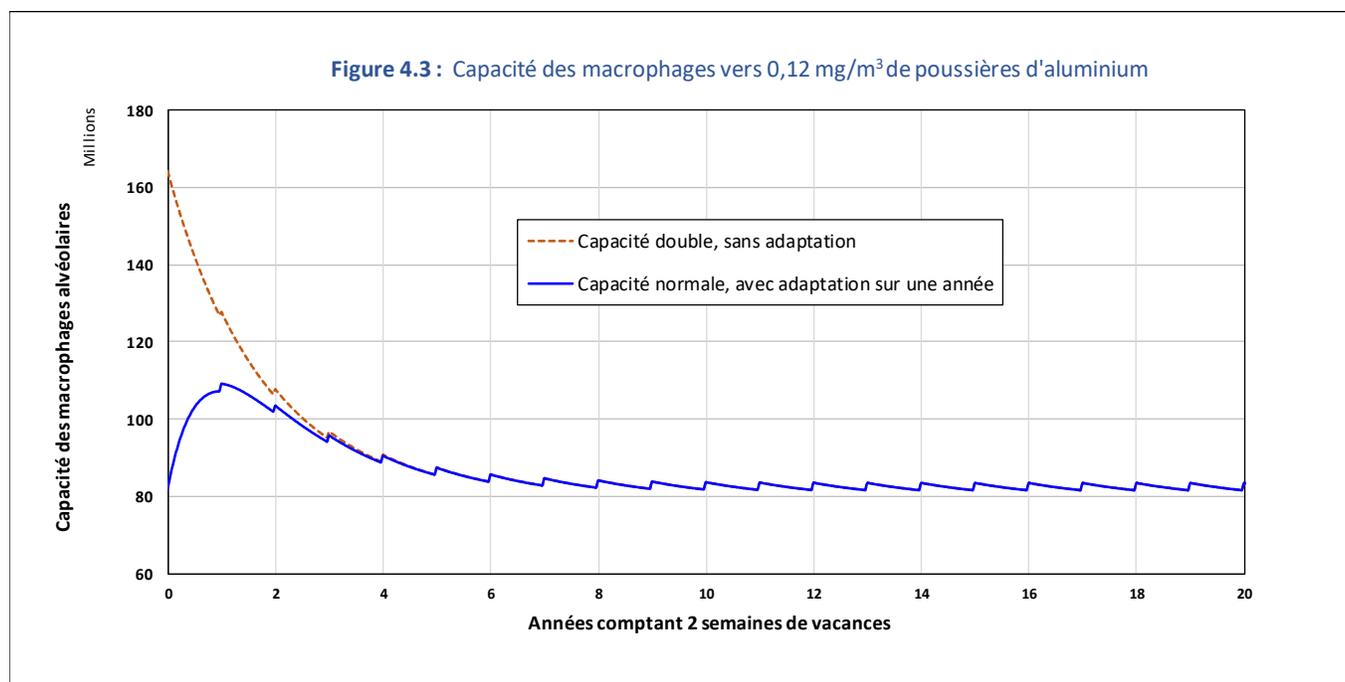


poussière tend à se déposer, comme sur les bifurcations des bronches et autour des ouvertures des alvéoles proximales.

La **Figure 4.3** indique qu'aux niveaux mesurés, le nombre de macrophages alvéolaires doublera en quelques semaines mais que leur efficacité moyenne sera diminuée de 50%, équivalant ainsi au nombre initial de macrophages pulmonaires (environ 82 millions).

Dans les deux cas, la perte de capacité est équivalente à environ 0,24% par jour, malgré des densités et des profils granulométriques très différents

(**Tableaux 4.3 et 4.6**). Les risques de troubles pulmonaires et le risque à long terme de MPOC sont donc les mêmes. Si l'exposition perdure au même niveau, cela devrait prendre entre 10 et 20 ans avant d'observer des signes cliniques clairs. Certains troubles, notamment cardiaques et pulmonaires, seront par ailleurs accentués ou créés par les particules passées dans le tissu pulmonaire interstitiel puis les systèmes sanguin et lymphatique, avant d'être arrêtées dans les poumons.



