



HAL
open science

Effets indésirables des nanoparticules de dioxyde de titane sur l'Homme : revue systématique de la littérature

César Yrles

► **To cite this version:**

César Yrles. Effets indésirables des nanoparticules de dioxyde de titane sur l'Homme : revue systématique de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02529353

HAL Id: dumas-02529353

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02529353>

Submitted on 2 Apr 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R. D'ODONTOLOGIE

Année 2020

Thèse n° 16

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par YRLES César

Né le 28 septembre 1994 à Puyricard

Le 03 mars 2020

Effets indésirables des nanoparticules de dioxyde de titane sur l'Homme : revue systématique de la littérature.

Sous la direction de : Dr BOULE-MONTPEZAT Camille

Membre du jury :

Présidente Dr Marie-José BOILEAU Professeure des Universités

Directeur Dr Camille BOULÉ-MONTPEZAT Assistante Hospitalo-Universitaire

Rapporteur Dr Yves DELBOS Maître de Conférences des Universités

Assesseur Dr Olivia KEROUREDAN Maître de Conférences des Universités

Président M. TUNON DE LARA Manuel

Directeur de Collège des Sciences de la Santé M. PELLEGRIN Jean-Luc

COLLEGE DES SCIENCES DE LA SANTE UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE DES SCIENCES ODONTOLOGIQUES

Directrice	Mme BERTRAND Caroline	58-01
Directeur Adjoint à la Pédagogie	Mr DELBOS Yves	56-01
Directeur Adjoint – Chargé de la Recherche	M. CATROS Sylvain	57-01
Directeur Adjoint – Chargé des Relations Internationales	M.SEDARAT Cyril	57-01

ENSEIGNANTS DE L'UFR

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Caroline	BERTRAND	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Marie-José	BOILEAU	Orthopédie dento-faciale	56-01
M	Sylvain	CATROS	Chirurgie orale	57-01
M	Raphaël	DEVILLARD	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Véronique	DUPUIS	Prothèse dentaire	58-01
M.	Bruno	ELLA NGUEMA	Sciences anatomiques et physiologiques - Biomatériaux	58-01
M.	Jean-Christophe	FRICAIN	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-01

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Elise	ARRIVÉ	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Cécile	BADET	Biologie Orale	57-01
M.	Etienne	BARDINET	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Michel	BARTALA	Prothèse dentaire	58-01
M.	Cédric	BAZERT	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Christophe	BOU	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Sylvie	BRUNET	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-01
M.	Jacques	COLAT PARROS	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
M,	Jean-Christophe	COUTANT	Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
M.	François	DARQUE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	François	DE BRONDEAU	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Yves	DELBOS	Odontologie pédiatrique	56-01
M,	Emmanuel	D'INCAU	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Elsa	GAROT	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Dominique	GILLET	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
Mme	Olivia	KEROUREDAN	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
M.	Jean-François	LASSERRE	Prothèse dentaire	58-01
M.	Yves	LAUVERJAT	Parodontologie	57-01
Mme	Odile	LAVIOLE	Prothèse dentaire	58-01
M.	Jean-Marie	MARTEAU	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-01
Mme	Javotte	NANCY	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Adrien	NAVEAU	Prothèse dentaire	58-01

M.	Jean-François	PELI	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01
M.	Philippe	POISSON	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
M.	Patrick	ROUAS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Johan	SAMOT	Biologie Orale	57-01
Mme	Maud	SAMPEUR	Orthopédie dento-faciale	56-01
M.	Cyril	SEDARAT	Parodontologie	57-01
Mme	Noélie	THEBAUD	Biologie Orale	57-01
M.	Eric	VACHEY	Dentisterie restauratrice et endodontie	58-01

AUTRES ENSEIGNANTS

Mme	Audrey		Sciences anatomiques et physiologiques	58-01
M.	Cédric		Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
M.	François		Prothèse dentaire	58

ASSISTANTS

Mr	Bastien	BERCAULT	Chirurgie Orale	57-01
Mme	Mathilde	BOUDEAU	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M.	Wallid	BOUJEMAA AZZI	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Melle	Camille	BOULÉ-MONTPEZAT	Odontologie pédiatrique	56-01
Mlle	Anaïs	CAVARE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M	Hubert	CHAUVEAU	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Mme	Virginie	CHUY	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
M	Pierre-Hadrien	DECAUP	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Severine	DESCAZEAX	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Mme	Julia	ESTIVALS	Odontologie pédiatrique	56-01
Mme	Mathilde	FENELON	Chirurgie Orale	57-01
Mme	Agathe	GREMARE	Biologie orale	57-01
Mr	Louis	HUAULT	Fonction/dysfonctions, imagerie, biomatériaux	58-01
Mme	Mathilde	JACQUEMONT	Parodontologie	57-01
Mme	Clémence	JAECK	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Claudine	KHOURY	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-02
Mme	Camille	LACAULE	Orthopédie dento-faciale	56-01
Mr	Antoine	LAFITTE	Orthopédie dento-faciale	56-01
M	Adrien	LASTRADE	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Aude	MENARD	Prothèse dentaire	58-01
M	Florian	PITEU	Prothèse dentaire	58-01
M	Antoine	POPELUT	Parodontologie	57-01
Mr	Thibaut	ROULLAND	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Rawen	SMIRANI	Parodontologie	57-01
Mr	Clément	VACHEY	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M	Paul	VITIELLO	Prothèse dentaire	58-01
Mme	Sophia	ZIANE	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01

