

Dioxyde de titane

Fiche toxicologique n°291 - Edition Janvier 2022

Généralités

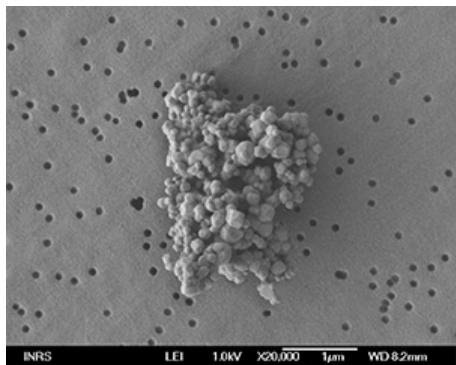
Il existe de multiples variétés de dioxyde de titane qui diffèrent notamment en fonction de leurs formes cristallines et de leurs granulométries.

Le dioxyde de titane se trouve à l'état naturel sous trois principales formes cristallines présentes dans les espèces minérales suivantes : rutile (CAS = 1317-80-2, système cristallin quadratique), brookite (CAS = 12188-41-9, système cristallin orthorhombique) et anatase (CAS = 1317-70-0, système cristallin quadratique). On trouve également le dioxyde de titane à l'état combiné avec de l'oxyde de fer dans l'espèce minérale dénommée ilménite.

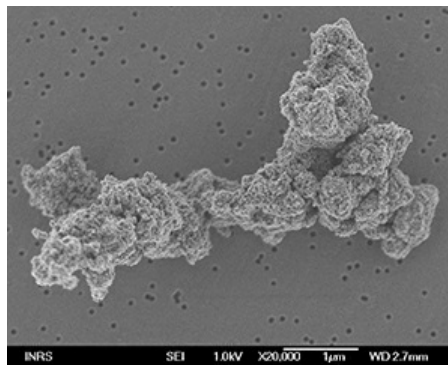
Concernant la granulométrie des formes commerciales du dioxyde de titane, deux principaux grades peuvent être distingués :

- « Dioxyde de titane fin » (forme micrométrique) constitué de particules primaires dont le diamètre est généralement compris entre 0,1 et 0,4 µm avec une surface spécifique BET (Brunauer-Emmet-Teller) d'environ 5-15 m²/g (soit une surface spécifique volumique équivalente d'environ 20-60 m²/cm³) [1, 3].
- « Dioxyde de titane ultra-fin » (forme nanométrique) composé principalement de particules primaires de taille < 100 nm (nanoparticules) dont le diamètre est généralement compris entre 10 et 50 nm avec une surface spécifique BET variant de 10 à 300 m²/g (soit une surface spécifique volumique équivalente d'environ 40-1 200 m²/cm³).

Les particules se trouvent rarement sous forme individuelle : elles ont tendance à former des agglomérats et des agrégats dont la taille est comprise entre environ 0,1 et plusieurs dizaines de microns [54, 85, 86]. L'état d'agglomération/agrégation varie notamment en fonction du procédé de fabrication et du milieu où se trouvent les particules (air, liquide biologique...).



Dioxyde de titane fin : agrégat de particules micrométriques



Dioxyde de titane ultra-fin : agrégat de particules nanométriques

Industriellement, le dioxyde de titane pur (CAS = 13463-67-7) est essentiellement obtenu à partir des deux procédés suivants :

- « Procédé au sulfate » : attaque à chaud de l'ilménite par l'acide sulfurique conduisant à la forme anatase du dioxyde de titane.
- « Procédé au chlore » : carbochloration du rutile conduisant à la formation du tétrachlorure de titane puis traitement à l'oxygène à 1 400 °C conduisant à la forme rutile du dioxyde de titane.

Ces procédés permettent d'obtenir du « dioxyde de titane fin », sous forme micrométrique (0,1 - 0,4 µm), utilisé principalement comme pigment (une très faible quantité de nanoparticules peut être présente dans le grade fin) [19].

Le « dioxyde de titane ultra-fin » (< 100 nm) est, quant à lui, obtenu sous les formes cristallines rutile ou anatase par les procédés suivants :

- Procédé chimique : synthèse sol-gel.
- Procédé physique : pyrolyse au laser du tétraisopropoxyde de titane.
- Procédé mécanique : calcination de gel d'acide métatitanique (TiO(OH)₂) puis broyage haute énergie.

Le « dioxyde de titane ultra-fin » présente des propriétés spécifiques liées à l'échelle nanométrique. Il est commercialisé soit sous sa forme originale, soit, cas le plus courant, sous des formes modifiées après traitement de la surface des particules. Ces traitements sont susceptibles de modifier les caractéristiques physico-chimiques et les effets biologiques du dioxyde de titane.

On trouvera, dans cette fiche toxicologique, des informations sur les formes micrométriques et nanométriques du dioxyde de titane.

Formule :



Substance(s)

Nom	Détails	
Anatase	Numéro CAS	1317-70-0
	Numéro CE	215-280-1
	Numéro index	
	Synonymes	octahédrite
Brookite	Numéro CAS	12188-41-9
	Numéro CE	

	Numéro index	
	Synonymes	
Rutile	Numéro CAS	1317-80-2
	Numéro CE	215-282-2
	Numéro index	
	Synonymes	.béta.-rutile, sagénite
Dioxyde de titane	Numéro CAS	13463-67-7
	Numéro CE	236-675-5
	Numéro index	022-006-00-2
	Synonymes	

Etiquette



dioxyde de titane ; [sous la forme d'une poudre contenant 1 % ou plus de particules d'un diamètre $\leq 10 \mu\text{m}$]

Attention

- H351 (Inhalation) - Susceptible de provoquer le cancer par inhalation

236-675-5

Caractéristiques

Utilisations

[1 à 11]

Le dioxyde de titane est utilisé sous forme de poudre micrométrique depuis de nombreuses années (début des années 1920) pour ses propriétés opacifiante et blanchissante. Il représente environ 70 % de la production mondiale de pigments devant le noir de carbone et l'oxyde de fer. Depuis le début des années 1990, il est également utilisé sous forme de poudre nanométrique notamment pour ses capacités d'absorption des rayons ultraviolets.

Le dioxyde de titane fin est principalement utilisé comme pigment blanc dans :

- Les peintures, laques, vernis et enduits ;
- Les encres d'imprimerie ;
- Les solutions de bains de couchage de l'industrie papetière ;
- Les plastiques, les élastomères, le caoutchouc et le cuir ;
- Les colorants alimentaires.

Les applications les plus importantes du dioxyde de titane fin non pigmentaire sont les suivantes :

- Fabrication d'émaux vitrifiés ;
- Fabrication de composants électroniques (semi-conducteurs, condensateurs céramiques miniatures, résistances, varistances...);
- Enrobage de baguettes et flux de soudage ;
- Fabrication de médicaments comme support de certains principes actifs ;
- Fabrication de produits cosmétiques (savons, crèmes et dentifrices) ;
- Fabrication du papier comme charge ;
- Fabrication de teintes comme agent opacifiant ;
- Fabrication de fibres synthétiques comme agent délustrant ;
- Fabrication de divers composés du titane (carbure de titane, titanates...).

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

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

Propriétés physiques

[1 à 8, 12 à 16, 19]

Le dioxyde de titane pur associé au numéro CAS 13463-67-7 est un solide blanc réfringent, thermostable, cristallin sous deux formes allotropiques principales, l'anatase et le rutile. Il est commercialisé sous forme de poudre ou de dispersion dans un liquide. Il est inodore, insoluble dans l'eau, dans l'éthanol et autres solvants organiques.

Le dioxyde de titane absorbe les rayons ultraviolets : le degré d'absorption de ces rayonnements UV dépend de la taille des particules et agrégats/agglomérats qui le composent.

La forme rutile est plus dense et plus stable thermodynamiquement que la forme anatase.

Structures cristallines :

- Rutile et Anatase : Quadratique
- Brookite : Orthorhombique

Indices de réfraction à 550 nm :

- Rutile : 2,75
- Anatase : 2,54

Nom Substance	Détails	
Rutile	N° CAS	1317-80-2
	Etat Physique	Solide
	Masse molaire	79,9
	Point de fusion	1 830 - 1 855 °C (avec décomposition à 1 860 °C)
	Point d'ébullition	à partir de 2 500 °C
	Densité	4,13 - 4,24
Anatase	N° CAS	1317-70-0
	Etat Physique	Solide
	Masse molaire	79,9
	Point de fusion	Se transforme en rutile à partir de 915 °C
	Point d'ébullition	à partir de 2 500 °C
	Densité	3,8 - 3,9
Brookite	N° CAS	12188-41-9
	Etat Physique	Solide
	Masse molaire	79,9
	Point de fusion	Se transforme en rutile à partir de 750 °C
	Point d'ébullition	à partir de 2 500 °C
	Densité	4,13

Propriétés chimiques

[1 à 6, 10, 14 à 17]

Le dioxyde de titane non « ultra-fin » est un produit très peu réactif. Il n'est pas attaqué par les acides chlorhydrique ou nitrique, mais attaqué par l'acide sulfurique concentré chaud ainsi que par l'acide fluorhydrique avec lequel il forme l'acide fluotitanique.

Il peut également être attaqué par les bases concentrées. Le lithium, le magnésium et le zinc peuvent réduire le dioxyde de titane avec plus ou moins d'incandescence.

En raison de leur surface spécifique plus élevée, les nanoparticules de dioxyde de titane présentent des propriétés photocatalytiques améliorées par rapport aux particules de plus grande taille : elles sont susceptibles de générer des espèces réactives de l'oxygène (radicaux hydroxyles, oxygène singulet, radical superoxyde) après exposition aux rayons ultraviolets et réactions avec l'eau ou l'oxygène.

Des traitements de surface effectués sur les nanoparticules de dioxyde de titane, conduisant à un enrobage par des oxydes inertes (oxydes de silicium, d'aluminium ou de zirconium) ou encore des traitements de surface mettant en œuvre des substances organiques telles que le triméthylolpropane, le néopentylglycol, l'acide stéarique, la diméthicone et autres silicones, permettent d'améliorer la dispersibilité de ces nanoparticules dans les formulations et aussi de réduire leur photoréactivité.

Récipients de stockage

[7, 10, 18]

Le dioxyde de titane peut être conditionné, selon les quantités mises en œuvre, dans les quatre contenants suivants :

- sac en papier pour des conditionnements allant jusqu'à 25 kg ;
- grand récipient pour vrac en polypropylène pour des volumes allant jusqu'à 2 m³ ;
- fût métallique ;
- silo mobile sur remorque de poids lourds pour des volumes dépassant 20 m³.

VLEP et mesurages

Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle (VLEP)

[3, 18, 20 à 23]

En France, une circulaire ancienne datant de 1987 recommande pour le dioxyde de titane (poussières inhalables) une valeur limite indicative de moyenne d'exposition (VME) de 10 mg/m³ en Ti (8 h/jour ; 40 h/semaine) dans l'air des locaux de travail.

Ces valeurs ont été récemment révisées. Depuis le 1er janvier 2022, dans les locaux à pollution spécifique, les concentrations moyennes en poussières totales et alvéolaires de l'atmosphère inhalée par un travailleur, évaluées sur une période de huit heures, ne doivent pas dépasser respectivement 7 et 3,5 milligrammes par mètre cube d'air.

Depuis 2011, l'institut américain NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) [3] recommande pour le dioxyde de titane des valeurs limites d'exposition professionnelle (10h/jour, pour une semaine de 40 heures) différentes selon la taille des particules ; cette différence reflète l'influence de la taille et de la surface spécifique dans la toxicité des particules nanométriques : VME = 2,4 mg/m³ pour le « dioxyde de titane fin » (fraction alvéolaire, particules primaires de diamètre > 100 nm). VME = 0,3 mg/m³ pour le « dioxyde de titane ultra-fin » (fraction alvéolaire, particules primaires de diamètre < 100 nm). Cette valeur est applicable aux particules agglomérées/agrégées et même si les agglomérats ou agrégats ont un diamètre > 100 nm.

Le NIOSH indique que le respect de ces valeurs devrait permettre de réduire les risques associés au développement de l'inflammation pulmonaire et du cancer.

Suite à la publication d'un rapport d'expertise collective [23], l'Agence de sécurité sanitaire (Anses) recommande des valeurs limites d'exposition professionnelle (VLEP) pour le dioxyde de titane sous forme nanométrique (TiO₂-NP) à 0,80 µg/m³ pour la VLEP 8 heures : le respect de cette valeur permettrait de prévenir l'inflammation pulmonaire. Faute de données disponibles sur les effets immédiats du TiO₂-NP, elle recommande également de ne pas dépasser la concentration de 4 µg/m³ sur une durée de 15 minutes.

Une expertise en cours permettra de déterminer les méthodes de mesure des concentrations de TiO₂-NP dans l'air au regard de ces VLEP selon l'Anses.

Ces VLEP sont fixées dans la continuité de l'expertise que l'Agence a menée pour déterminer une valeur toxicologique de référence (VTR) pour la population générale. En avril 2019, elle a fixé cette valeur à 0,12 µg/m³ pour la variante P25 du TiO₂-NP.

Méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle

Dans les environnements de travail où la présence de « dioxyde de titane ultra-fin » peut être exclue de manière certaine, les méthodes validées, décrites ci-dessous, s'appliquent :

- Prélèvement de la fraction inhalable des particules en suspension dans l'air par pompage de l'air au travers d'un dispositif adapté (cassette porte-filtre munie d'un filtre ou d'une capsule interne, cassette IOM...) [91 à 96] ;
- Mise en solution du dioxyde de titane [97] ou protocole de minéralisation spécifique [98] ;
- Analyse par spectrométrie d'absorption atomique (SAA) ou spectrométrie d'émission à plasma (ICP, ICP-AES, ICP-MS) [91,99, 100].