4.1 Poussières de thés

Dans le cas des poussières de thés, les **Tableaux 4.1 et 4.2** permettent de comparer les distributions en nombre, en volume et en masse des particules en fonction de leur diamètre optique. La distribution de la masse a été déduite de celle du volume en supposant que la densité des particules demeure à peu près constante autour de 5 microns et moins. Les coefficients de variation, de l'ordre de 60%, sont tout-à-faits habituels en hygiène du travail, pour des mesures indépendantes réalisées au cours d'un même quart de travail.

Le **Tableau 4.3** montre la perte équivalente de clairance pulmonaire, attendue par jour de travail, dans le cas d'un travail léger (10 m³ d'air inspiré durant 8 h), au fur et à mesure que les macrophages alvéolaires perdent de leur efficacité. Cet estimé repose sur l'idée que le nombre de macrophages qui pourraient être désactivés avec le volume total des particules déjà ingérées est une bonne façon d'évaluer cette perte de capacité. En pratique, cette perte est compensée au fur et à mesure, dans certaines limites, par l'arrivée de nouveaux macrophages alvéolaires (**Figure 4.3**).

Poste d'ensachage manuel de thés et tisanes

Tableau 4.1 : Nombre des particules aéroportées en fonction du diamètre aérodynamique

Diamètre	Densité	Pourcent	CV
Microns	nombre/m ³	%	%
0,1	197 696 964	51,8%	50,6
0,2	80 512 836	21,1%	68,8
0,3	47 604 812	12,5%	22,9
0,5	24 554 714	6,4%	51,7
0,7	15 876 433	4,2%	71,5
1,0	10 000 000	2,6%	67,4
2,0	4 072 538	1,1%	68,7
5,0	1 242 038	0,3%	76,1
Total	381 560 335	100%	59,7

Densités : moyennes de 10 mesures.

CV : coefficient de variation en pourcent.

Densité des poussières de thé : 1.158 g/cc.

Tableau 4.2 : Masse des particules aéroportées en fonction du diamètre aérodynamique

Diamètre	Concen.	Pourcent	CV
Microns	mg/m ³	%	%
0,1	0,0001	0,1%	50,6
0,2	0,0004	0,3%	68,8
0,3	0,0008	0,6%	22,9
0,5	0,0019	1,5%	51,7
0,7	0,0033	2,6%	71,5
1,0	0,0061	4,8%	67,4
2,0	0,0198	15,6%	68,7
5,0	0,0941	74,5%	76,1
Total	0,126	100,0%	59,7

Concentrations : moyennes de 10 mesures.

CV : coefficient de variation en pourcent.

Limite recommandée, respirables : 0,35 mg/m³

Tableau 4.3 : Baisse équivalente de la capacité de clairance des macrophages alvéolaires après 10 m³ d'air inspiré

Diamètre	Densité	Volume des particules dans 10 m ³ d'air inspiré	Perte de capacité par 8 h de travail
Microns	nombre/m ³	(µm) ³	Nombre par 10 m ³
0,1	197 696 964	1 035 139	863
0,2	80 512 836	3 372 514	2 810
0,3	47 604 812	6 729 972	5 608
0,5	24 554 714	16 071 023	13 393
0,7	15 876 433	28 513 182	23 761
1,0	10 000 000	52 359 878	43 633
2,0	4 072 538	170 590 065	42 648
5,0	1 242 038	812 911 953	67 743
Total	381 560 335	1 091 583 725	200 458

Densité de la poussière de thé : 1,158 g/cc

Baisse équivalente à la perte de 0,24% des macrophages alvéolaires par jour.

Coupe de profilés en aluminium avec une scie radiale équipée d'un dépoussiéreur 1 micron

Tableau 4.4 : Nombre des particules aéroportées en fonction du diamètre aérodynamique

Diamètre	Densité	Pourcent	CV
Microns	nombre/m ³	%	%
0,1	2 037 042 078	73,9%	56,1%
0,2	411 075 638	14,9%	33,8%
0,3	218 050 020	7,9%	8,9%
0,5	58 887 565	2,1%	36,6%
0,7	20 137 348	0,7%	49,7%
1,0	9 656 603	0,35%	57,2%
2,0	2 841 846	0,10%	65,2%
5,0	276 630	0,01%	52,1%
Total	2 757 967 728	100,0%	45%

Densité : moyennes de dix mesures.