REMERCIEMENTS

A notre Présidente de thèse

Madame la Professeure Marie-José BOILEAU
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Sous-section Orthopédie dento-faciale 56-01

À vous qui nous faites l'honneur de présider cette thèse, Je vous remercie pour votre enseignement tout au long de notre formation et pour votre accueil bienveillant durant nos stages cliniques. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A notre Directeur de thèse

Madame le Docteur Camille BOULÉ-MONTPEZAT
Assistant Hospitalo-Universitaire
Sous-section Odontologie Pédiatrique – 56-01

À vous qui me faites l'honneur de diriger cette thèse, Je vous suis immensément reconnaissant d'avoir accepté la direction de ce travail et de m'avoir accompagné tout au long de sa longue écriture. Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet qui m'a énormément intéressé. C'est un honneur d'avoir pu bénéficier de vos excellents enseignements cliniques et de vos précieux conseils durant ces années d'études. Merci pour votre disponibilité, votre gentillesse, et votre enthousiasme qui a su me rendre amoureux de la pédodontie.

Veuillez trouver ici l'assurance de ma vive estime et de ma sincère reconnaissance.

A notre Rapporteur de thèse

Monsieur le Docteur Yves DELBOS

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Sous-section Odontologie Pédiatrique – 56-01

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail et d'en être le rapporteur. Merci infiniment d'avoir pris le temps de lire et de corriger si soigneusement cette thèse. Je vous remercie également de votre patience, votre bonne humeur ainsi que pour la formation que vous m'avez prodigué au travers de vos cours et de cette option géniale qu'est l'hypnose. Merci enfin de m'avoir aidé à obtenir mon stage actif.

Veillez trouver dans cette thèse le témoignage de mon profond respect et de mon admiration.

A notre Assesseur

Madame le Docteur Olivia KEROUREDAN

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Sous-section Odontologie conservatrice – Endodontie 58-01

À vous qui nous faites l'honneur de participer à ce jury en qualité d'assesseur, Je vous remercie pour votre bienveillance et votre professionnalisme tout au long de notre cursus. Je vous remercie également pour votre soutien pendant les vacances hospitalières, ce fut un privilège de bénéficier de votre aide et notamment lors de ces premières vacances qui paraissaient si déconcertantes, merci aussi pour ces longues et indispensables explications durant nos travaux pratiques. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma sincère gratitude et l'assurance de mon respect.

A toute ma famille, merci pour votre soutien sans faille sans lequel je n'en serais pas là aujourd'hui.

A mes parents, mes frères Victor et Séraphin, merci de m'avoir écouté et soutenu dans les bons comme dans les moins bons moments.

A Christian, merci pour cette vocation

A Michael, parti trop tôt, mais qui j'en suis sûr, aurait partagé cet instant avec moi avec beaucoup plus d'entrain que de raison, merci.

A Océane, pour tous ces instants et les futurs... pour les voyages faits et à faire, merci.

A Anne-Laure, pour cet ambitieux projet professionnel plein de promesses d'avenirs, merci.

Thomas, Brice, Mélissa, Johanna, Diane, Lélia, Mathilde, Gabi, Alexia, Val Quel bonheur de pouvoir compter sur vous.

A mes amis de promo, merci pour les bons moments de rigolades, les soirées, les rallyes, les WEI, les TPs et les gardes parfois interminables.

A tous mes amis, bien trop nombreux pour être cités ici mais tout aussi importants, merci d'être là pour moi.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATION	10
INTRODUCTION.....	11
1 PRESENTATION DE LA NANOPARTICULE DE DIOXYDE DE TITANE	12
1.1 Généralités	12
1.2 Propriétés physiques et chimiques	14
1.3 Moyens de production	15
1.4 Utilisations	15
1.5 Toxicologie.....	15
2. REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE : LA NANOPARTICULE DE DIOXYDE DE TITANE	17
2.1 Contexte.....	17
2.2 Objectif	17
2.3 Méthodes	17
2.3.1 Critères de sélection des études.....	18
2.3.1.1 Critères d'inclusion	18
2.3.1.2 Critères d'exclusion	18
2.3.2 Stratégie de Recherche dans Pubmed	18
2.4 Résultats.....	20
2.4.1 Description des études	30
2.4.2 Effets des nanoparticules de TiO ₂ sur les cellules.....	32
2.4.3 Effets des nanoparticules de TiO ₂ sur le foie	35
2.4.4 Effets des nanoparticules de TiO ₂ sur le rein	36
2.4.5 Effets des nanoparticules de TiO ₂ sur le cœur	36
2.4.6 Mécanisme d'action	37
2.4.7 Effets des nanoparticules de TiO ₂ sur le système nerveux	38
2.4.8 Effets des nanoparticules de TiO ₂ sur le développement.	38
2.4.9 Effets généraux des nanoparticules TiO ₂	42
2.4.10 Effets des nanoparticules de TiO ₂ sur le système digestif.	44
2.4.11 Effets des nanoparticules de TiO ₂ sur l'appareil reproductif	45
3. DISCUSSION	46
CONCLUSION	49
ANNEXES	50
BIBLIOGRAPHIE.....	54