Lorsque la présence de « dioxyde de titane ultra-fin » ne peut être exclue de manière certaine, l'évaluation quantitative des expositions doit reposer sur une approche à plusieurs niveaux permettant de caractériser l'ensemble des particules d'échelle nanométrique sous leur forme individuelle, agrégée ou agglomérée [101].

En outre, au regard des relations observées entre le paramètre de surface des particules et la toxicité, la métrique « surface » devrait être préférée à celle de la masse pour l'évaluation des expositions. Cependant, les méthodes associées de prélèvement et d'analyse ne sont pas disponibles. Il est recommandé que la métrique « masse » reste la référence, à condition qu'une information relative à minima à la taille des particules qui composent l'aérosol, soit apportée.

Dans ce contexte, le NIOSH [3] recommande une approche basée sur des prélèvements individuels de la fraction alvéolaire de l'aérosol, simultanément sur différents médias de collecte [102, 103, 104] couplés à différentes techniques d'analyses (microscopie électronique à transmission et microanalyse EDS, spectrométrie d'émission à plasma).

Cette approche permet théoriquement d'aboutir aux concentrations en dioxyde de titane qui correspondent respectivement à la fraction ultra-fine et fine et de les comparer aux valeurs guides correspondantes (voir la section « Valeurs limites d'exposition professionnelle »). Toutefois, il n'existe à ce jour aucun retour d'expérience publié sur cette recommandation du NIOSH relative au dioxyde de titane.

Incendie - Explosion

[5, 15, 16]

Le dioxyde de titane est un composé ininflammable, non combustible, non explosible.

Pathologie - Toxicologie

Le dioxyde de titane a été longtemps considéré comme une matière inerte, peu toxique, souvent classée parmi les poussières réputées sans effet spécifique. La grande diversité de dioxydes de titane (caractéristiques physico-chimiques variables : taille des particules et distribution, degré d'agglomération/agrégation, structure cristalline, caractéristiques de surface...cf. pour plus de détails la fiche toxicologique n° 0) fait apparaître de nouvelles propriétés qui peuvent modifier l'activité biologique, avec des profils toxicologiques qui peuvent s'avérer sensiblement différents.

Toxicocinétique - Métabolisme

Le dioxyde de titane pénètre dans l'organisme essentiellement par inhalation, et dans une moindre mesure, par voie orale. Que ce soit sous forme micrométrique ou nanométrique, les données disponibles à ce jour ne sont pas suffisantes pour pouvoir conclure quant à la présence d'une absorption percutanée.

A la suite d'une exposition par inhalation, l'accumulation se fait principalement au niveau des poumons et des ganglions lymphatiques alors que par voie orale, les particules micro et nanométriques s'accumulent au niveau du foie, de la rate, des poumons et des reins, suite à une translocation (migration des particules à partir de leur site de déposition) circulaire.

Sous forme nanométrique, elles sont majoritairement excrétées via les urines, après administration intraveineuse.

Chez l'animal

Absorption

■ Absorption broncho-pulmonaire

Après inhalation, le dioxyde de titane s'accumule dans les différentes régions de l'appareil respiratoire en fonction de la taille des particules.

La biopersistance du nano-TiO₂ (fusiforme ; 12x55 nm) a été évaluée chez le rat après inhalation pendant 4 semaines à 0,50 et 1,84 mg/m³ [24] : la demi-vie biologique était d'environ 2 mois dans le poumon. Les auteurs suggèrent que la biopersistance est un bon indicateur du danger du nano-TiO₂, car une bonne corrélation a été trouvée entre la biopersistance et les effets observés. Des demi-périodes de rétention dans le poumon (≥ 60 jours) ont aussi été rapportées pour le nano-TiO₂ (Aeroxide TiO₂ P25 ; anatase 80 %/rutile 20 % ; Ø 21 nm) après inhalation corps entier pendant 13 semaines chez le rat [25] ou après 3 instillations à 4 jours d'intervalle [26]. Ces valeurs de demi-vie biologique ont été obtenues à des concentrations induisant une inflammation pulmonaire mais sans générer de situation de surcharge.

Les dépôts de particules chez des rats exposés à 10 mg/m³ d'Aeroxide TiO₂ P25, 6h/j pendant 21 jours s'accumulent principalement dans les macrophages alvéolaires et, dans une moindre mesure, dans les pneumocytes de type I [23]. Le nano-TiO₂ est retrouvé aussi dans les ganglions lymphatiques hilaires [27].

Il est généralement reconnu que moins de 1 % du nano-TiO₂ déposé dans les poumons passe dans la circulation systémique et pénètre dans d'autres organes (translocation) [23].

Kreyling et al [28] ont analysé la distribution tissulaire du nano-TiO₂ anatase après une exposition unique par instillation intratrachéale. Ils ont observé une translocation du nano-TiO₂ à travers la barrière alvéolo-capillaire dans la circulation sanguine, conduisant à une accumulation faible mais persistante de nano-TiO₂ dans presque tous les organes et tissus étudiés. La plus grande fraction de nano-TiO₂ transloquée s'accumule dans les tissus mous, suivis du squelette, tandis que les concentrations les plus élevées par poids d'organe ont été trouvées dans les reins, le foie et la rate.

■ Absorption cutanée

Des études *in vitro* et *in vivo*, réalisées dans le cadre d'un projet européen [29], n'ont mis en évidence aucune pénétration percutanée des nanoparticules de TiO₂ testées. Dans ce projet, plusieurs types de prétraitements cutanés ont été réalisés (nettoyage à l'éthanol ou excès d'eau), combinés à diverses formulations (produits dermatologiques ou crèmes solaires) appliqués sur différents types de peau (peau de porc, peau humaine provenant de volontaires ou transplantation de peau humaine sur des souris, peau saine ou psoriasique). Dans le cas de la peau saine, le titane a été principalement détecté dans la partie supérieure du *stratum corneum* et dans les couches supérieures du *stratum corneum disjunctum*, les nanoparticules étant sous forme agrégée.

Au niveau de la peau, la plupart des études réalisées chez l'homme ou l'animal ont montré que le nano-TiO₂ ne pénétrait pas au-delà des couches externes du *stratum corneum* (jusqu'aux cellules viables) et n'atteignait pas la circulation générale, que ce soit sur une peau saine ou altérée [30]. Selon le SCCS (Comité scientifique de la sécurité du consommateur) [31, 32] et sur la base des preuves scientifiques disponibles démontrant une absence globale d'absorption cutanée, le nano-TiO₂ issu des écrans solaires ne présente aucun risque pour la santé lorsqu'il est appliqué sur la peau saine, intacte ou brûlée par le soleil à une concentration allant jusqu'à 25 %. En effet, selon la plupart des études, le nano-TiO₂ reste généralement sur la peau après application d'une formulation d'écran solaire ; seule une petite proportion des nanoparticules est susceptible de pénétrer plus profondément dans la couche cornée sans atteindre les cellules viables de l'épiderme ou du derme ou pénètrent dans les follicules pileux et les glandes sudoripares [33]. Seules 2 études ont suggéré une pénétration cutanée des nano-TiO₂ dans le *stratum granulosum* en utilisant des greffons de prépuce humain transplantés sur des souris ou dans le derme de mini porcs [34]. Cependant, dans cette dernière étude, seule une quantité insignifiante de nanoparticules dispersées et isolées a été détectée par microscopie électronique. En outre, si l'on considère que la peau de porc s'est révélée jusqu'à 4 fois plus perméable que la peau humaine, il est difficile d'extrapoler cet effet chez l'homme *in vivo*.

Selon le SCCS [32], des lacunes existent dans les connaissances concernant la pénétration cutanée possible des nano-TiO₂ lors de l'utilisation répétée ou à long terme de produits cosmétiques sur une peau saine, fléchie, au niveau de plis cutanés ou sur une peau présentant des lésions ou des coupures.

Aucune autre information n'est disponible concernant la forme micrométrique.

■ Absorption gastro-intestinale

Une étude met en évidence le faible taux d'absorption gastro-intestinale, les nanoparticules de TiO₂, localisées au niveau de la muqueuse de l'estomac et de l'intestin grêle de rat, ne passant pas dans la circulation systémique [35]. En effet, les nanoparticules se retrouvent sous forme d'agglomérats de taille importante (comprise entre 1 702 et 2 080 nm), limitant considérablement l'absorption et la translocation.

Selon l'EFSA [36], l'absorption du TiO₂ administré par voie orale est faible. Sa disponibilité systémique orale (mesurée soit sous forme de particules, soit sous forme de titane) est estimée à 0,02-0,1 %, la grande majorité étant éliminée sous forme inchangée dans les fèces. Les experts de l'EFSA ont aussi noté que la petite quantité de TiO₂ ingérée par voie orale semblait être absorbée par les plaques de Peyer, un groupe de cellules du tissu lymphoïde associé à l'intestin. Elle est ensuite distribuée à divers organes (par ordre de concentration décroissante : ganglions lymphatiques mésentériques, foie, rate, reins, poumons, cœur et organes reproducteurs), d'où elle disparaît avec des demi-vies variables.

Aucune information n'est disponible concernant la forme micrométrique.

Distribution

Par voie orale [37, 38], les souris exposées à des particules de dioxyde de titane de taille nanométrique (25 et 80 nm) et micrométrique (155 nm) présentent une augmentation, par rapport aux témoins, des concentrations en titane au niveau du foie, de la rate, des poumons et des reins, 2 semaines après l'exposition.

L'EFSA [36] a expertisé l'étude par voie orale de Kreyling chez le rat [39]. Après gavage, la majeure partie de la radioactivité a été excrétée dans les fèces. Un dépôt mesurable n'a pu être observé qu'après 4 heures dans la rate, les reins, le cœur et l'utérus. Le maximum de rétention a été atteint dans la rate, les reins et le cœur 24 heures après l'administration de la dose. Environ 0,6 % de la dose appliquée a été absorbée (i.e. translocation dans le système circulatoire) pendant la première heure après le gavage ; la fraction encore présente dans les tissus après 7 jours s'élevait à environ 0,05 % de la dose appliquée. Dans le foie, les poumons et le sang, la rétention des nanoparticules a diminué de la 4^e heure au 7^e jours. Dans le cerveau, l'utérus et les reins, les concentrations les plus élevées ont été observées au 7^e jour. La concentration maximale dans le foie et la rate était respectivement de 12,5 % (4 h) et 2,6 % (24 h) de la dose absorbée. Selon les auteurs, en raison de la lenteur de la cinétique d'excrétion, l'accumulation de particules dans des cellules et organes spécifiques est susceptible de se produire chez les sujets exposés de manière chronique aux NPs de TiO₂. A partir de cette étude, le groupe d'experts a considéré que la disponibilité systémique des NPs de TiO₂ administrées par voie orale est de 0,6 %, en se basant sur l'hypothèse que le TiO₂ radio-marqué au ⁴⁸Vanadium est un traceur fidèle des NPs de TiO₂. Le groupe a également considéré que cette étude montre des différences significatives dans la distribution entre les voies d'exposition.

Le groupe d'experts de l'EFSA [36] a aussi conclu, à partir d'un calcul sur des données de l'étude de Tassinari et al. [40], que 0,001 % de la dose totale ingérée de NP de TiO₂ anatase (0, 1, 2 mg/j pendant 5 jours) était présente dans la rate et les ovaires.

Après une exposition par inhalation, les particules de TiO₂ sont retrouvées au niveau des poumons et des ganglions lymphatiques [25]. Les nanoparticules (20 nm) sont retrouvées en plus grand nombre dans les ganglions lymphatiques que les particules fines (250 nm). Elles possèdent par ailleurs une plus grande capacité à pénétrer les espaces interstitiels, après leur déposition au niveau des alvéoles (respectivement 44 % et 13 %) [41 ; 42 ; 43 ; 44]. Une quantité très faible est retrouvée dans le foie de souris, suite à l'inhalation de 40 mg/m³ de TiO₂ (agglomérats entre 10 et 100 nm, surface spécifique 107 m²/g, forme rutile, présence d'impuretés - Zr, Si, Al - et enrobées de polyalcools) pendant 10 jours, 1 heure par jour [45].

Après instillation nasale, une translocation neuronale est suspectée d'être à l'origine de l'accumulation de nanoparticules de TiO₂ dans certaines parties du cerveau [46]. Une accumulation de nanoparticules de TiO₂ est observée dans le cerveau (principalement au niveau du cortex cérébral, du thalamus, de l'hippocampe et du bulbe olfactif), signe d'un passage de la barrière hémato-encéphalique [46 ; 47].

Chez le rat, la clairance alvéolaire des particules ultrafines est augmentée, par rapport à celle des fines, du fait d'une translocation plus importante de ces particules dans l'interstitium pulmonaire [41 ; 42].

Après instillation intra-trachéale d'une dose unique comprise entre 40 et 240 µg/kg de poids corporel chez des rats femelles adultes, la biocinétique de nanoparticules de TiO₂ radiomarquées au ⁴⁸V (taille médiane de 70 nm) a été étudiée à 1 h, 4 h, 24 h, 7 j et 28 j [28]. Environ 4 % de la dose pulmonaire initiale a traversé la barrière air-sang après 1 h et a été retenue principalement dans la carcasse (90 % des nanoparticules transloquées). Après 28 jours, 0,4 % de la dose initiale dans les poumons est encore retenue. Les concentrations les plus élevées dans les organes étaient dans le foie et les reins (chacun environ 7 % à 28 jours de la dose transloquée). À l'exception de la carcasse et des tissus mous, aucun des organes et tissus situés au-delà de la barrière air-sang n'a atteint une rétention totale de 0,1 % de la dose pulmonaire initiale. Les nanoparticules qui ont traversé l'épithélium intestinal après une élimination rapide et à long terme des poumons *via* le larynx ont contribué pour 20 % de toutes les nanoparticules absorbées.