CV : coefficient de variation en pourcent.

Densité des poussières d'aluminium : 2,6989 g/cc.

Tableau 4.5 : Masse des particules aéroportées en fonction du diamètre aérodynamique

Diamètre	Concen.	Pourcent	CV
Microns	mg/m ³	%	%
0,1	0,003	2,2%	56,1%
0,2	0,005	3,6%	33,8%
0,3	0,008	6,4%	8,9%
0,5	0,010	8,0%	36,6%
0,7	0,010	7,5%	49,7%
1,0	0,014	10,4%	57,2%
2,0	0,032	24,6%	65,2%
5,0	0,049	37,4%	52,1%
Total	0,131	100,0%	45%

Concentration : moyennes de dix mesures.

CV : coefficient de variation en pourcent.

Limite recommandée, respirables : 0,80 mg/m³

Tableau 4.6 : Baisse équivalente de la capacité de clairance des macrophages alvéolaires après 10 m³ d'air inspiré

Dia- mètre	Densité	Volume des particules dans 10 m ³ d'air inspiré	Perte de capacité par 8 h de travail
Microns	nombre/m ³	(µm) ³	Nombre par 10 m ³
0,1	2 037 042 078	10 665 927	8 888
0,2	411 075 638	17 219 096	14 349
0,3	218 050 020	30 826 095	25 688
0,5	58 887 565	38 541 821	32 118
0,7	20 137 348	36 165 545	30 138
1,0	9 656 603	50 561 855	42 135
2,0	2 841 846	119 038 967	29 760
5,0	276 630	181 053 912	15 088
Total	2 757 967 728	484 073 219	198 165

Densité de l'aluminium : 2,6989 g/cc

Baisse équivalente à la perte de 0,24% des macrophages alvéolaires par jour.

4.2 Poussières d'aluminium

Dans le cas des poussières d'aluminium, les **Tableaux 4.4 et 4.5** permettent de comparer les distributions du nombre, du volume et de la masse des particules en fonction de leur diamètre optique. Les mesures proviennent d'une opération de coupe de profilés d'aluminium, avec une scie radiale. Celle-ci était branchée sur un dépoussiéreur avec un filtre captant les poussières d'un micron et plus. Les profilés étaient peints par électrodéposition et de couleur variée. D'autres métaux étaient présents dans l'air de cet atelier, notamment de l'acier inoxydable, mais pas en quantités significatives dans la zone respiratoire au poste de coupe des profilés d'aluminium. La distribution de la masse a été déduite de celle du volume, comme dans le cas précédent, en supposant que la densité des particules reste à peu près constante autour de 5 microns et moins. Les coefficients de variation indiqués, de l'ordre de 45%, semblent un peu faibles par rapport aux variations attendues en hygiène du travail, pour des mesures indépendantes faites au cours d'un même quart de travail. Il pourrait s'agir d'un effet attribuable à la présence du filtre, lequel a un impact certain sur la forme de la distribution. Il y a beaucoup moins de particules de 5 microns et plus que dans le cas précédent. Il s'agit peut-être aussi d'un effet attribuable au hasard, compte tenu de la petite taille de l'échantillon (dix mesures indépendantes).

Le **Tableau 4.6** montre la perte équivalente de clairance pulmonaire, attendue par jour de travail, dans le cas d'un travail léger (10 m^3 d'air inspiré durant 8 h), au fur et à mesure que les macrophages alvéolaires perdent de leur efficacité. Cet estimé repose sur l'idée que le nombre de macrophages qui pourraient être désactivés avec le volume total des particules déjà ingérées est une bonne façon d'évaluer cette perte de capacité. En pratique, cette perte est compensée au fur et à mesure, dans certaines limites, par l'arrivée de nouveaux macrophages alvéolaires (**Figure 4.3**).