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Echelle d'une nanoparticule	12
Figure 2: Structures cristallographiques de TiO ₂ : (a) anatase, (b) brookite, (c) rutile. En vert Ti ⁴⁺ et en rouge O ²⁻	14
Figure 3: Protocole appliqué pour la recherche bibliographique (((titanium[MeSH Terms]) AND9 nanoparticle [MeSH Terms] AND toxicity [Other Term])) NOT (environnement OR water)	19
Figure 4: (A) Viabilité cellulaire des cellules L929, après 48 heures d'exposition aux nanoparticules de TiO ₂ . (B) Formation de ROS en L929 cellules, telles que mesurées par le dosage DCFH-DA après une exposition de 48 h au TiO ₂ nanoparticules	34
Figure 5: Dysplasie du squelette induite par la nanoparticule TiO ₂ chez l'embryon de la souris, Jour 18 de gestation	39
Figure 6: Coloration au bleu de Trypan chez les larves et larves de 3e stade et lésions des pupes: effet des nanoparticules de dioxyde de titane au stade larvaire de 3e stade (le bleu trypan est utilisé comme marqueur pour les cellules mortes et permet également de détecter la présence de dommages aux tissus).	41
Figure 7: Essai d'escalade : pourcentage de mouche gravissant la barre des 10cm de l'éprouvette graduée de 100mL.....	43
Figure 8: Effets des NPs TiO ₂ sur la conception de souris mâles après une exposition à 5 mg / kg de NP TiO ₂ pendant 8 mois consécutifs.....	45
Figure 9: Changement hystopathologique observés dans les testicules de rats	46

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Données cristallographiques des phases anatase, rutile et brookite du dioxyde de titane.	14
Tableau 2: Description des études recherchées dans PubMed en septembre 2018	20
Tableau 3: Objectifs des études	31
Tableau 4: Paramètres de toxicité aiguë observés chez des souris femelles adultes traitées avec des NPS TiO ₂ , du CA et du TiO ₂ modifié en surface.	42
Tableau 5: Viabilité des spermatozoïdes et anomalies morphologiques chez les rats exposés	46

Abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail

ARS : Agence Régionale de Santé

BW : poids osseux

Ca : calcium

CA1 et CA3 : région de l'hippocampe

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

D MELAGENIOSA : drosophila melageniosa

DCFH DA : dichlorofluorescein diacetate

H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène

HBDH : hydroxybutyrate dehydrogenase

ICTS : Interfacial Charge Transfer

MB : myoglobine

NIOSH : National Institute for Occupational Safety and Health

NM : nanométrie

NP : nanoparticule

NPs : nanoparticules

O₂⁻ : anion superoxyde

ROS : Reactive Oxygen Species

TDN : nanoparticule de dioxyde de titane

Ti : titane

TiO₂ : dioxyde de titane

TLR : Toll Like Receptor

UFC : Union Fédérale des Consommateurs

UNICEF : Fonds des Nations Unies pour l'Enfance

VLEP : Valeurs limites d'Exposition Professionnelle

VME : Valeur Moyenne d'Exposition

Zn : zinc

Introduction

L'objet de cette thèse est d'étudier le cas d'une avancée technologique, qui *a priori* apporte une amélioration de notre mode de vie mais, qui se révèle à plus long terme nocive.

De tels exemples de contrecoup ne manquent pas dans l'actualité : révolution industrielle et réchauffement climatique, productivité et pollution de l'environnement, amiante et scandales sanitaires sont des réalités qui touchent chacun d'entre nous.

Nous développerons dans cette étude, le cas de la nanoparticule de dioxyde de titane (TiO_2). Cette minuscule particule, étudiée depuis les années 90, est largement utilisée dans l'industrie alimentaire et médicale.

Ce n'est que récemment que la communauté scientifique a commencé à s'intéresser à sa potentielle toxicité ; ces études ont été largement relayées par les médias, du fait de l'omniprésence de cette nanoparticule dans notre quotidien.

L'intérêt du public et des responsables politiques pour les nanoparticules a grandi à mesure qu'une prise de conscience sur leurs utilités a eu lieu.

De nombreux débats ont enflammé l'année 2018 en vue d'interdire cette particule dans les produits alimentaires. Mise de côté dans le contexte politique de la fin de cette même année, la NP (nano particule) de TiO_2 est revenue au cœur des discussions au printemps 2019.

Aujourd'hui, sous l'impulsion du gouvernement, l'utilisation de cette nanoparticule dans l'alimentation est suspendue.

Les Chirugiens-dentistes sont impliqués dans le débat car le TiO_2 est un constituant omniprésent dans les dentifrices, de ce fait, via nos prescriptions et conseils, nous exposons les patients à une substance possiblement cancérigène.

Cette revue de la littérature va avoir pour but de passer en revue les différentes connaissances sur les risques liés à l'utilisation de la NP de dioxyde de titane.

L'omniprésence de la nanoparticule de dioxyde de titane dans notre alimentation ainsi que dans nos produits d'hygiène représente-t-elle un risque pour notre santé ? Après une brève présentation de cette particule, nous tenterons de répondre à cette question à travers une revue systématique de la littérature.

1. Présentation de la nanoparticule de dioxyde de titane

1.1 Généralités

Les NPs (nanoparticules) représentent une classe de substances organiques et inorganiques de taille comprise entre 1 et 100 nm, pouvant être d'origine naturelle, conçues à des fins spécifiques ou produites en tant que déchets de l'activité humaine (1).