Après l'administration intraveineuse de nanoparticules de TiO₂ dans du sérum (5 ou 10 mg/kg), les niveaux les plus importants sont retrouvés dans le foie, puis de manière décroissante, dans la rate, les poumons et les reins de rats exposés [49 ; 50]. Après exposition à des doses plus élevées (56 et 560 mg/kg de TiO₂), les nanoparticules sont retrouvées dans le foie, les poumons et les reins, et s'avèrent toujours présentes dans ces organes 26 semaines après l'injection [50].

Kreyling et al. [51] ont étudié le devenir d'une suspension aqueuse de nanoparticules de TiO₂ radiomarquées au ⁴⁸V administrée par voie intraveineuse chez des rats femelles : taille de particule primaire 7-10 nm, taille de particule dans l'eau/tissu 88 nm. À 1 h, 4 h, 24 h, 7 jours et 28 jours, quatre rats par temps ont été euthanasiés. Quatre heures après l'injection, 99,5 % de la dose a été retrouvée dans le foie et à 28 jours 88,9 % de la dose a été retrouvée dans le foie. La rate et les reins contenaient quelques pour cent de la dose (rate 2,5-4 %, reins 0,05-0,2 %). Tous les autres tissus avaient des contenus plus faibles. Les os (y compris la moelle) et les autres tissus contenaient 1 % et 0,7 %.

À la suite d'injections sous-cutanées de nanoparticules de TiO₂ à des souris et à doses élevées (560 et 5600 mg/kg), les agglomérats les plus importants sont observés au niveau des ganglions inguinaux et, dans une moindre mesure, au niveau du foie, de la rate et des poumons [50].

Métabolisme

Aucune donnée de disponible, les particules de dioxyde de titane n'étant pas métabolisées, du fait de leur caractère insoluble dans les liquides biologiques.

Excrétion

Pujalte et al. [52] ont montré que le nano-TiO₂ après inhalation est principalement excrété dans les fèces par rapport à l'urine. Les auteurs ont estimé que ces données, combinées aux évolutions temporelles observées du nano-TiO₂ dans les poumons, le sang et les ganglions lymphatiques, sont compatibles avec une élimination mucociliaire des voies respiratoires et une ingestion de particules. En ce sens, cette excrétion dans les fèces n'est pas représentative d'une élimination de nano-TiO₂ préalablement absorbé au niveau systémique [23].

Demi-vies d'élimination

Après administration par inhalation : calculées par Hext [53] d'après les données de Bermudez [54, 25], ces T_{1/2} sont : pour les particules fines de qualité pigmentaire chez le rat [100 jours], la souris [50 jours], le hamster [40 jours] et pour les nanoparticules chez le rat [395 jours], la souris [319 jours] et le hamster [39 jours].

Après administration IV : d'après Kreyling et al. [51], les nanoparticules radiomarquées ⁴⁸V-TiO₂ étaient excrétées dans l'urine : en 28 jours l'excrétion s'élevait à environ 1 %, la plus grande quantité étant excrétée le premier jour. L'excrétion par les fèces, indicative d'une excrétion biliaire, s'élevait à 3 % sur 28 jours. A partir des données de Geraets et al. [55] aussi en administration IV, le groupe d'experts de l'EFSA [36] a estimé la demi-vie des NPs de TiO₂ pour le corps entier à respectivement environ 200 et 450 jours et le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre à 3 et 5 ans, pour les nano-TiO₂s NM-100 et NM-102.

Aucune information quantitative n'est disponible pour la forme micrométrique administrée par voie IV.

Chez l'homme

Les études ont été principalement conduites avec du TiO₂ de qualité alimentaire (E171) constitué de nanoparticules et de microparticules de 15 nm à 5 µm : la plupart d'entre elles sont entre 60 et 300 nm avec une fraction nanométrique en nombre d'au moins 10 à 15 % [57].

Voie orale [57, 36]

Chez l'homme, l'étendue de la translocation des particules administrées par voie orale vers la circulation systémique n'est pas claire bien que des études humaines, utilisant le TiO₂, en fournissent un aperçu.

- Les niveaux sanguins séquentiels de titane ont été recherchés chez six volontaires (hommes de 24 à 66 ans) après l'ingestion de capsules de gélatine ou de poudres contenant 23 ou 45 mg de TiO₂ (anatase, 0,16 et 0,38 µm). Les auteurs ont démontré une augmentation de 5 à 10 fois par rapport à la ligne de base des niveaux de titane dans le sang, atteignant généralement un pic 8-12 heures après l'ingestion mais avec une forte fluctuation individuelle. Les particules de 0,38 µm montraient une absorption moindre, très probablement due à des phénomènes d'agglomération selon les auteurs.
- Huit volontaires (sept ont terminé l'étude) ont ingéré deux capsules contenant chacune 50 mg d'E 171 avec 250 mL d'eau. Des échantillons de sang ont été prélevés à 0, 30 min et 1, 1,5, 2, 3, 6, 8 et 10 h après l'ingestion. La concentration de Ti dans le sang a augmenté d'environ 5 à 10 fois de 6 à 10 heures après l'administration. Les mesures étaient corrélées et le pic d'absorption chez un participant se situait 6 h après l'ingestion (environ 11 µg/L). Les auteurs ont considéré que deux voies d'absorption des particules semblent exister dans l'intestin humain, une proximale (dans le duodénum/jéjunum) et une distale (absorption tardive par la plaque de Peyer dans l'iléon). La concentration de Ti dans le sang et le nombre de particules ont augmenté démontrant la disponibilité systémique du TiO₂ oral.
- Une autre étude [57] n'a pas pu démontrer l'absorption aiguë de TiO₂ chez l'homme lors de l'administration de 5 mg/kg de poids corporel mais les niveaux de base élevés dans la détection du signal pour le Ti peuvent avoir masqué la détection des nanoparticules absorbées dans le sang (15 nm, 100 nm et microparticules <5µm).

En conclusion, l'absorption systémique de TiO₂ de qualité alimentaire ingéré peut se produire à de faibles niveaux bien que la façon dont les particules sont incorporées dans la matrice ingérée puisse influencer l'ampleur de cette absorption.

Transfert placentaire

Des particules de TiO₂ ont été trouvées dans le placenta humain en faibles concentrations [36], indiquant outre la disponibilité systémique du TiO₂ après ingestion qu'il peut également se distribuer dans le placenta. Dans un modèle de placenta humain ex vivo, des particules ont été transférées et leur distribution de taille était similaire à celle du E171 présent dans le perfusé. Le groupe d'experts de l'EFSA a noté que l'étendue du transfert à travers les membranes placentaires était faible.

Mode d'action

Le TiO₂ est peu soluble dans des circonstances physiologiques normales ainsi que dans des suspensions aqueuses d'après les taux de dissolution dans les fluides pulmonaires artificiels et la lenteur de la clairance pulmonaire chez l'homme, avec une demi-vie de plus de 100 jours lors d'expositions court terme.

Le raisonnement qui sous-tend le mécanisme pouvant conduire à un effet indésirable chez le rat est que, lors d'une exposition chronique par inhalation au TiO₂ à des concentrations relativement élevées, les particules peuvent s'accumuler dans les poumons. Dans le cas où l'accumulation de particules dépasse la capacité normale d'élimination dans les poumons, une clairance altérée est induite, objectivée par une augmentation de la demi-vie de rétention pulmonaire. Cet événement entraîne un recrutement continu de macrophages alvéolaires et de neutrophiles conduisant à une inflammation persistante. En raison de l'inflammation persistante et/ou de l'interaction cellulaire avec la surface des particules de TiO₂, des espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont générées, ce qui peut induire un stress oxydatif si la capacité antioxydante des poumons est dépassée.

Des lésions des cellules épithéliales peuvent alors survenir induisant une prolifération régénérative de cellules épithéliales et conduisant à des lésions préneoplasiques et finalement à des tumeurs pulmonaires épithéliales (par ex. des adénomes et des carcinomes). Il convient de souligner que la prolifération cellulaire et les lésions préneoplasiques ne conduisent pas automatiquement à des tumeurs pulmonaires.

En plus des dommages indirects à l'ADN, les particules de TiO₂ pourraient être capables d'induire des dommages directs à l'ADN des cellules épithéliales, ce qui pourrait également entraîner des tumeurs pulmonaires.

En résumé chez les rats, l'altération de la clairance induite par une exposition pulmonaire dépassant les capacités normales d'épuration des poumons est associée à un recrutement de macrophages alvéolaires (MA) et de cellules polymorphonucléaires dans la région alvéolaire pouvant conduire à une inflammation chronique, une prolifération cellulaire et finalement à un cancer du poumon. Une interaction des nanoparticules de TiO₂ avec l'ADN ne peut pas être exclue comme mode d'action possible (généotoxicité directe) pour l'induction de lésions pulmonaires néoplasiques.

Toxicité expérimentale

Toxicité aiguë

Après instillation intratrachéale, il s'avère que les particules ultra-fines (< 100 nm) sont plus dangereuses que les particules fines (> 100 nm). Au niveau pulmonaire, les principaux effets observés sont une réponse inflammatoire, une atteinte des tissus, une cytotoxicité et des altérations morphologiques, plus ou moins marquées selon la taille des particules. L'inhalation de particules ultra-fines de TiO₂ entraîne une inflammation et une cytotoxicité pulmonaires, associée à des modifications histopathologiques épithéliales. Un dysfonctionnement microvasculaire a également été observé après exposition au nano-TiO₂ par inhalation et instillation intratrachéale, en présence d'une inflammation pulmonaire.

Par voie orale, la toxicité aiguë est faible. Une inflammation et de légères altérations histologiques au niveau du foie et des reins sont rapportées à la suite de l'administration de fortes doses de TiO₂ par gavage (5 000 mg/kg, taille particules 150 nm).

Les particules micrométriques sont à l'origine d'une irritation mécanique des muqueuses respiratoire et oculaire. Concernant les particules nanométriques, aucune irritation ou sensibilisation cutanée n'a été mise en évidence.

- Après instillation intratrachéale d'une dose unique de dioxyde de titane, les effets suivants sont rapportés :

- Réponse inflammatoire pulmonaire (avec infiltration de macrophages et/ou de neutrophiles au niveau des alvéoles et du tissu interstitiel), plus prononcée chez les animaux exposés au dioxyde de titane sous forme nanométrique [43, 44, 58 à 65].

Après 72 heures, aucun signe d'inflammation n'est rapporté chez des souris exposées à des particules fines de TiO₂ (diamètre moyen 250 nm) [66]. Atteinte des tissus avec augmentation de la perméabilité de l'épithélium pulmonaire et cytotoxicité (augmentation du taux de LDH dans le liquide broncho-alvéolaire) [43, 65, 58], plus marquée chez les rongeurs exposés au dioxyde de titane sous forme nanométrique.

- Altérations morphologiques des poumons (hypertrophie de l'épithélium alvéolaire notamment), plus prononcée chez les animaux exposés au dioxyde de titane nanométrique [58, 64].

- Modification de l'expression des gènes, associée à une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires, chez le rat exposé à des particules micrométriques (290 nm) [67] et la souris exposée à des particules nanométriques (10, 50 et 100 nm). Cette amplification est d'autant plus marquée que la taille des particules diminue [59].

De nombreux auteurs ont donc montré que les particules ultra-fines de TiO₂ (taille < 100 nm) étaient plus dangereuses que les particules fines (> 100 nm) à doses équivalentes en masse. Dans ces études, la dose exprimée en surface était mieux corrélée aux effets observés que la dose exprimée en masse. Il semblerait que la surface spécifique plus élevée des nanoparticules joue un rôle important, vraisemblablement par libération de radicaux libres [42, 43, 65, 58, 59].

En revanche, pour une même forme cristalline (anatase), il a été montré que des particules de 5 nm étaient moins dangereuses que celles de 21 nm, à la suite d'une exposition corps entier ou par instillation nasale [60]. Ces observations montrent qu'à elle seule, la taille des particules n'explique pas leur potentielle toxicité : d'autres paramètres, tels que la surface spécifique ou la forme cristalline doivent aussi être pris en compte dans l'interprétation des résultats [43].

De nombreuses études de toxicité aiguë par instillation intratrachéale sont disponibles. Bien que non transposables quantitativement, car non représentatives d'une exposition normale (les voies respiratoires supérieures sont contournées), elles apportent des informations complémentaires pour l'identification des dangers. La plupart de ces études ont montré des effets pulmonaires similaires à ceux des études par inhalation. Les doses utilisées dans les études par instillation sont difficiles à comparer entre elles en raison des différentes métriques utilisées par les auteurs et encore plus avec les études par inhalation [23].

■ Inhalation

Une étude a étudié les effets pulmonaires de deux nano- TiO₂ différents (5 nm anatase et 21 nm anatase/rutile) administrés à environ 0,7 et 7 mg/m³ pendant 4 heures. Des effets similaires ont été rapportés avec les deux formes à la haute concentration, dont une inflammation montrée dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LLBA) sans changements histopathologiques dans le poumon [23].

Des souris ont été exposées par inhalation nasale à du TiO₂ 20 nm (anatase : brookite 3/1) pendant 30 min à 0, 8, 20 et 30 mg/m³. L'effet principal était une réduction du débit d'air qui s'est produite à chaque concentration étudiée. Par la suite, les mêmes auteurs ont étudié les effets respiratoires chez la souris après une exposition de 30 min au TiO₂ rutile (10 x 40 nm) recouvert de nano silice à 0, 5, 10, 20 et 30 mg/m³. L'exposition a induit une première phase d'irritation pulmonaire (respiration rapide et superficielle), à partir de 10 mg/m³ d'exposition, mais n'a pas induit d'inflammation [23].