4.3 Perte de capacité de clairance pulmonaire

De manière surprenante, la perte équivalente par jour de travail de la clairance pulmonaire fournie par les macrophages alvéolaires est la même dans les deux cas. En principe, le nombre de macrophages pulmonaires augmentera pour compenser cette perte, sinon la capacité de clairance par cette voie aura diminué de 50% au bout d'environ 288 jours, tandis que la demi-vie de clairance des macrophages pulmonaires sera passée de 250 à 500 jours, et plus probablement autour de 1000 jours. Pour que la clairance pulmonaire effective reste la même, il faut en fait que le nombre de macrophages alvéolaires double, comme l'illustre la **Figure 4.3**. La demi-vie de clairance des macrophages alvéolaires passe alors de 250 à 500 jours environ. À long terme, il n'y aurait pas d'accumulation de particules, au-delà d'un certain plafond, à l'état constant. Ce dernier serait d'environ 1 mg par gramme de poumon humain (INRS, 2005). Cependant, il est à considérer que sur une longue période, la concentration moyenne peut cacher facilement des pics énormes pouvant déborder les capacités d'adaptation et de clairance du corps humain. Individuellement et collectivement, ces pics peuvent entraîner des conséquences indésirables à moyen et long terme pour la santé.

5. Conclusions et recommandations

En présence d'un aérosol, il faut adopter une démarche systématique d'évaluation, comprenant les étapes principales suivantes :

- vérifier la toxicité de chaque substance et les interactions possibles entre les substances
- vérifier quelles sont les limites admissibles ou recommandées de chaque substance
- si, pour certaines substances, il y a des effets toxiques, recommander si possible des limites pertinentes, en consultation notamment avec des chimistes, des toxicologues, des physiologistes et des médecins du travail
- si, pour certaines substances, il n'y a pas d'effets toxiques autres que la surcharge pulmonaire, recommander les limites suivantes :

- 0,3 d mg/m³, pour les respirables
- 0,6 d mg/m³, pour les thoraciques
- 1,0 d mg/m³, pour les inhalables

tout en utilisant une densité d appropriée pour le matériau, l'agrégat ou l'agglomérat.

Pour les particules < 0,1 µm, il faudrait vérifier si la surface totale des particules captées dans les poumons est inférieure à 20 cm²/m³ ou 200 cm²/jour, à l'aide de mesures spécifiques, développées pour les particules ultrafines et les nanoparticules.

Références

ACGIH (2019). *2019 TLVs and BEIs*. Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents and Biological Exposures Indices. The American Conference of Governmental Industrial Hygienists. 308 p.

ACGIH (2019). *Documentation of the Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents and Biological Exposures Indices*. With constant updates. The American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

ACGIH (2006). *Threshold Limit Values for Chemical Substances (TLV®-CS)*. By Casserly, Dennis TLV®- CS Committee. University of Houston at Clear Lake. 25 slides.

ACGIH (2001). *Particulates (insoluble) Not Otherwise Specified (PNOS) in : Documentation of the Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents and Biological Exposures Indices*. The American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

Australian Institute of Occupational Hygienists (AIOH) (2016). *AIOH position on dusts not otherwise specified (dust nos) and potential for occupational health issues*. 14 p.

Bhattacharya, Jahar and Westphalen, Kristin (2016). *Macrophage-epithelial interactions in pulmonary alveoli*. Semin Immunopathol. 2016 July ; 38(4): 461–469.

Cherrie, John W. ; Brosseau, Lisa M. ; Hay, Alastair and Donaldson, Kenneth (2013). *Low-Toxicity Dusts: Current Exposure Guidelines Are Not Sufficiently Protective*. Ann. Occup. Hyg., Vol. 57, No. 6, pp. 685–691.

Cordier, Jean-François (1994). *Fibroses pulmonaires*. Synthèse médecine/sciences 1994 ; 10 : 1223-33.

Dewhurst, Jennifer A.; Lea, Simon; Hardaker, Elizabeth; Dungwa, Josiah V.; Ravi, Arjun K. and Singh, Dave (2017). *Characterisation of lung macrophage subpopulations in COPD patients and controls*. Scientific Reports, 7: 7143. www.nature.com/scientificreports.