L'image ci-dessous permet de se rendre compte de la taille d'une nanoparticule.



Fig 1: Echelle d'une nanoparticule

Lorsque l'on utilise le préfixe nano, on se réfère à des unités de mesures de l'ordre du milliardième. On utilise souvent l'image suivante « il y a la même différence entre la terre et une orange qu'entre une orange et une nanoparticule » (2).

Ces nanoparticules ont donc des propriétés spécifiques, telles que leurs petites tailles et le rapport surface / masse élevée qui les rendent intéressantes pour de nombreuses applications telles que la construction (3) (4), les produits de consommation (5) et biomédicales(6) (7) (8). La grande

applicabilité des nanoparticules a conduit à un risque accru d'exposition humaine et de dissémination environnementale. Les mêmes propriétés qui rendent les nanoparticules intéressantes sur le plan technologique peuvent également impliquer une toxicité plus élevée, dans les systèmes biologiques chez l'homme, comparativement aux particules de tailles « normales » (9). Ceci soulève donc des questions quant au risque pour la santé publique.

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. Son utilisation se fait sous forme nanoparticulaire depuis les années 1990. On retrouve cette nanoparticule dans deux dentifrices sur trois dans le commerce que ce soit en supermarché ou en parapharmacie et ce, dans presque toutes les marques.

L'inventaire récent des nanoparticules dans les aliments à consommation humaine, les aliments à consommation animale ainsi que l'agriculture a montré que les nanoparticules encapsulées, d'argent et de TiO₂, étaient les nanoparticules les plus utilisées actuellement (10).

Pour les produits d'hygiène dentaire, on le retrouve chez les leaders du marché, Signal et Colgate ainsi que dans les dentifrices plus spécifiques comme Parodontax, Elmex, Fluocaryl, ou encore dans les marques bio comme Biopha nature, Biosecure. Ainsi que dans les gammes pour enfants. (cf ANNEXES 1 et 2).

1.2 Propriétés physiques et chimiques

Le dioxyde de titane existe sous plusieurs formes dont les trois principales sont : l'anatase, la brookite et le rutile. Leurs structures cristallographiques sont représentées sur la figure 2 et le tableau 2 résume les données cristallographiques de ces trois phases.

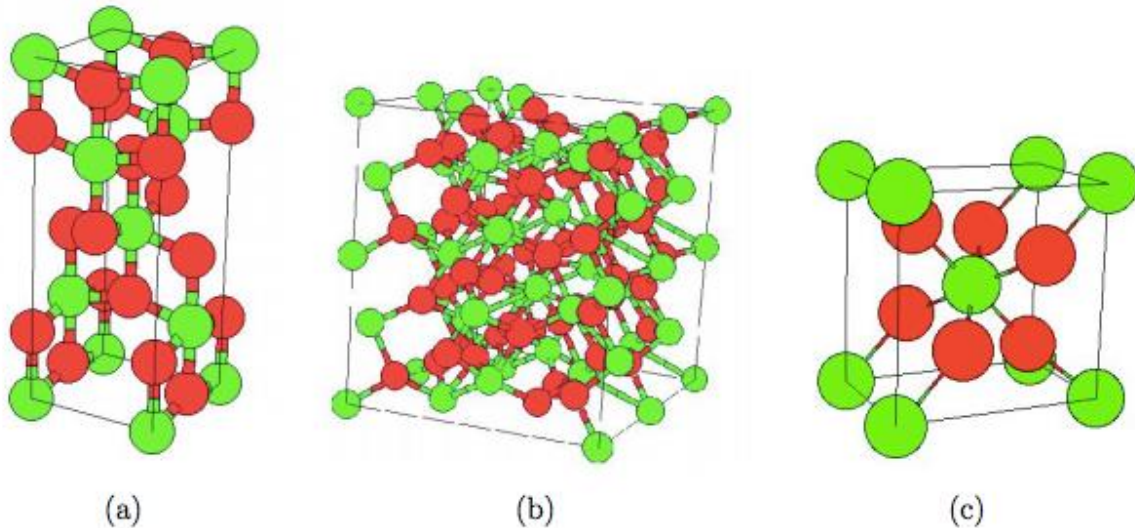


Fig 2 : Structures cristallographiques de TiO₂ : (a) anatase, (b) brookite, (c) rutile. En vert Ti⁴⁺ et en rouge O²⁻.

Seuls l'anatase et le rutile sont utilisées dans les domaines médicaux et dans l'alimentation. Ces deux phases sont tétraogonales. Dans les deux structures, l'atome de titane est entouré de six atomes d'oxygène et chaque atome d'oxygène est entouré de trois atomes de titane.

	Anatase	Rutile	Brookite
Structure	Tétraogonale	Tétraogonale	Orthorhombique
Groupe d'espace	$I_{41}^{41}md$	$P_{42}^{42}nm$	$Pbca$
Paramètre de maille (Å)	$a = 3,7852$ $c = 9,5139$	$a = 4,5930$ $c = 2,9590$	$a = 5,4558$ $b = 9,1819$ $c = 5,1429$
Z	4	2	8

Tab. 1 : Données cristallographiques des phases anatase, rutile et brookite du dioxyde de titane.