Des rats Wistar ont été exposés à des aérosols de 0 (contrôle), 2, 10 et 50 mg/m³ de nano-dioxyde de titane (TiO₂) par inhalation 6 h/jour pendant 5 jours [68]. L'inflammation pulmonaire a été associée à des augmentations dose-dépendantes du nombre total de cellules et de neutrophiles dans le LLBA, de la teneur en protéines totales, des activités enzymatiques et des niveaux d'un certain nombre de médiateurs cellulaires. La réplication cellulaire (déterminée par l'incorporation de 5-bromo-2'-désoxyuridine) a augmenté à toutes les doses de nano- TiO₂ dans les bronches grandes et moyennes et les bronchioles terminales. Les effets sur les paramètres mesurés étaient les plus marqués aux jours 5 ou 8 de l'étude, certains paramètres revenant à des niveaux de contrôle au jour 21.

Dans l'étude de Landsiedel et al. [69], des rats Wistar mâles (8 animaux/groupe) ont été exposés (nez seul) 6h/jour sur 5 jours consécutifs à 0,5, 2 et 10 mg/m³ de nano- TiO₂ (T-Lite SF, 15x50 nm, rutile avec un minimum d'anatase, enrobé avec un copolymère diméthicone/méthicone). L'exposition a induit une augmentation concentration-dépendante des cellules polymorphonucléaires (PMN) et des monocytes dans le LLBA à 2 mg/m³ et 10 mg/m³. La réponse inflammatoire était associée à une augmentation de la libération de LDH et de phosphatase alcaline aux mêmes concentrations. Les marqueurs de l'inflammation dans le LLBA sont restés élevés à la fin de la période de récupération pour le groupe exposé à 10 mg/m³. En outre, de nombreux macrophages alvéolaires chargés de pigments ont été observés dans les alvéoles ainsi qu'une légère histiocytose diffuse à cette concentration, non entièrement réversible après 3 semaines de récupération. Les auteurs rapportent une NOAEC de 0,5 mg/m³ basée sur l'inflammation pulmonaire mise en évidence dans le LLBA. Ces résultats sont cohérents avec ceux de Bermudez et al. [25].

Selon le SCCS [31], les études d'exposition aiguë et subchronique par inhalation aux nanomatériaux de TiO₂ ont montré des réponses inflammatoires substantielles et des indications histologiquement claires d'hypertrophie et d'hyperplasie épithéliale aux doses élevées d'exposition.

■ Effets cardiovasculaires

Une série de publications entre 2009 et 2015 d'une même équipe citée par l'ANSES [23] a étudié l'effet de l'exposition à l'Aéroxide TiO₂ P25 (anatase/rutile ; 21 nm) sur la fonction microvasculaire. Les animaux ont été exposés selon différentes combinaisons temps-concentration dans une étude, puis à 6 mg/m³ pendant 4 heures dans les autres. Ces études montrent que l'exposition aiguë à l'Aéroxide TiO₂ P25 induit un dysfonctionnement vasculaire *via* la génération de ROS, ce qui conduit à réduire la biodisponibilité du NO et finalement altère la vasodilatation. De plus, compte tenu des observations, il a été estimé que les effets cardiovasculaires observés sont concomitants à un faible effet inflammatoire pulmonaire. Les effets sur la fonction cardiovasculaire après une exposition aiguë ont également été observés dans d'autres études réalisées par instillation.

■ Exposition par voie orale

Les nanomatériaux de TiO₂ testés pour la toxicité orale aiguë sont principalement des mélanges d'anatase/rutile, recouverts de triméthoxy-n-octyl-silane. La DL50 dérivée chez le rat est >2150 mg/kg et une étude a déterminé la dose létale approximative à >11 000 mg/kg [31].

Des souris, exposées par gavage à 5000 mg/kg de TiO₂ de tailles variées (25, 80 ou 155 nm), ne présentent aucun signe de toxicité aiguë. Toutefois, les nanoparticules sont à l'origine d'une réponse inflammatoire (augmentation du taux des transaminases sériques) et de légères altérations histopathologiques du foie (présence d'hépatocytes nécrosés) et des reins (présence de protéines dans les tubules rénaux et augmentation du volume glomérulaire) [38 ; 37].

Une DL50 supérieure à 5 000 mg/kg a été déterminée chez des rats femelles exposés à différentes doses de nano- TiO₂ (taille moyenne en solution 140 nm, mélange rutile/anatase 79/21 %, surface spécifique 38,5 m²/g, enrobées d'alumine et de silice amorphe) [64].

■ Irritation

Selon les experts du SCCS [32], il semble que les nanomatériaux de TiO₂ soient peu ou pas irritants pour la peau. Le potentiel d'irritation des yeux du nano- TiO₂ semble être faible.

Les particules micrométriques de dioxyde de titane sont à l'origine d'une irritation mécanique des muqueuses respiratoire et oculaire (effet poudre). Concernant les particules nanométriques, l'application de 0,5 g de TiO₂ (taille moyenne en solution 140 nm, rutile/anatase 79/21 %, surface spécifique 38,5 m²/g, enrobées d'alumine et de silice amorphe), sur la peau de lapin rasée, n'engendre aucune irritation. Aucun signe de toxicité ou de perte de poids n'est observé par la suite [64]. De même, l'application de 100 µg/mL de TiO₂ (particules primaires entre 30 et 50 nm) ne provoque ni œdème, ni irritation, après 24 ou 72 heures d'exposition [73].

L'application répétée chez le mini-porc (*in vivo*), pendant 22 jours, de différentes crèmes solaires, contenant du dioxyde de titane de différentes tailles (comprises entre 30 et 500 nm), n'entraîne aucune irritation [34].

Au niveau oculaire, une légère rougeur de la conjonctive est observée, chez le rat, après l'instillation des particules ultrafines de TiO₂ ; elle est réversible au bout de 48 heures [64].

■ Sensibilisation

Aucune sensibilisation cutanée n'est mise en évidence au cours d'essais de stimulation locale des ganglions lymphatiques, réalisés chez la souris avec des particules nanométriques [64 ; 73].

D'après deux études analysées par le SCCS [31], les nanomatériaux de TiO₂ (mélange d'anatase et de rutile, revêtu de triméthoxy-caprylylsilane ou de triméthoxy-n-octyl-silane) ont été considérés comme non sensibilisants. Un autre matériau (rutile ultrafin, revêtu d'alumine/silice) est classé comme un sensibilisant faible selon la classification de Magnusson-Kligman mais les informations sur la caractérisation des matériaux testés n'ont pas été rapportées (distribution en taille des particules). En raison de l'absence de pénétration cutanée du TiO₂, comme le démontrent de nombreuses études, l'utilité de l'étude du pouvoir de sensibilisation de ces nanomatériaux basé sur l'exposition à une peau intacte est douteuse. Les données utiles sont limitées mais les nano- TiO₂ semblent être des sensibilisants cutanés faibles ou non sensibilisants.

Toxicité subchronique, chronique

[70]

Par inhalation, différents types d'effets ont été rapportés au niveau des poumons, à la suite d'une exposition répétée : inflammatoire, cytotoxique, prolifératif, avec altérations histopathologiques. L'intensité des effets dépend notamment, de la taille des particules, de la forme cristalline et de l'enrobage éventuel des particules. Des effets cardiovasculaires et neurotoxiques ont aussi été observés dans le cas du nano-TiO₂. Des effets hépatotoxiques et des tumeurs intestinales ont été observées après ingestion de nano-TiO₂ (additif alimentaire E171).

Des études d'exposition répétée sont disponibles par inhalation ou par instillation. Ces dernières, ne peuvent pas être utilisées pour l'évaluation des risques, principalement parce que cette exposition contourne les voies respiratoires supérieures et n'est donc pas représentative de l'exposition par inhalation [70].

Plusieurs facteurs influent sur la réponse observée, comme la taille des particules, la forme cristalline, l'enrobage des particules, l'espèce étudiée ou la voie d'exposition. Ainsi, les particules ultra-fines sont à l'origine d'une réponse inflammatoire pulmonaire plus sévère que les particules fines [42].

■ TiO₂ micrométrique (particules fines)

A titre d'exemple et à fin de comparaison avec les effets obtenus chez le rongeur avec les particules ultrafines (cf infra), on peut citer l'étude de Bermudez et al [54].

Des souris, des rats et des hamsters femelles ont été exposés à 10, 50 ou 250 mg/m³ de particules de TiO₂ pigmentaire (rutil, diamètre aérodynamique moyen en masse de 1,40 µm) 6 h/j, 5j/semaine pendant 13 semaines. Des groupes de récupération ont été maintenus pendant 4, 13, 26 ou 52 semaines supplémentaires après l'exposition (46 semaines pour les hamsters exposés). Les résultats suggèrent que les rats et les souris étaient en surcharge pulmonaire à partir de 50 mg/m³, c'est-à-dire une concentration d'exposition excessive entraînant une accumulation des particules associée à une clairance pulmonaire insuffisante. Une inflammation a été observée chez les trois espèces à 50 et 250 mg/m³ : augmentation du nombre de macrophages et de neutrophiles et des marqueurs de l'inflammation dans le LLBA (rats > souris, hamsters). Chez les souris et les rats, les réponses inflammatoires du LLBA sont restées élevées par rapport aux témoins pendant toute la période de récupération post-exposition chez les animaux les plus exposés. Les lésions pulmonaires étaient les plus graves chez les rats, où des changements épithéliaux et fibroprolifératifs progressifs ont été observés dans le groupe exposé à 250 mg/m³. Ces changements épithéliaux prolifératifs se sont également manifestés chez les rats par une augmentation du marquage des cellules épithéliales alvéolaires dans les études de prolifération cellulaire. L'accumulation de particules interstitielles et la fibrose du septum alvéolaire étaient associées à ces foyers de prolifération épithéliale.

■ TiO₂ nanométrique (particules ultrafines)

Les résultats des études de toxicité à doses répétées avec le TiO₂ nanométrique réalisées par inhalation montrent que l'effet le plus sensible est l'inflammation pulmonaire qui est observée à partir de 2 mg/m³ chez le rat. Des effets pulmonaires plus sévères, y compris la tumorigenèse pulmonaire, se sont produits à des concentrations plus élevées (≥ 10 mg/m³). Des effets sur d'autres organes sont également rapportés à des concentrations supérieures à 2 mg/m³ dont des effets sur le système cardiovasculaire à 6 mg/m³. De même, une neurotoxicité et des effets sur le développement ont été observés à une seule concentration testée de 10 mg/m³. En ce qui concerne la toxicité sur le foie et les reins, les études ont toutes été réalisées par instillation et ne peuvent être comparées de manière adéquate avec les études par inhalation.

Dans l'étude réalisée par Bermudez et al. [25], des rats, souris et hamsters femelles ont été traités avec des concentrations cibles d'aérosols de 0,5, 2 ou 10 mg/m³ de nano-TiO₂ (Aéroxide TiO₂ P25, taille moyenne des particules primaires de 21 nm) pendant 13 semaines. Des groupes de 25 animaux par espèce et par temps ont été utilisés. Après la période d'exposition, les animaux ont été maintenus pour des périodes de récupération de 4, 13, 26 ou 52 semaines (49 semaines pour les hamsters). À chaque temps, ont été étudiés les charges pulmonaires et dans les ganglions lymphatiques ainsi que certaines réponses pulmonaires dont l'inflammation, la cytotoxicité, la prolifération des cellules pulmonaires et les altérations histopathologiques. De nettes différences entre les espèces au niveau de la clairance pulmonaire et des lésions ont été observées, le rat étant l'espèce la plus sensible. Une inflammation a été observée chez les rats et les souris à 10 mg/m³, comme en témoigne l'augmentation du nombre de macrophages et de neutrophiles ainsi que la LDH et les protéines dans le LLBA. Lors de l'évaluation histopathologique, les lésions pulmonaires étaient les plus graves chez le rat par rapport aux souris et aux hamsters. La NOAEC pour les rats a été établie à 0,5 mg/m³, sur la base d'une LOAEC à 2 mg/m³ basée sur une inflammation mise en évidence dans le LLBA et des lésions pulmonaires (hypertrophie et hyperplasie minimales des cellules épithéliales alvéolaires de type II). La NOAEC pour les souris a été fixée à 2 mg/m³ sur la base de l'inflammation mise en évidence dans le LBA. La NOAEC pour le hamster a été fixée à la plus forte concentration testée de 10 mg/m³.

Parmi les expériences par inhalation avec des nanoparticules de TiO₂, l'étude de Bermudez et al. [25] de 13 semaines est considérée comme une étude clé [23]. Il s'agit en effet de l'étude la plus robuste disponible par inhalation. Le nano-TiO₂ utilisé (Aéroxide TiO₂ P25 ; 80 % anatase/20 % rutil ; environ 21 nm) est l'une des formes de référence de nano-TiO₂ de l'OCDE et est entièrement caractérisé [70] : les propriétés physico-chimiques intrinsèques d'un nanomatériau, telles que la cristallinité, la taille, la surface et la modification de la surface des particules sont supposées influencer sa réactivité et son comportement. De plus, par rapport à la plupart des autres études disponibles, les concentrations utilisées (0,5, 2 et 10 mg/m³) sont adaptées à l'observation d'une relation dose-réponse et à l'identification d'une concentration sans effet observé. L'inclusion de trois espèces de rongeurs (souris, rats et hamsters) a aussi permis d'évaluer la sensibilité de différentes espèces au nano-TiO₂. Les autres études de toxicité à doses répétées réalisées avec plusieurs concentrations par inhalation, même si elles sont réalisées sur d'autres formes de nano-TiO₂ [24, 68, 69, 73], confirment qualitativement et quantitativement les résultats obtenus par Bermudez et al. [25].