ECETOC (2013). *Poorly Soluble Particles / Lung Overload*. Technical Report No. 122. European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemical. Brussels, Belgium, Dec 2013. 130 p.

Gardiner, K. ; Tongeren, M van and Harrington, M. (2001). *Respiratory health effects from exposure to carbon black: results of the phase 2 and 3 cross sectional studies in the European carbon black manufacturing industry*. Occup Environ Med 2001, 58:496–503.

Gradorń, Leon and Podgórski, Albert (1996). *Alveolar Macrophage (AM) Mobility Reduction as a Result of Long-Term Exposure to High Dust Concentration in Inhaled Air*. International Journal of Occupational Safety and Ergonomics, 2:2, 137-147.

ICRP (1975). *Report of the Task Group on Reference Man*. Pergamon Press. Reprinted 1992. Library of Congress Catalog Card No. 74-29476. 500 p.

INRS (France) (2005). *Valeurs limites « Pousssières Totales et Alvéolaires » : nécessité d'une réévaluation*. Par Benoît Hervé-Bazin, INRS Direction scientifique. Hygiène et Sécurité du travail. Cahiers de notes documentaires. 1^{er} trim. 2005 - 198 / 64. HST PR 16-198-05. 10 p.

MAK (2018). *List of MAK and BAT Values 2018*. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Permanent Senate Commission for the Investigation of

Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area Report 54. 642 p.

Marchetti, Nathaniel ; Garshick, Eric ; Kinney, Gregory ; Mckenzie, Alexander ; Stinson, Douglas ; Lutz, Sharon ; Lynch, David ; Criner, Gerard ; Silverman, Edwin and Crapo, James. (2014). *Association Between Occupational Exposure and Lung Function, Respiratory Symptoms and High-Resolution CT Imaging in COPD Gene.* American journal of respiratory and critical care medicine. Volume 190, Number 7, pp. 756-762. October 1, 2014.

Mauroy, Benjamin (2005). *Géométrie pulmonaire et mécanique des fluides.* La Recherche, janvier 2005, n° 382, pp. 96-97.

Molina, D. Kimberley; DiMaio, Vincent J. M. (2015). *Normal Organ Weights in Women.* The American Journal of Forensic Medicine and Pathology. 36 (3): 182–187.

Molina, D. Kimberley; DiMaio, Vincent J.M. (2012). *Normal Organ Weights in Men.* The American Journal of Forensic Medicine and Pathology. 33 (4): 368–372.

Morrow, P. E. ; Muhle, H. ; Mermelstein, R. (1991). *Chronic Inhalation Study Findings as a Basis for Proposing a New Occupational Dust Exposure Limit.* Journal of the American College of Toxicology, Volume 10, Issue 2, March 1, 1991, Pages 279-290

Pritchard, J.N. (1989). *Dust overloading — A case for lowering the TLV of nuisance dusts.* Journal of Aerosol Science, Volume 20, Issue 8, 1989, Pages 1341-1344.

Québec (2019). *Règlement sur la santé et la sécurité du travail.* Loi sur la santé et la sécurité du travail, chapitre S-2.1, a. 223.

RepTox (2019). *Poussière d'aluminium.* VEMP : 10 mg/m³. Fiches du Répertoire toxicologique de la CNESST. <https://www.csst.qc.ca/prevention/rep-tox/Pages/repertoire-toxicologique.aspx>.

RepTox (2019). *Chrome, métal.* VEMP : 0,5 mg/m³. Fiches du Répertoire toxicologique de la CNESST.

RepTox (2019). *Nickel (métal).* VEMP : 1 mg/m³. Fiches du Répertoire toxicologique de la CNESST.

RepTox (2019). *Fer (métal).* VEMP : 10 mg/m³, par défaut. Fiches du Répertoire toxicologique de la CNESST.

Wallace, W. A. H.; Gillooly, M. and Lamb D. (1992). *Intra-alveolar macrophage numbers in current smokers and non-smokers: a morphometric study of tissue sections.* Thorax 1992;47:437-440.