1.3 Moyens de production

Le dioxyde de titane lorsqu'il est sous sa phase rutil est dans sa phase la plus stable thermodynamiquement. Chimiquement parlant, un pigment minéral est un monocristal ou une particule élémentaire d'une taille et d'une forme définies ayant une fonction colorante. TiO_2 est listé comme colorant. Les deux phases pigmentaires sont l'anatase et le rutil (11). Deux méthodes sont utilisées pour fabriquer du TiO_2 pur : un procédé au sulfate et un procédé au chlore. Parmi les deux méthodes d'extraction, le procédé au sulfate est actuellement la méthode de production de TiO_2 la plus répandue dans l'Union Européenne, représentant 70% des sources européennes. Les 30% restants sont le résultat du processus au chlore. Au niveau mondial, on estime qu'environ 40-45% de la production mondiale est basée sur le procédé au chlore (12).

1.4 Utilisations

Parmi les divers nanomatériaux, le dioxyde de titane est l'une des nanoparticules les plus élaborées. Elle est chimiquement inerte, non corrosive et photocatalytique. Ainsi, la NP TiO_2 a été largement utilisée dans les produits de consommation, les pigments (13), les photocatalyseurs (14) les produits cosmétiques (15) et médicaux (16).

La nanoparticule de dioxyde de titane se retrouve dans une grande partie des dentifrices, comme vu plus haut. Un document en annexe réalisé par « agissons ensemble » en mars 2019 mentionne les 271 (sur 408) dentifrices présents en France qui contiennent cette NP.

Cette nanoparticule est également présente dans des médicaments couramment utilisés comme le Spasfon, l'Effergal, le Zyrtecset, le Nurofen, le Doliprane Enfant... (17) (18) (19)

1.5 Toxicologie

Dans son évaluation de 2006, publiée en 2010 (20), 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 cancérigènes pour l'homme en raison de preuves suffisantes issues de l'expérimentation animale et de données inadéquates au sein de l'espèce humaine.

Pour cette raison, les propriétés toxicologiques de NP TiO₂ ont été étudiées avec plusieurs voies d'exposition. Des expositions cutanées, orales et pulmonaires. NP TiO₂ a montré une toxicité dans de nombreux types d'organes animaux, comprenant entre autres les poumons (16), les reins (21), le foie (22), et le cerveau (23). Il a été démontré que cette nanoparticule est susceptible de générer des espèces réactives de l'oxygène (radicaux hydroxyles, oxygène singulet, radical superoxyde), après exposition aux rayons ultraviolets et réactions avec l'eau, responsables, au moins en partie, de la toxicité de NP TiO₂, qui entraîne une réponse inflammatoire.(24) Le rôle des ROS (reactive oxygen species) cellulaires induites par NP TiO₂ a suscité beaucoup d'attention, puisque leurs inductions seraient le principal facteur entraînant les divers effets secondaires de cette nanoparticule, mais le mécanisme exact n'a pas été complètement décrit.

En France, une circulaire ancienne datant de 1987 recommande pour « *le dioxyde de titane mais sous forme autre que nanométrique, sans précision de la fraction de l'aérosol ni de la granulométrie une VLEP (Valeurs limites d'Exposition Professionnelle) de 10 mg/m³. En parallèle, les VLEP pour les poussières sont de 10 mg/m³, pour la fraction inhalable et 5 mg/m³ pour la fraction alvéolaire en Ti (8 h/jour ; 40 h/semaine) dans l'air des locaux de travail.* » (25)

Depuis 2011, l'institut américain NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (26) 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 : une VME (Valeurs limites d'Exposition Professionnelle) de 2,4 mg/m pour le « dioxyde de titane fin » (fraction alvéolaire, particules primaires de diamètre > 100 nm). Une VME à 0,3 mg/m pour le « dioxyde de titane ultrafin » (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.

2. Revue Systématique de la littérature : la nanoparticule de dioxyde de titane

2.1 Contexte

L'utilisation du TiO₂ concerne des domaines multiples et variés mais cette nanoparticule est surtout utilisée pour ses propriétés opacifiantes.

De nombreuses études ont été faites, afin de pouvoir évaluer le danger potentiel de cette nanoparticule lors de l'ingestion, de l'inhalation ou même de l'application cutanée. D'autres études cherchent à démontrer un second problème que posent ces nanoparticules qui est d'ordre écologique. On peut trouver une corrélation entre ces différents enjeux, mais nous allons nous concentrer sur les effets biologiques de cette NP et essayer de définir si l'utilisation de ces NPs représente réellement un danger pour l'homme.

2.2 Objectif

L'objectif de cette thèse est de réaliser une synthèse des données scientifiques récentes sur les potentiels effets indésirables que l'on peut imputer à la nanoparticule de TiO₂ sur l'homme et sur les animaux.

2.3 Méthodes

Pour pouvoir répondre à notre problématique, nous avons réalisé en **septembre 2018** une revue systématique de la littérature à partir de la base de données Pubmed, et à partir des références des articles identifiés.

2.3.1 Critères de sélection des études

Pour permettre la sélection des articles pertinents, l'établissement de critères d'éligibilité est indispensable. Ils nous ont permis de définir quels articles inclure dans notre revue systématique

2.3.1.1 Critères d'inclusion

Nos critères d'inclusion concernaient :

- Les articles écrits en anglais ou en français.
- Les études portant sur l'être humain, in vivo et in vitro.
- Les études portant sur l'animal, in vivo ex vivo et in vitro.