Comparaison des effets obtenus entre les particules de TiO₂ fin et ultrafin

Bermudez et al [25] ont trouvé de nombreuses similitudes entre leurs deux études d'inhalation inter-espèces sur 90 jours : l'une avec des particules de TiO₂ de qualité pigmentaire à 0, 10, 50 et 250 mg/m³ et l'autre avec des particules de TiO₂ ultrafines à 0, 0,5, 2 et 10 mg/m³.

Dans l'étude sur les particules de qualité pigmentaire, les expositions à 50 et 250 mg/m³ ont produit une surcharge pulmonaire en particules chez les rats et les souris mais pas chez les hamsters. L'inflammation pulmonaire a été observée chez les trois espèces à 50 et 250 mg/m³. Les lésions pulmonaires étaient les plus sévères chez les rats, avec des changements épithéliaux métaplasiques et fibroprolifératifs progressifs concomitants avec une prolifération accrue des cellules épithéliales alvéolaires observée dans le groupe exposé à 250 mg/m³.

Pour l'étude sur les particules ultrafines et chez les trois espèces de rongeurs, la charge pulmonaire à la concentration de 10 mg/m³ correspondait à celle obtenue avec des particules fines de dioxyde de titane à des concentrations de 50 mg/m³. La comparaison des marqueurs de l'inflammation dans le LLBA a révélé une image similaire.

Voie orale [72]

Des études ont été réalisées avec l'additif alimentaire E171 qui est constitué de particules de TiO₂ dont les différentes distributions en taille comprennent des nanoparticules : entre 10 et 49 % en nombre (des différences dans la structure cristalline et les revêtements de surface sont également possibles).

Les études expérimentales récentes ont signalé des effets indésirables sur le foie et la formation de tumeurs intestinales après une exposition orale tandis que d'autres n'ont observé aucun effet sur le foie et l'intestin malgré une exposition prolongée et/ou des doses élevées. Le TiO₂ semble être capable d'exercer des effets précoces dans les études animales tels que la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), l'induction du stress oxydatif et l'inflammation. D'après l'étude de Brand et al [72] ces effets sont observés à des concentrations de TiO₂ dans le foie qui ne sont qu'un facteur de 30 fois en concentration médiane et 6 fois la concentration la plus élevée trouvée dans cette étude chez les humains. Cela confirme les conclusions antérieures selon lesquelles on ne peut exclure des effets néfastes sur le foie chez l'homme à la suite d'une exposition orale au TiO₂. Les données pour la comparaison avec les niveaux de Ti dans les tissus intestinaux, la rate et les reins humains avec les concentrations d'effets étaient trop limitées pour tirer des conclusions fermes.

Effets génotoxiques

[19, 53]

Les données disponibles concernant les effets génotoxiques induits par les particules de TiO₂ sont très hétérogènes. Elles portent essentiellement sur les formes nanométriques du dioxyde de titane. Les résultats sont difficiles à interpréter car fortement influencés par les conditions expérimentales, le type de lignée cellulaire et le type de particules (taille et/ou surface spécifique, forme cristalline, présence ou absence d'enrobage...).

Les données disponibles concernant les effets génotoxiques induits par les particules de TiO₂ sont très hétérogènes. Elles portent essentiellement sur les formes nanométriques du dioxyde de titane.

Les études *in vitro* et *in vivo* publiées montrent que le TiO₂ induit des dommages à l'ADN, même à des doses qui ne surchargent pas la capacité de clairance des macrophages. Cependant, malgré les efforts intenses de recherche associés à l'harmonisation des protocoles, malgré l'utilisation de modèles standardisés de nano-TiO₂ bien caractérisés, des études montrant des résultats contradictoires ont également été publiées [75].

In Vitro [23] : De nombreuses études de génotoxicité *in vitro* sont disponibles pour le nano-TiO₂. La plupart des résultats publiés se réfèrent à la forme anatase ainsi qu'à un mélange d'anatase et de rutile (généralement l'Aéroxide TiO₂ P25). Des résultats négatifs et positifs sont rapportés dans les tests mutagènes *in vitro*. La plupart des résultats positifs ont été trouvés à des doses élevées dans les tests du micronoyau et des comètes avec une relation dose-réponse. Les incohérences observées dans les résultats des études peuvent être le résultat de différences dans les matériaux d'essai (taille, cristallinité, revêtement), les conditions d'essai (stabilité de la suspension de particules), les interactions avec les protéines ou les enzymes utilisées pendant l'essai, l'internalisation cellulaire...

In Vivo [23] : Plusieurs études *in vivo* avec différents protocoles, matériaux testés, voies d'exposition sont disponibles avec le nano-TiO₂. La plupart des études se réfèrent à la forme anatase. La plupart des résultats positifs ont été trouvés dans les tests des comètes, les tests 8-oxodG et les tests de phosphorylation H2Ax. Comme pour les données *in vitro*, les résultats des études *in vivo* sont incohérents et les résultats positifs sont fournis principalement par les tests des comètes à des doses élevées. La plupart des études *in vivo* sont associées à plusieurs limitations méthodologiques (absence de contrôle positif, absence de preuve d'exposition des organes cibles, caractérisation insuffisante du matériau testé, voie d'administration non physiologique, etc...).

D'autres limitations peuvent être soulignées qui sont relatives au type de test utilisé. Ainsi selon l'OCDE [70] : « lors de l'évaluation du potentiel mutagène d'un produit chimique testé, il convient d'accorder plus de poids à la mesure des modifications permanentes de l'ADN (c'est-à-dire les mutations) qu'aux dommages à l'ADN qui sont réversibles ». En d'autres termes, les réponses positives à des tests tels que la mesure des cassures de l'ADN, des échanges de chromatides sœurs sont certainement associées à l'exposition mais doivent être considérées comme insuffisantes pour déterminer un effet mutagène.

En conclusion et selon l'ANSES [23], le nano-TiO₂ est un génotoxique faible, avec des effets n'apparaissant qu'à des doses élevées mais montrant une relation dose-réponse dans plusieurs études positives.

Effets cancérogènes

[19]

Par voie orale, aucun effet cancérogène n'a été observé avec des particules de taille non précisée.

Par inhalation, l'incidence des tumeurs pulmonaires bénignes est augmentée chez les rats exposés à des particules micrométriques à une concentration extrêmement élevée. Les particules nanométriques sont à l'origine d'une augmentation des tumeurs bénignes (adénome, épithélioma) et malignes chez le rat à forte dose. A la suite d'instillations intratrachéales, seules les particules nanométriques entraînent une augmentation significative des tumeurs pulmonaires malignes (adénocarcinomes et carcinomes malpighiens).

Par inhalation, l'incidence des tumeurs pulmonaires bénignes est augmentée chez les rats exposés à des particules micrométriques à une concentration extrêmement élevée et non transposable à l'homme. Les particules nanométriques sont à l'origine d'une augmentation des tumeurs bénignes (adénome, épithélioma) et malignes chez le rat à forte exposition. Par voie orale (taille des particules non précisée), aucun effet cancérogène n'a été observé chez le rat ou la souris.

■ TiO₂ micrométrique

Par inhalation, des rats ont été exposés à 0-10-50 et 250 mg/m³ de dioxyde de titane micrométrique (MMAD entre 1,5 et 1,7 µm, forme rutile) 6 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 2 ans [76, 77]. L'incidence des tumeurs pulmonaires bénignes est augmentée pour les deux sexes à 250 mg/m³, une exposition entraînant une surcharge pulmonaire massive. Des carcinomes malpighiens, identifiés comme tels à la fin de l'étude, ont été réévalués en kystes kératinisants bénins en 2006.

■ TiO₂ nanométrique

Une seule étude de cancérogénicité par inhalation est disponible [78] avec un nano-TiO₂ adéquatement caractérisé : P25 anatase/rutile 80/20, particules primaires 15-40 nm, MMAD 0,8 µm. Des rats femelles et des souris ont été exposés à différentes doses successives, 18 h/jour, 5 jours/semaine : 7,2 mg/m³ pendant 4 mois, 14,8 mg/m³ pendant 4 mois puis 9,4 mg/m³ pendant 16 mois pour les rats et 5,5 mois pour les souris. Après la période d'exposition, les animaux ont été maintenus dans des conditions d'air pur pendant 6 mois supplémentaires pour les rats et 9,5 mois pour les souris. Les rats ont développé des tumeurs pulmonaires (tumeurs épidermoïdes kératinisantes bénignes, carcinomes épidermoïdes, adénomes bronchio-alvéolaires et adénocarcinomes) à partir de 18 mois d'exposition. Une augmentation du taux de mortalité (60 % contre 42 % dans le groupe témoin), une diminution du poids corporel, une augmentation du poids humide des poumons, une altération de la clairance alvéolaire des poumons et des effets non néoplasiques dans les poumons (hyperplasie bronchioalvéolaire et fibrose interstitielle) ont également été signalés. Aucune augmentation du taux de tumeurs pulmonaires n'a été signalée chez la souris. Cependant, le taux élevé de tumeurs de fond dans le groupe témoin pourrait avoir limité la capacité de détecter tout effet cancérogène dans cette étude.

Pour référence complémentaire, les données animales relatives au potentiel cancérigène du TiO₂ (micro et nano formes) ont été examinées par l'IARC [19], par le NIOSH [3] et aussi récemment par le RAC (Risk Assessment Committee) de l'ECHA [79] dans le cadre du règlement CLP (EC n°1272/2008).

Effets sur la reproduction

Concernant la fertilité, quelques paramètres s'avèrent modifiés à la suite d'une administration de particules nanométriques en sous-cutanée à des souris, notamment au niveau des tubes séminifères (diminution de la production de sperme et baisse de la motilité des spermatozoïdes). Une diminution de la taille des portées et du poids des petits, ainsi qu'un dysfonctionnement microvasculaire et des signes de neurotoxicité chez la progéniture ont été observés après inhalation de nano-TiO₂.

Aucune information n'est disponible concernant les particules micrométriques.

Chez les mammifères, les données animales *in vivo* et *in vitro* disponibles sont limitées mais suggèrent que les expositions aux NPs de TiO₂ peuvent exercer certaines toxicités sur la reproduction et le développement. Des études supplémentaires sont nécessaires pour clarifier les mécanismes qui sous-tendent ces résultats de toxicité. Aucune étude réalisée avec un protocole standard pour évaluer la fertilité et le développement n'est disponible par voie respiratoire.

Nombre d'études, décrites dans le rapport de l'Anses [23], ont suivi des protocoles mettant en œuvre des expositions excessives et non transposables à plus de 40 mg/m³ et par conséquent ne sont pas citées dans cette fiche.

Fertilité

En ce qui concerne les études *in vivo*, Takeda et al [80] ont démontré que l'exposition sous-cutanée prénatale de souris à des NPs de TiO₂ (25 et 70 nm ; 16 mg/kg) aux jours 3, 7, 10 et 14 peut endommager les systèmes nerveux génital et crânien de la progéniture. Dans cette étude, des NPs de TiO₂ identifiées par spectroscopie de rayons X à dispersion d'énergie ont été trouvées dans les testicules et le cerveau de souris mâles de 6 semaines exposées, ce qui indique que les NPs de TiO₂ peuvent pénétrer à la fois dans le testicule et dans la barrière hémato-encéphalique.

Développement

Dans les études ci-dessous, l'Aéroxide TiO₂ P25 a été étudié sur des rats femelles Sprague Dawley et leur progéniture par le même groupe à une seule concentration. Dans ces études, les femelles gestantes ont été exposées corps entier 5h/jour soit à de l'air pur filtré (contrôle ; 0 mg/m³), soit à une concentration cible de 10 mg/m³ après l'implantation (à partir du 6e, 7e ou 10e jour de gestation), avec une durée moyenne d'environ 7-8 jours (Aéroxide TiO₂ P25 ; anatase 80 %, rutile 20 % ; particules primaires 21 nm ; diamètre aérodynamique moyen des agglomérats formés lors de l'aérosolisation 149,1 ± 3,7 nm ; surface spécifique 48 m²/g ; potentiel zêta -56,6 mV). Les aérosols générés excluaient les agglomérats > 400 nm.

L'impact de la durée de l'exposition (≤ 7 jours versus ≥ 7 jours) a été étudié par Stapleton et al. [81]. Les auteurs ont montré des diminutions significatives de la taille et du poids moyen des portées, ainsi que du poids des petits après 11 jours d'exposition par inhalation, tandis qu'une exposition de 7 jours n'a eu aucun effet sur le poids maternel, les sites d'implantation, la taille des portées, le sexe des petits ou le gain de poids de la progéniture femelle. Aucune différence significative dans les caractéristiques de la mère ou de la portée (poids maternel, site d'implantation, nombre et poids des petits) n'a été notée.

Les caractéristiques microvasculaires ont été analysées par Stapleton et al. [81, 82]. Les auteurs ont rapporté un dysfonctionnement microvasculaire foetal après l'exposition *in utero* à l'Aéroxide TiO₂ P25. La dilatation dépendante de l'endothélium et la mécanotransduction active dans les artérioles coronaires et utérines étaient significativement altérées dans la progéniture femelle étudiée à l'âge de 11-16 semaines. En outre, une réduction significative de la respiration mitochondriale maximale dans le ventricule gauche et l'utérus a été notée. Ces diminutions de la respiration basale et maximale, ont été reliées aux anomalies systoliques et diastoliques et à l'atténuation de la contractilité des cardiomyocytes observées chez la progéniture [83]. Enfin, Stapleton et al. [83] ont rapporté une diminution de la dysfonction cardiaque (caractérisée par des changements épigénétiques et transcriptomiques) chez les fœtus tout en montrant une propension aux maladies hépatiques et rénales et une augmentation de la signalisation inflammatoire.

Concernant la neurotoxicité, le comportement et les fonctions cognitives des petits ont été évalués à l'âge de 5 mois par Engler-Chiurazzi et al. [84] après exposition maternelle (10mg/m³, 5h/j et 4j/semaine à partir du 7^e jour de la gestation pour un total de 7,8 jours). Ils ont montré des altérations significatives de la mémoire de travail, en particulier sous un test mnémotechnique maximal, et de possibles déficits de la motivation initiale chez les adultes mâles F1. Selon les auteurs, ces résultats indiquent que l'exposition maternelle pendant la gestation produit des déficits psychologiques qui persistent à l'âge adulte chez les rats mâles.

Les conclusions de l'ECHA indiquent que le TiO₂ ne présente pas de risque de toxicité pour la reproduction sur la base des études disponibles de toxicité et de carcinogénéité à long terme chez les rongeurs et des informations pertinentes sur le comportement toxicocinétique chez les rats.

Toujours selon l'ECHA et concernant l'administration orale, dans six études conformes aux directives et aux BPL, le dioxyde de titane n'a montré aucun effet sur le développement des fœtus de rats lorsqu'il a été administré jusqu'à la dose limite de 1000 mg/kg pc/jour. Les essais portaient sur le dioxyde de titane sous les formes cristallines rutile et anatase en qualité pigmentaire et ultrafine. En conclusion, une classification comme toxique pour la reproduction n'est pas justifiée en raison de l'absence totale d'effets indésirables.

Toxicité sur l'Homme

Les poussières de dioxyde de titane peuvent entraîner une irritation mécanique des yeux et des voies respiratoires. Dans leur ensemble, les données disponibles sont en faveur de l'absence de lien entre l'exposition chronique au dioxyde de titane micrométrique et le risque de survenue de pathologies respiratoires chroniques et de cancer notamment pulmonaire. Toutefois, les études présentent de nombreux facteurs limitants. Aucune d'entre elles n'a par ailleurs considéré spécifiquement le dioxyde de titane sous sa forme nanométrique. Il n'y a pas de donnée concernant les effets spécifiques des différentes formes cristallines.

Toxicité aiguë

Les poussières de dioxyde de titane peuvent causer une irritation mécanique des yeux et des voies respiratoires. L'ingestion de petites quantités de dioxyde de titane n'entraîne pas de trouble [1].

Il n'a pas été décrit de cas de sensibilisation cutanée ou respiratoire chez l'homme.

Toxicité chronique

Selon l'analyse de l'ANSES [23], neuf études humaines ont été identifiées sur les effets toxicologiques suite à l'exposition par inhalation du TiO₂ chez les travailleurs. Parmi elles, trois études ont porté sur des travailleurs chinois et cinq ont examiné un échantillon de travailleurs de la République tchèque. Toutes ces études ont été considérées comme inadéquates, en raison de biais de sélection, de biais de classification de l'exposition au TiO₂ et de facteurs de confusion. Dans l'ensemble, aucune des neuf études considérées ne permet d'établir une relation causale entre l'exposition à des gammes de tailles nanométriques ou micro-métriques (correspondant toutes deux à la fraction alvéolaire) de TiO₂ et l'apparition d'effets biologiques ou sanitaires chez les travailleurs. Ces études suggèrent des effets possibles sur les fonctions respiratoires et cardiovasculaires dont les mécanismes peuvent inclure des réactions de stress oxydatif, l'inflammation et la régulation du système nerveux parasympathique. Cependant, aucune d'entre elles ne comporte d'analyses dose-réponse basées sur les concentrations de TiO₂ mesurées aux postes de travail ou individuellement. L'absence de méthode validée pour évaluer l'exposition individuelle est une limitation commune à toutes les études avec d'une part, l'incapacité de comparer les concentrations nanométriques de TiO₂ avec le bruit de fond formé par d'autres particules de l'air intérieur, et d'autre part, l'incapacité d'évaluer la dose interne ou la dose effective (nano-TiO₂ déposé dans les voies respiratoires).

Effets génotoxiques

Il n'existe aucune donnée publiée chez l'homme.

Effets cancérogènes

Dans son évaluation de 2006, publiée en 2010 [19], le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé le dioxyde de titane, quelle que soit sa granulométrie, dans le groupe 2B des agents possiblement cancérogènes pour l'homme en raison de preuves suffisantes issues de l'expérimentation animale et de données inadéquates dans l'espèce humaine. Sept études épidémiologiques ont analysé le lien potentiel entre l'exposition professionnelle au TiO₂ et l'apparition de cancers, dont 5 rapportent des cohortes historiques basées sur l'industrie et 2 études cas-témoins. La caractérisation (taille, cristallinité) du TiO₂ n'est pas fournie dans les publications. Dans ce contexte, il ne peut être exclu que les travailleurs soient exposés, au moins partiellement, au TiO₂ sous nanoforme dans ces études [23].

Malgré la disponibilité de cinq études de cohorte rétrospectives, certaines d'entre elles partagent une grande partie de leur population conduisant en fait à seulement trois populations distinctes. Toutes ces études présentent des biais pour la sélection des travailleurs et une possible mauvaise classification de l'exposition et de l'état de santé. Malgré ces limites, deux publications portant sur deux populations différentes (l'une américaine et l'autre européenne) ont signalé une augmentation statistique de la mortalité par cancer du poumon [85, 86].

Boffetta et al. [86] ont signalé une augmentation statistiquement significative du ratio standardisé de mortalité (SMR) pour la mortalité par cancer du poumon (augmentation de 23 % en considérant tous les pays étudiés avec une augmentation de 51 % en Allemagne).

Ellis et al. [85] ont signalé une augmentation significative de la mortalité par cancer du poumon (augmentation de 68 %) par rapport aux travailleurs référents de Dupont.

En outre, une augmentation de la mortalité par cancer du poumon d'une importance statistique faible a également été constatée dans toutes les publications, à l'exception de Chen & Fayerweather (1988). L'absence de relation statistique entre la durée / le niveau d'exposition au TiO₂ et un excès de cancer du poumon peut être cachée en raison de déficiences méthodologiques (sélection biaisée, mauvaise classification de l'exposition et de l'état de santé, effet sur la santé des travailleurs, facteurs de confusion, catégorisation par niveau d'exposition, etc.)

En ce qui concerne les études cas-témoins, elles sont jugées peu pertinentes pour conclure à la cancérogénicité pulmonaire du TiO₂, étant donné que le mode d'action devrait être principalement lié à sa nature de poussière [23].

Guseva Canu et al. [87] pointaient sur l'insuffisance des données épidémiologiques pour conclure sur la cancérogénicité du nano-TiO₂. En 2020 aussi, Guseva Canu et al. [88] ont réanalysé les données d'une sous-cohorte française de travailleurs du TiO₂ de l'étude européenne. Les données d'exposition étaient disponibles mais sans caractérisation physico-chimique du TiO₂ : les auteurs supposent que les travailleurs ont manipulé essentiellement du TiO₂ de qualité pigmentaire. Cette étude courte suggère une relation positive entre l'exposition au TiO₂ et une faible augmentation de la mortalité par cancer broncho-pulmonaire (CBP) mais, selon les auteurs, doit être confirmée dans d'autres cohortes, en utilisant des approches statistiques différentes.

Effets sur la reproduction

L'analyse de placentas humains et de méconium (premières selles des nouveau-nés) collectés lors de grossesses normales suggère un passage materno-fœtal du TiO₂, ce qui ne fournit pas d'informations sur la source des particules de TiO₂ dans ces organes et les voies d'exposition de la mère [90]. Ainsi, bien que des preuves expérimentales montrent que les particules de TiO₂ absorbées peuvent être capables de traverser le placenta pour atteindre le tissu fœtal, il n'a pas encore été établi si l'exposition humaine aux particules de TiO₂ entraîne des toxicités pour la reproduction et le développement.

Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : Janvier 2022

Les textes cités se rapportent essentiellement à la prévention du risque en milieu professionnel et sont issus du Code du travail et du Code de la sécurité sociale. Les rubriques "Protection de la population", "Protection de l'environnement" et "Transport" ne sont que très partiellement renseignées.

Sécurité et santé au travail

Mesures de prévention des risques chimiques (agents chimiques dangereux)

- Articles R. 4412-1 à R. 4412-57 du Code du travail.
- Circulaire DRT du ministère du travail n° 12 du 24 mai 2006 (non parue au JO).

Aération et assainissement des locaux

- Articles R. 4222-1 à R. 4222-26 du Code du travail.
- Circulaire du ministère du Travail du 9 mai 1985 (non parue au JO).
- Arrêtés des 8 et 9 octobre 1987 (JO du 22 octobre 1987) et du 24 décembre 1993 (JO du 29 décembre 1993) relatifs aux contrôles des installations.

Valeurs limites d'exposition professionnelle (Françaises)

- Article R. 4222-10 du Code du travail : Poussières réputées sans effet spécifique.

Maladies à caractère professionnel

- Articles L. 461-6 et D. 461-1 et annexe du Code de la sécurité sociale : déclaration médicale de ces affections.

Travaux interdits

- Jeunes travailleurs de moins de 18 ans : article D. 4153-17 du Code du travail. Des dérogations sont possibles sous conditions : articles R. 4153-38 à R. 4153-49 du Code du travail.

Entreprises extérieures

- Article R. 4512-7 du Code du travail et arrêté du 19 mars 1993 (JO du 27 mars 1993) fixant la liste des travaux dangereux pour lesquels il est établi par écrit un plan de prévention.

Classification et étiquetage

a) **substance** dioxyde de titane ; [sous la forme d'une poudre contenant 1 % ou plus de particules d'un diamètre $\leq 10 \mu\text{m}$]

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOU E L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. La classification et l'étiquetage de la substance dioxyde de titane ; [sous la forme d'une poudre contenant 1 % ou plus de particules d'un diamètre $\leq 10 \mu\text{m}$] figurent dans l'annexe VI du règlement CLP.

La classification est :

- Cancérogénicité, catégorie 2 (par inhalation) ; H351

b) **mélanges** contenant du dioxyde de titane :

- Règlement (CE) n° 1272/2008 modifié
 - Les mélanges contenant du TiO_2 doivent être étiquetés avec la mention de danger EUH212 « Des poussières respirables dangereuses peuvent se former lors de l'utilisation. Ne pas respirer les poussières » ;
 - Les mélanges solides non classés doivent également être étiquetés avec la mention de danger EUH212 s'ils contiennent au moins 1 % de TiO_2 , quelle que soit leur forme ou la taille des particules ;
 - Les mélanges liquides contenant du TiO_2 ne nécessitent pas de classement. Toutefois, s'ils contiennent au moins 1 % de particules de TiO_2 d'un diamètre aérodynamique $\leq 10 \mu\text{m}$, ils doivent être étiquetés avec la mention de danger EUH211 « Des gouttelettes respirables dangereuses peuvent se former lors de la pulvérisation. Ne pas respirer les aérosols ou les brouillards ».

Protection de la population

Se reporter aux règlements modifiés (CE) 1907/2006 (REACH) et (CE) 1272/2008 (CLP). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé de la santé.

Protection de l'environnement

Installations classées pour la protection de l'environnement : les installations ayant des activités, ou utilisant des substances, présentant un risque pour l'environnement peuvent être soumises au régime ICPE.

Pour consulter des informations thématiques sur les installations classées, veuillez consulter le site (<https://aida.ineris.fr>) ou le ministère chargé de l'environnement et ses services (DREAL (Directions Régionales de l'Environnement, de l'Aménagement et du logement) ou les CCI (Chambres de Commerce et d'Industrie)).

Transport

Se reporter entre autre à l'Accord européen relatif au transport international des marchandises dangereuses par route (dit " Accord ADR ") en vigueur (<https://unece.org/fr/about-adr>). Pour plus d'information, consulter les services du ministère chargé du transport.

Recommandations

En raison des risques pour la santé en cas d'inhalation, des mesures de prévention s'imposent lors de la manipulation et du stockage du dioxyde de titane. Du fait de leur très grande capacité d'aérosolisation et de dispersion dans l'atmosphère, les formes nanométriques feront l'objet de mesures renforcées.

Au point de vue technique

Stockage

- Stockage le dioxyde de titane à l'abri de toute humidité, dans des locaux bien ventilés et à l'écart des bases, des acides sulfurique et fluorhydrique et des produits susceptibles de réagir dangereusement avec lui (lithium, magnésium, zinc).
- Fermer soigneusement les récipients et les étiqueter correctement. Reproduire l'étiquetage en cas de fractionnement des emballages.

Manipulation

- La mise en œuvre des mesures de prévention collective est prioritaire sur les mesures de protection individuelle, et de manière générale, il convient de rechercher le niveau d'exposition le plus bas possible.
- Instruire le personnel des risques présentés par le dioxyde de titane, des précautions à observer et des mesures à prendre en cas d'accident. L'information et la formation des salariés porteront sur les dangers pour la santé, sur les pratiques de travail recommandées et sur l'utilisation des équipements de protection individuelle.
- Avoir recours à des systèmes clos en utilisant des techniques automatisées.