2.3.1.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion se basaient sur :

- Les études portant sur l'effet antioncologique de la nanoparticule.
- Les études portant uniquement sur l'inhalation de cette nanoparticule.
- Les études centrées sur les conséquences écologiques de l'utilisation de cette nanoparticule.

2.3.2 Stratégie de Recherche dans Pubmed

Après avoir ciblé nos mots clefs, nous avons obtenu dans Pubmed, une liste initiale (liste 0) de 90 articles lorsque nous recherchions *((((titanium[MeSH Terms]) AND nanoparticle[MeSH Terms] AND toxicity[Other Term])))*.

Nous avons donc décidé d'extraire les données concernant l'impact écologique grâce à notre nouvelle équation: *((((titanium[MeSH Terms]) AND nanoparticle[MeSH Terms] AND toxicity[Other Term])) NOT (environnement OR water)*.

Nous avons ainsi obtenu 52 articles (liste 1) après avoir appliqué nos critères.

Nous avons ensuite sélectionné 17 articles (liste 2) sur la base des titres et résumés. Les articles traitant de l'effet antioncologique de cette nanoparticule ont été exclus, pour ne s'intéresser qu'à ceux concernant les effets secondaires de cette nanoparticule dans l'utilisation courante.

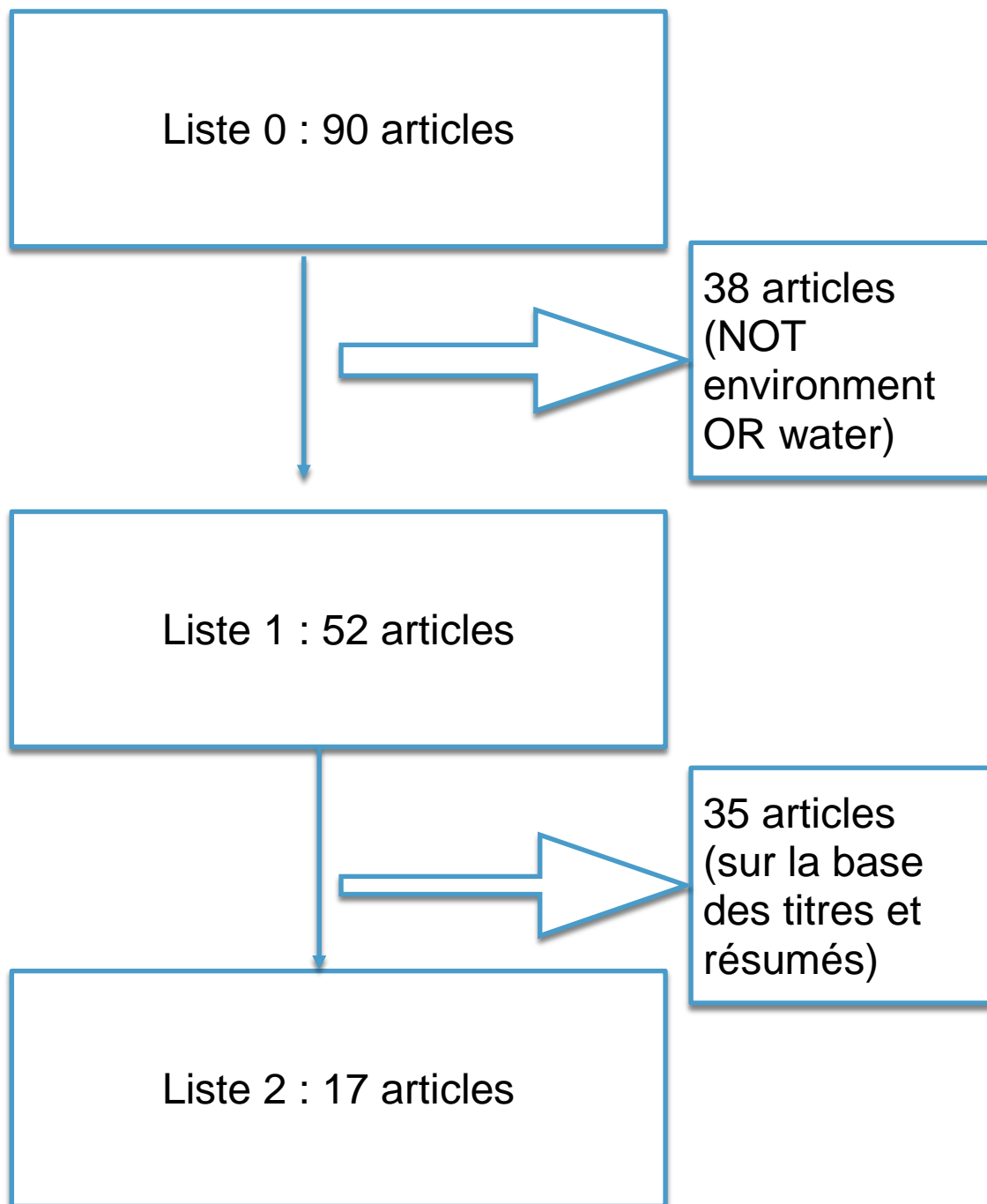


Fig 3 Protocole appliqué pour la recherche bibliographique (((titanium[MeSH Terms]) AND nanoparticle[MeSH Terms] AND toxicity[Other Term])) NOT (environnement OR water)

2.4 Résultats

Pays	Titre	Période	Schéma	Fonction	Objectif	Résultats
Serbie	Acute toxicity study in mice of orally administrated TiO ₂ nanoparticles functionalized with caffeic acid	2018	Expérimentation animale in vivo	Toxicité générale	Prouver la toxicité aiguë des particules de TiO ₂ de 45A.	Histotoxicité et hépatotoxicité de NP TiO ₂ .