- Capturer les poussières à la source en mettant en place une ventilation par aspiration localisée, chaque fois que cela est réalisable, en tenant compte de la nature, des caractéristiques et du débit des poussières ainsi que des mouvements d'air. Le captage à la source peut s'effectuer préférentiellement avec des systèmes aspirants : anneaux aspirants, tables aspirantes, buses... La ventilation générale n'est envisagée que si le recours à une ventilation locale est techniquement impossible ou en complément de cette dernière.
- Porter des équipements de protection individuelle si la protection collective s'avère insuffisante. Porter un appareil de protection respiratoire muni d'un filtre anti-aérosols de classe P3. Revêtir un vêtement de travail contre le risque chimique de type 5, à usage unique, ajustable au niveau du cou, des poignets et des chevilles et dépourvu de plis ou revers avec des poches à rabats. Porter des gants étanches (nitrile, polychlorure de vinyle, butyle ou néoprène [16]) ainsi que des lunettes équipées de protections latérales. Ces effets seront maintenus en bon état et nettoyés après chaque utilisation.
- Filtrer l'air des lieux de travail avant rejet à l'extérieur des bâtiments (utiliser des filtres à air à très haute efficacité de classe supérieure à H13 selon la norme EN 1855-1 notamment en présence de « dioxyde de titane ultrafin »).
- Procéder périodiquement à des contrôles d'atmosphère.
- Délimiter, signaler et restreindre l'accès à la zone de mise en œuvre.
- Entreposer dans les ateliers des quantités de produit ne dépassant pas celles nécessaires au travail d'une journée.
- Débarrasser le dioxyde de titane au dernier moment et au plus près du lieu d'utilisation. Utiliser des outils appropriés pour ouvrir les contenants.
- Maintenir les locaux et postes de travail en parfait état de propreté ; les nettoyer fréquemment. Le nettoyage sera effectué soit par lavage à l'eau, soit à l'aide d'un aspirateur équipé d'un filtre à air à très haute efficacité. Le personnel réalisant le nettoyage sera muni d'un équipement de protection individuelle.
- Proscrire l'emploi de la soufflette à air comprimé et du balai.
- Disposer des poubelles ou conteneurs d'élimination étanches au plus près des zones de travail.
- Considérer les déchets comme des déchets dangereux. Les recueillir dans des récipients clos, étanches et étiquetés puis les éliminer dans les conditions autorisées par la réglementation.
- Prévoir l'installation de douches et de fontaines oculaires.
- Observer une hygiène corporelle très stricte : passage à la douche et changement de vêtements après le travail.
- Ne pas fumer, boire et manger dans les locaux de travail.
- Ne pas procéder à des travaux sur et dans des cuves et réservoirs contenant ou ayant contenu du dioxyde de titane sans prendre les précautions d'usage [105].
- Ne pas rejeter à l'égout les eaux polluées par le dioxyde de titane.

Au point de vue médical

- Lors des visites initiale et périodiques
 - Examen clinique : rechercher plus particulièrement des signes locaux d'irritation du nez, de la gorge, des voies respiratoires et des yeux.
 - Examens complémentaires : l'examen clinique initial sera utilement complété par la réalisation d'une radiographie de thorax standard et d'explorations fonctionnelles respiratoires qui serviront d'examen de référence. La fréquence des examens médicaux périodiques et la nécessité ou non d'effectuer des examens complémentaires seront déterminées par le médecin du travail en fonction des données de l'examen clinique et de l'appréciation de l'importance de l'exposition.

Conduites à tenir en cas d'urgence

- **Lors d'accidents aigus**, demander dans tous les cas l'avis d'un médecin ou du centre antipoison régional.
- **En cas de projection oculaire**, rincer immédiatement et abondamment les yeux à l'eau courante pendant au moins 15 minutes, paupières bien écartées. En cas de port de lentilles de contact, les retirer avant le rinçage. Si une irritation oculaire apparaît, consulter un ophtalmologiste et le cas échéant lui signaler le port de lentilles.
- **En cas d'inhalation massive de poussières**, transporter la victime en dehors de la zone polluée en prenant les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Si la victime est inconsciente, la placer en position latérale de sécurité et mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. Si la victime est consciente, la maintenir au maximum au repos. Si nécessaire, commencer une décontamination oculaire (laver la peau immédiatement et abondamment à grande eau pendant au moins 15 minutes). En cas de symptômes, consulter rapidement un médecin.

Bibliographie

- 1 | Hervé-Bazin B et al. - Avis d'experts : les nanoparticules, un enjeu majeur pour la santé au travail. Les Ulis : EDP Sciences ; 2007 : 701 p.
- 2 | Bingham E, Cohns B, Powell CH (Eds) - Patty's Toxicology - Titanium. 5th ed. Vol 2. New York : John Wiley and Sons ; 2001 : pp. 683-687.
- 3 | NIOSH. Current intelligence bulletin 63. Occupational exposure to titanium dioxide. Cincinnati 2011 (<https://www.cdc.gov/niosh/docs/2011-160/>)
- 4 | The Merck index. An encyclopedia of chemicals, drugs and biological. 14th ed. Whitehouse Station : Merck and Co ; 2006.
- 5 | Titanium dioxide. In : HSDB. NLM, 2009 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).
- 6 | NSM. État des connaissances relatif aux nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc dans les produits cosmétiques en termes de pénétration cutanée, de génotoxicité et de cancérogenèse. Saisine 2008 BCT0001. 2011 (<https://ansm.sante.fr/>).
- 7 | Kirk-Othmer - Encyclopedia of Chemical Technology, 5th ed. Vol. 25. New-York, John Wiley and sons ; 2004 : 12-47.
- 8 | Titanium dioxide. Lewis RJ - Hawley's Condensed chemical dictionary, 14th ed. New York : John Wiley and Sons ; 2001 : 1104.
- 9 | Information de base sur le dioxyde de titane : réponses SST. Centre cana-dien d'hygiène et de sécurité au travail, 2007 (https://www.cchst.ca/oshanswers/chemicals/chem_profiles/)
- 10 | Honnert B, Vincent R - Production et utilisation industrielle des particules nanostructurées. Hygiène et sécurité du travail. Cahiers de notes documentaires, 2007, 209, ND 2277, pp. 5-21.
- 11 | Ricaud M, Witschger O - Les nanomatériaux. Paris, INRS, 2012, ED 6050, 48 p. (<https://www.inrs.fr/>)
- 12 | Titanium dioxide. SAX's dangerous properties of industrial materials. 11th ed. New-York : Wiley-Interscience ; 2005 : CD-ROM.
- 13 | Titanium dioxide. Fiche IPCS.ICSC 0338, 2002 (<https://www.cdc.gov/niosh/ipcs/default.html>).
- 14 | Pascal P - Nouveau traité de chimie minérale. Vol 9, Paris, Masson et Compagnie, 1963, 1208 p.

- 15 | Dioxyde de titane. In : Répertoire toxicologique. CSST, 2011 <https://reptox.cnesst.gouv.qc.ca/pages/repertoire-toxicologique.aspx>.
- 16 | Titanium (IV) oxide. In : Gestis-databank on hazardous substances. BGIA, 2012. (<https://gestis-database.dguv.de/>)
- 17 | Urben PG, Pitt MJ (Eds) - Bretherick's handbook of reactive chemicals hazards. 6th ed. Vol 1. Oxford: Butterworth-Heinemann ; 1999 : 1865, 2104 p.
- 18 | Ricaud M et coll. - Nanomatériaux : prévention des risques dans les labo-ratoires. Paris, INRS, 2012, ED 6115, 54 p (<https://www.inrs.fr/>).
- 19 | IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Lyon, Centre international de recherche sur le cancer, 2010, vol. 93, pp. 193-276. (monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol93/mono93.pdf)
- 20 | Titane (dioxyde de), en Ti. Aide-mémoire technique « Les valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France ». Paris, INRS, ED 6443 (<https://www.inrs.fr/>).
- 21 | Dioxyde titane. Liste des VLEP françaises. INRS (<https://www.inrs.fr/media.html?refINRS=outil65>¹).
- 22 | Titanium dioxide. Guide to occupational exposure values. Cincinnati, ACGIH ; 2012, 240 p.
- 23 | Le dioxyde de titane sous forme nanométrique (TiO₂-NP, P25) – Avis de l'Anses, rapport d'expertise collective n°. 2019-SA-0109 "nTiO₂ OEL", mai 2020 (<https://www.anses.fr/fr/>).
- 24 | Oyabu T, Myojo T, Lee BW, Okada T et al. - Biopersistence of NiO and TiO₂ nanoparticles following intratracheal instillation and inhalation. *Int J Mol Sci*. 2017 ; 18(12) : 2757.
- 25 | Bermudez E, Mangum JB, Wong BA, Asguarian B, et al. - Pulmonary responses of mice, rats and hamsters to subchronic inhalation of ultrafine titanium dioxide particles. *Toxicol Sci* 2004 ; 77 : 347-357.
- 26 | Relier C, Dubreuil M, Lozano Garcia O, Cordelli E et al. - Study of TiO₂ P25 nanoparticles genotoxicity on lung, blood, and liver cells in lung overload and non-overload conditions after repeated respiratory exposure in rats. *Toxicol Sci*. 2017 ; 156(2) : 527-537.
- 27 | Kreyling WG, Holzwarth U, Schleh C, Hirn S et al. - Quantitative biokinetics over a 28 day period of freshly generated, pristine, 20 nm titanium dioxide nanoparticle aerosols in healthy adult rat after a single two-hour inhalation exposure. *Part Fibre Toxicol*. 2019 ; 16 : 29.
- 28 | Kreyling WG, Holzwarth U, Haberl N, Kozempel J et al. - Quantitative biokinetics of titanium dioxide nanoparticles after intratracheal instillation in rats : Part 3. *Nanotoxicology* 2017c ; 11 : 454-464.
- 29 | Nanoderm. Quality of skin as a barrier to ultra-fine particles. Final report. 2007 (project number : QLK4-CT-2002-02678). (<https://www.uni-leipzig.de/en/>).
- 30 | Dréno B, Alexis A, Chuberre B, Marinovich M. - Safety of titanium dioxide nanoparticles in cosmetics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 ; 33 Suppl 7 : 34-46.
- 31 | SCCS (EC Scientific Committee on Consumer Safety). Opinion on Titanium Dioxide (nano form). COLIPA n° S75. SCCS/1516/13, Revision of 22 April 2014, 113pp.
- 32 | SCCS (EC Scientific Committee on Consumer Safety). Opinion on Titanium Dioxide (nano form) as UV-Filter in sprays. SCCS/1583/17 Final, adopted on 19 January 2018, 52pp.
- 33 | SCCS, Chaudhry Q - Opinion of the Scientific Committee on Consumer safety (SCCS) - Revision of the opinion on the safety of the use of titanium dioxide, nano form, in cosmetic products. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015 ; 73(2) : 669-670.
- 34 | Sadrieh N, Wokovich AM, Gopee NV, Zheng J et al. - Lack of significant dermal penetration of titanium dioxide from sunscreen formulations containing nano- and submicron-size TiO₂ particles. *Toxicol Sci*, 2010 ; 115 (1) : 156-166.
- 35 | Wang Y, Chen Z, Ba T, Pu J et al. - Susceptibility of young and adult rats to the oral toxicity of titanium dioxide nanoparticles. *Small* 2013 ; 9(9-10) : 1742-1752.
- 36 | EFSA. Safety assessment of titanium dioxide (E171) as a food additive. EFSA. Panel on Food Additives and Flavourings, adopted 25 March 2021, 130pp. doi : 10.2903/j.efsa.2021.6585.
- 37 | Christensen FM, Johnston HJ, Stone V, Aitken RJ, et al. - Nano-TiO₂. Feasibility and challenges for human health risk assessment based on open literature. *Nanotoxicology*, 2011 ; 5 (2) : 110-124.
- 38 | Wang J, Zhou G, Chen C, Yu H et al. - Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration. *Toxicol Lett*, 2007 ; 168 : 176-185.
- 39 | Kreyling WG, Holzwarth U, Schleh C, Kozempel J et al. - Quantitative biokinetics of titanium dioxide nanoparticles after oral application in rats : Part 2. *Nanotoxicology* 2017b ; 11 : 443-453.
- 40 | Tassinari R, Cubadda F, Moracci G, Aureli F et al. - Oral, short-term exposure to titanium dioxide nanoparticles in Sprague-Dawley rat : focus on reproductive and endocrine systems and spleen. *Nanotoxicology* 2014 ; 8 : 654-662.
- 41 | Oberdorster G, Ferin J et Lehnert BE - Correlation between particle size, in vivo particle persistence and lung injury. *Environ Health Perspect*, 1994 ; 102 (5) : 173-179.
- 42 | Johnston HJ, Hutchison GR, Christensen FM, Peters S et al. - Identification of the mechanisms that drive the toxicity of TiO₂ particles : the contribution of physicochemical characteristics. *Part Fibre Toxicol*, 2009 ; 6 : 33-60.
- 43 | Ferin J, Oberdorster G et Penney DP - Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats. *Am J Respir Cell Molec Biol*. 1992 ; 6 (5) : 535-542.
- 44 | Sager TM, Kommineni C et Castranova V - Pulmonary response to intra-tracheal instillation of ultrafine versus fine titanium dioxide : role of particle surface area. *Part Fibre Toxicol*, 2008 ; 5 : 17.
- 45 | Hougard KS, Jackson P, Jensen KA, Sloth JJ et al. - Effects of prenatal exposure to surface-coated nanosized titanium dioxide (UV-Titan). A study in mice. *Part Fibre Toxicol*, 2010 ; 7 : 16.
- 46 | Wang J, Chen C, Liu Y, Jiao F et al. - Potential neurological lesion after nasal instillation of TiO₂ nanoparticles in the anatase and rutile crystal phases. *Toxicol Lett*. 2008a ; 183 : 72-80.
- 47 | Wang J, Liu Y, Jiao F, Lao F et al. - Time-dependent translocation and potential impairment on central nervous system by intranasally instilled TiO₂ nanoparticles. *Toxicol*. 2008b ; 254 : 82-90.
- 48 | Fabian E, Landsiedel R, Ma-Hock L, Wiench K et al. - Tissue distribution and toxicity of intravenously administered titanium dioxide nanoparticles in rats. *Arch Toxicol*, 2008 ; 82 : 151-157.

- 49 | Xie G, Wang C, Sun J et Zhong G - Tissue distribution and excretion of intravenously administered titanium dioxide nanoparticles. *Toxicol Letters*, 2011 ; 205 : 55-61.
- 50 | Umbreit TH, Francke-Carroll S, Weaver JL, Miller TJ et al. - Tissue distribution and histopathological effects of titanium dioxide nanoparticles after intravenous or subcutaneous injection in mice. *J Appl Toxicol*, 2012 ; 32 : 350-357.
- 51 | Kreyling WG, Holzwarth U, Haberl N, Kozempel J et al. - Quantitative biokinetics of titanium dioxide nanoparticles after intravenous injection in rats : Part 1. *Nanotoxicology* 2017a ; 11 : 434-442.
- 52 | Pujalte I, Dieme D, Haddad S, Serventi AM, and Bouchard M. - Toxicokinetics of titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles after inhalation in rats. *Toxicol Lett*. 2017 ; 265 : 77-85.
- 53 | Hext PM, Tomenson JA, Thompson P. - Titanium dioxide : inhalation toxicology and epidemiology. *Ann Occup Hyg*. 2005 ; 49(6) : 461-472.
- 54 | Bermudez E, Mangum JB, Asguarian B, Wong BA et al. - Long term pulmonary responses of three laboratory rodent species to subchronic inhalation of pigmentary titanium dioxide particles. *Toxicol Sci*, 2002 ; 70 : 86-97.
- 55 | Geraets L, Oomen AG, Krystek P, Jacobsen NR et al. - Tissue distribution and elimination after oral and intravenous administration of different titanium dioxide nanoparticles in rats. *Part Fibre Toxicol*. 2014 ; 11:30.
- 56 | Braakhuis HM, Gosens I, Heringa MB, Oomen AG et al. - Mechanism of action of TiO₂ : Recommendations to reduce uncertainties related to carcinogenic potential. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2021 ; 61 : 203-223.
- 57 | Barreto da Silva A, Minter M, Thom W, Hewitt RE et al. - Gastrointestinal absorption and toxicity of nanoparticles and microparticles : myth, reality and pitfalls explored through titanium dioxide. *Curr Opin Toxicol*. 2020 ; 19 : 112-120.
- 58 | Hubbard AK, Timblin CR, Shukla A, Rincón M et Mossman BT - Activation of NF- κ B dependent gene expression by silica in lungs of luciferase reporter mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002 ; 282 : L968-L975.
- 59 | Chen HW, Su SF, Chien CT, Lin WH et al. - Titanium dioxide nanoparticles induce emphysema-like lung injury in mice. *FASEB J*, 2006 ; 20 (13) : 2393-2395.
- 60 | Inoue K, Takano H, Ohnuki M, Yanagisawa R, Sakurai M et al. - Size effects of nanomaterials on lung inflammation and coagulatory disturbance. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2008 ; 21 (1) : 197-206.
- 61 | Grassian VH, Adamcakova-Dodd A, Pettibone JM, O'Shaughnessy PT et Thorne PS - Inflammatory response of mice to manufactured titanium dioxide nanoparticles : comparison of size effects through different exposure routes. *Nanotoxicology*, 2007 ; 1 (3) : 211-226.
- 62 | Warheit DB, Brock WJ, Lee KP, Webb TR et Reed KL - Comparative pulmonary toxicity inhalation and instillation studies with different TiO₂ particle formulations : impact of surface treatment on particle toxicity. *Toxicol Sci*, 2005 ; 88 : 514-524.
- 63 | Kobayashi N, Naya M, Endoh S, Maru J, Yamamoto K et Nakanishi J - Comparative pulmonary toxicity study of nano-TiO₂ particles of different sizes and agglomerations in rats : different short- and long-term post-instillation results. *Toxicol*, 2009 ; 246(1-2) : 110-117.
- 64 | Naya M, Kobayashi N, Ema M, Kasamoto S, Fukumuro M, Takami S et al. - In vivo genotoxicity study of titanium dioxide nanoparticles using comet assay following intratracheal instillation in rats. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2012 ; 62 : 1-6.
- 65 | Warheit DB, Webb TR, Reed KL, Frerichs S et Sayes CM - Pulmonary toxicity study in rats with three forms of ultrafine-TiO₂ particles. Differential responses related to surface properties. *Toxicology*, 2007 ; 230 (1) : 90-104.
- 66 | Renwick LC, Brown D, Clouter A et Donaldson K - Increased inflammation and altered macrophage chemotactic responses caused by two ultrafine particle types. *Occupat Environ Med*. 2004 ; 61 (5) : 442-447
- 67 | Ahn MH, Kang CM, Park CS, Park SJ et al. - Titanium dioxide particle-induced goblet cell hyperplasia : association with mast cells and IL-13. *Respir Res*, 2005 ; 6 : 34-43.
- 68 | Ma-Hock L, Burkhardt S, Strauss V, Gamer AO et al. - Development of a short-term inhalation test in the rat using nano-titanium dioxide as a model substance. *Inhal Toxicol*. 2009 ; 21 (2) : 102-118.
- 69 | Landsiedel R, Ma-Hock L, Hofmann T, Wiemann M et al. - Application of short-term inhalation studies to assess the inhalation toxicity of nanomaterials. *Part Fibre Toxicol* 2014 ; 11:16.
- 70 | OECD. 2018b. Guidance document on inhalation toxicity studies. In Series on Testing and Assessment n° 39, Second edition. ENV/JM/MONO(2009)28/REV1
- 71 | Yu KN, Sung JH, Lee S, Kim JE et al. - Inhalation of titanium dioxide induces endoplasmic reticulum stress-mediated autophagy and inflammation in mice. *Food Chem Toxicol*. 2015 ; 85 : 106-113.
- 72 | Brand W, Peters RJB, Braakhuis HM, Maślankiewicz L, Oomen AG. - Possible effects of titanium dioxide particles on human liver, intestinal tissue, spleen and kidney after oral exposure. *Nanotoxicology*. 2020 ; 14(7) : 985-1007.
- 73 | Park YH, Jeong SH, Yi SM, Choi BH et al. - Analysis for the potential of polystyrene and TiO₂ nanoparticles to induce skin irritation, phototoxicity and sensitization. *Toxicol in Vitro*, 2011 ; 25 : 1863-1869.
- 74 | Iavicoli I, Leso V, Fontana L et Bergamaschi A - Toxicological effects of titanium dioxide nanoparticles : a review of in vitro mammalian studies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2011 ; 15(5) : 481-508.
- 75 | Carriere M, Arnal ME, Douki T - TiO₂ genotoxicity : An update of the results published over the last six years. *Mutat Res*. 2020 ; 854-855 : 503198.
- 76 | Lee KP, Trochimowicz HJ et Reinhardt CF - Transmigration of titanium dioxide (TiO₂) particles in rats after inhalation exposure. *Exp Mol Pathol*. 1985 ; 42 : 331-343.
- 77 | Lee KP, Henry NW III, Trochimowicz HJ et Reinhardt CF - Pulmonary response to impaired lung clearance in rats following excessive TiO₂ dust deposition. *Environ Res*. 1986 ; 41 : 144-167.
- 78 | Heinrich U, Fuhst R et Rittinghausen S - Chronic inhalation exposure of Wistar rats and two different strains of mice to diesel exhaust, carbon black and titanium dioxide. *Inhal Toxicol*, 1995 ; 7 : 533-556.
- 79 | Titane dioxide. In : Registration dossier, in ECHA (<https://echa.europa.eu/fr/home>).
- 80 | Takeda K, Suzuki K, Ishihara A, Kubo-Irie M et al. - Nanoparticles transferred from pregnant mice to their offspring can damage the genital and cranial nerve systems. *J Health Sci*, 2009 ; 55(1) : 95-102.
- 81 | Stapleton PA, Minarchick VC, Yi J, Engels K et al. - Maternal engineered nanomaterial exposure and fetal microvascular function : does the Barker hypothesis apply ? *Am J Obstet Gynecol*. 2013 ; 209 (3) : 227.e1-11.

- 82** | Stapleton PA, Nichols CE, Yi J, McBride CR et al. - Microvascular and mitochondrial dysfunction in the female F1 generation after gestational TiO₂ nanoparticle exposure. *Nanotoxicology* 2015 ; 9 (8) : 941-951.
- 83** | Stapleton PA, Hathaway QA, Nichols CE, Abukabda AB et al. - Maternal engineered nanomaterial inhalation during gestation alters the fetal transcriptome. *Part Fibre Toxicol.* 2018 ; 15 (1) : 3.
- 84** | Engler-Chiurazzi EB, Stapleton PA, Stalnaker JJ, Ren X et al. - Impacts of prenatal nanomaterial exposure on male adult Sprague-Dawley rat behavior and cognition. *J Toxicol Environ Health* 2016 Part A ; 79 (11) : 447-452.
- 85** | Ellis ED, Watkins JP, Tankersley WG, Phillips JA, Girardi DJ. - Occupational exposure and mortality among workers at three titanium dioxide plants. *Am J Ind Med.* 2013 ; 56(3) : 282-291.
- 86** | Boffetta P, Soutar A, Cherrie JW, Granath F et al. - Mortality among workers employed in the titanium dioxide production industry in Europe. *Cancer Causes Control.* 2004 ; 15(7) : 697-706.
- 87** | Chen JL, Fayerweather WE - Epidemiologic study of workers exposed to titanium dioxide. *J Occup Med.* 1988 ; 30(12) : 937-942.
- 88** | Guseva Canu I, Fraize-Frontier S, Michel C, Charles S. - Weight of epidemiological evidence for titanium dioxide risk assessment : current state and further needs. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2020a ; 30(3) : 430-435.
- 89** | Guseva Canu I, Gaillen-Guedy A, Wild P, Straif K, Luce D. - Lung cancer mortality in the French cohort of titanium dioxide workers : some aetiological insights. *Occup Environ Med.* 2020b ; 77(11) : 795-797.
- 90** | Bischoff NS, de Kok TM, Sijm DTHM, van Breda SG et al. - Possible adverse effects of food additive E171 (Titanium dioxide) related to particle specific human toxicity, including the immune system. *Int J Mol Sci.* 2021 ; 22(1) : 207.
- 91** | Métaux - Métalloïdes. Fiche 003. In : *MétoPol. Métrologie des polluants.* INRS, 2008 (<https://www.inrs.fr/metropol/>).
- 92** | Qualité de l'air. Air des lieux de travail. Prélèvement d'aérosol à l'aide d'une cassette (orifice 4 mm). Norme NF X43-257. La Plaine Saint Denis : AFNOR ; 2008 : 17 p.
- 93** | Norme NF ISO 15202-1 (Indice de classement : X 43-265-1) : Air des lieux de travail - Détermination des métaux et métalloïdes dans les particules en suspension dans l'air par spectrométrie d'émission atomique avec plasma à couplage inductif - Partie 1 : échantillonnage (juillet 2012).
- 94** | Norme PR NF EN 13205 (classement X 43-283PR). Exposition sur les lieux de travail - Évaluation des performances des dispositifs de mesure des concentrations d'aérosols (décembre 2010).
- 95** | Échantillonnage des aérosols. Fiche H3. In : *MétoPol. Métrologie des polluants.* INRS, 2001 (<https://www.inrs.fr/metropol/>).
- 96** | Stratégie d'évaluation de l'exposition et comparaison aux valeurs limites. Fiche A1. In : *MétoPol. Métrologie des polluants.* INRS, 2005 (<https://www.inrs.fr/metropol/>).
- 97** | Norme NF ISO 15202-2 (Indice de classement : X 43-265-2) : Air des lieux de travail - Détermination des métaux et métalloïdes dans les particules en suspension dans l'air par spectrométrie d'émission atomique avec plasma à couplage inductif - Partie 2 : préparation des échantillons (mars 2012).
- 98** | Maria das Graças A, Korn, Adriana C, Ferreira, Antônio C.S, Costa, Joaquim A, Nobrega, Claudinéia R, Silva - Comparison of decomposition procedures for analysis of titanium dioxide using inductively coupled plasma optical emission spectrometry. *Microchemical Journal*, 71 : 2002, 41-48.
- 99** | Norme NF ISO 15202-3 (Indice de classement : X 43-265-3) : Air des lieux de travail - Détermination des métaux et métalloïdes dans les particules en suspension dans l'air par spectrométrie d'émission atomique avec plasma à couplage inductif - Partie 3 : Analyse (décembre 2005).
- 100** | Norme NF ISO 30011 (Indice de classement : X 43-207) : Air des lieux de travail - Détermination des métaux et métalloïdes dans les particules en suspension dans l'air par spectrométrie de masse avec plasma à couplage inductif (décembre 2010).
- 101** | Witschger O, Le Bihan O, Reynier M, Durand C et al. - Préconisations en matière de caractérisation des potentiels d'émission et d'exposition professionnelle aux aérosols lors d'opérations mettant en œuvre des nano-matériaux. Note documentaire ND 2355. Hyg. Sécur Trav. 2012 ; 226 : 41-55 (<https://www.inrs.fr/>).
- 102** | Titane dioxide. In : *Aerosol and Air Quality Research*, 12:934-940, 2012.
- 103** | Titane dioxide. In : *J Nanopart Res* (2009) 11:121-131.
- 104** | Bockmann J, Lahl H, Eckert T, Unterhalt B - Blood titanium levels before and after oral administration titanium dioxide. *Pharmazie*, 2000 ; 55 : 140-143 (in German).
- 105** | Cuves et réservoirs. Cuves et réservoirs. Interventions à l'extérieur ou à l'intérieur des équipements fixes utilisés pour contenir ou véhiculer des produits gazeux, liquides ou solides. Recommandation CNAMTS R 435. Assurance Maladie, 2008 (https://www.ameli.fr/paris/entreprise/tableau_recommandations).
- ¹ <https://www.inrs.fr/media.htm?reflNRS=outil65>

Historique des révisions

1 ^{ère} édition	Avril 2013
2 ^è édition (mise à jour partielle)	
<ul style="list-style-type: none"> ■ Etiquette ■ Valeurs limites d'exposition professionnelle ■ Pathologie - Toxicologie ■ Réglementation ■ Recommandations médicales ■ Bibliographie 	Janvier 2022