France	Molecular responses of alveolar epithelial A549 cells to chronic exposure to titanium dioxide nanoparticles: A proteomic view	2015	Expérimentation humaine in vitro	Toxicité cellulaire	Observer la toxicité cellulaire lors d'une exposition chronique à la NP de TiO ₂ .	Affection des mitochondries. Diminution du métabolisme du glucose, de la capacité à régénérer l'ADN (acide désoxyribonucléique). Ralentissement du cycle cellulaire pour de fortes expositions. Capacité adaptative des cellules lors d'expositions plus faibles.
France	Long-term exposure of A549 cells to titanium dioxide nanoparticles induces DNA damage and sensitizes cells towards genotoxic agents	2016	Expérimentation humaine in vitro	Toxicité cellulaire	Observer la toxicité chronique de TiO ₂ .	Impact génotoxique et effets de sensibilisation d'une exposition à long terme des cellules épithéliales alvéolaires du poumon à de faibles concentrations de NP de TiO ₂ .

Chine	Metabolomic analysis on the toxicological effects of TiO ₂ nanoparticles in mouse fibroblast cells: from the perspective of perturbations in amino acid metabolism	2014	Expérimentation animale in vitro	Mécanismes d'affection des NPs TiO ₂	L'influence environnementale et métabolique cellulaires de NP TiO ₂ sur des cellules L929 par le biais du métabolisme des acides aminés et découvrir les mécanismes potentiels impliqués.	La manière dont TiO ₂ produit une toxicité cellulaire et les affections des acides aminés en rapport.
Pologne	Toxicity of titanium dioxide nanoparticles in central nervous system	2015	Revue de littérature	Système nerveux	Résumé de la toxicité sur le système nerveux. (in vivo et in vitro)	Une neuroinflammation, une altération de la mémoire de reconnaissance spatiale et de l'activité locomotrice ont été démontrées.

France	Continuous <i>in vitro</i> exposure of intestinal epithelial cells to E171 food additive causes oxidative stress, inducing oxidation of DNA bases but no endoplasmic reticulum stress	2017	Expérimentation humaine in vitro	Système digestif	Montrer les mécanismes de la toxicité de E171 sur les cellules intestinales épithéliales, en utilisant deux modèles in vitro.	Régulation négative concomitante de l'expression des enzymes antioxydantes catalase, superoxyde dismutase et glutathion réductase. Des dommages oxydatifs sur l'ADN.
Chine	Exposure to TiO ₂ Nanoparticles Induces Immunological Dysfunction in Mouse Testitis	2016	Expérimentation animale in vivo	Système reproductif	Vérifier si les NPs TiO ₂ induisent un dysfonctionnement endocrinien et un dysfonctionnement immunologique dans les testicules de souris.	Une réduction significative de la fertilité, une infiltration de cellules inflammatoires, une raréfaction, une apoptose et / ou une nécrose des cellules spermatogènes et des cellules de Sertoli, un affaiblissement de l'environnement immunitaire et un dysfonctionnement des voies de signal dans les testicules de souris.

Chine	Maternal exposure to nanosized titanium dioxides suppresses embryonic development in mice	2017	Expérimentation animale in vitro	Fœtotoxicité	Déterminer si le développement embryonnaire de la souris était influencé par les effets toxiques du nano-TiO ₂ .	Le nano-TiO ₂ peut franchir la barrière hémato-fœtale et la barrière placentaire, retardant ainsi le développement des souris fœtales et induisant une malformation du squelette. Ces facteurs peuvent être associés à des réductions à la fois de calcium et de zinc dans le sérum. Les fœtus maternels, le placenta et les embryons peuvent être des cibles majeures de toxicité pour le développement.
-------	---	------	----------------------------------	--------------	---	--

Autriche	Interactions between nano-TiO ₂ and the oral cavity: Impact of nanomaterial surface hydrophilicity/hydrophobicity	2015	Expérimentation animale ex vivo	Mécanisme	Cette étude traite de l'impact biologique des particules de TiO ₂ hydrophiles (NM (nanométrique) 103, rutile, 20 nm) et hydrophobes (NM 104, rutile, 20 nm) dans la muqueuse buccale.	Bien que la viabilité des cellules épithéliales buccales ne soit affectée ni par les particules hydrophiles ni par les particules hydrophobes de TiO ₂ , les fonctions essentielles de l'homéostasie cellulaire sont altérées. Les deux matériaux ont montré une diminution du potentiel de la membrane mitochondriale et ont provoqué un taux de ROS soutenu, qui était significativement plus élevé pour les particules hydrophiles NM 104.
----------	---	------	---------------------------------	-----------	--	--

Alle- -magne Serbie	Effects of human food grade titanium dioxide nanoparticle dietary exposure on <i>Drosophila melanogaster</i> survival, fecundity, pupation and expression of antioxidant genes	2016	Expérimentation animale in vivo	Affection du développement	Étudier les effets de l'E171 sur la survie, le développement, la fécondité et l'expression des gènes de <i>D. melanogaster</i> impliqués dans la réponse au stress oxydatif.	TiO2 présentait une faible toxicité envers <i>D. melanogaster</i> à des concentrations correspondant à l'exposition orale à l'homme. Mais la nymphe est affectée.
Égypte	Reproductive Toxicity Provoked By Titanium Dioxide Nanopa rticles And The Ameliorative Role Of Tiron In Adult Male Rats	2017	Expérimentation animale in vivo	Appareil reproducteur	Toxicité de TiO2 sur la reproduction chez des rats albinos mâles et le rôle d'amélioration de Tiron	Les résultats ont révélé que NP TiO2 avait provoqué des troubles de reproduction, un stress oxydatif élevé et une dérégulation du gène Testin. Mise en évidence du rôle protecteur du tiron contre l'intoxication au TiO2.

Inde	Investigation of titania nanoparticles on behaviour and mechanosensory organ of <i>Drosophila melanogaster</i>	2016	Expérimentation animale in vivo	Comportement, neurologie développement.	Controler la toxicité de la nanoparticule de dioxyde de titane	Comportement larvaire anormal et des phénotypes anormaux. Létalité forte et adaptation des survivants. Perturbation de diverses voies de signalisation, ce qui entraîne un phénotype défectueux des ailes, des soies et du comportement. L'effet toxique des NPs sur les neurones.
Norvège	Contact-dependent transfer of TiO ₂ nanoparticles between mammalian cells	2015	Expérimentation humaine in vitro	Mécanisme	Les NPs pourraient être transférées d'une cellule à l'autre.	Les Nps de TiO ₂ se déplacent d'une cellule à l'autre par transfert d'endosome.

Singa- -pour	Mechanistic Investigation of the Biological Effects of SiO ₂ , TiO ₂ , and ZnO Nanoparticles on Intestinal Cells	2015	Expérimentation animale in vitro	Appareil digestif	Étudier les effets secondaires potentiels de ces NPs d'origine alimentaire sur les cellules intestinales.	Aux doses utilisées les molécules de TiO ₂ induisent peu ou pas d'effets sur les cellules intestinales hormis un stress cellulaire.
Pakistan	Toxicity of Nano-Titanium Dioxide (TiO ₂ -NP) Through Various Routes of Exposure: a Review	2015	Revue de littérature	Tous les systèmes	Revue de littérature pour rassembler les connaissances sur les effets toxiques des nanoparticules de TiO ₂ .	Affection du foie, des reins, du cœur, des poumons, du cerveau, de la reproduction, du développement.

Brésil	Visceral fat increase and signals of inflammation in adipose tissue after administration of titanium dioxide nanoparticles in mice	2015	Expérimentation animale in vivo	Toxicité Générale	Évaluer le danger potentiel de TiO ₂ NP et évaluer sa biocompatibilité.	Perte de poids corporel et augmentation importante de la graisse viscérale après 10 jours de traitement.
Etats-Unis	Acute and subchronic oral toxicity studies in rats with nanoscale and pigment grade titanium dioxide particles	2015	Expérimentation animale in vivo	Toxicité globale	Trois études sur la toxicité de TiO ₂ sur le rat après ingestion par voie orale.	Pas de danger chez le rat pour les doses ingérées.

Tab 2: Description des études recherchées dans PubMed en septembre 2018

2.4.1 Description des études

Les dix-sept études référencées se sont déroulées dans douze pays différents répartis sur quatre continents.

- Treize études concernaient des animaux, quatre l'être humain dont deux sont des revues de littérature.
- Sept expériences ont été réalisées in vivo, sept in vitro et une ex vivo.

Comme nous avons pu le voir, les effets toxiques de cette nanoparticule sont présents à différents niveaux, et par différents modes d'actions. Nous avons dressé ce tableau afin de résumer les objectifs de ces recherches de manière plus claire.

	Nombre d'études
Toxicité cellulaire	3
Toxicité hépatique	2
Toxicité pulmonaire	2
Mécanisme d'action	1
Système nerveux	2
Système digestif	2
Système reproductif	2
Fœtotoxicité	1
Affection au niveau de la rate	1
Affection au niveau des muqueuses buccales	1
Toxicité globale	3
Effet sur le développement	1
Analyse des affections sur chaque organe	1

Tab3 : Objectifs des études

Sur ces articles, un seul diffère de manière significative des résultats des autres articles rapportés dans la littérature.(27) Dans l'article présenté par Warheit, on ne présente aucun effet indésirable malgré des doses administrées supérieures et pour des expositions plus longues que les autres (24 000mg/kg/J pendant 28 jours, 1 000mg/kg/J pendant 14 jours et 5 000mg/Kg/J pendant 90 jours). Deux rats sont tout de même morts durant l'expérience mais « plutôt en raison d'une erreur de dosage » (27). De plus, les auteurs présentent un important conflit d'intérêt puisque cet article est financé et les auteurs employés par la société DuPont et les sociétés Chemours qui fabriquent et vendent des particules de dioxyde de titane. Aussi, je mentionne donc ces résultats ici mais ne les détaillerai pas plus bas.

2.4.2 Effets des nanoparticules de TiO₂ sur les cellules

On peut noter que l'effet cytologique de cette nanoparticule se fait par plusieurs voies.

L'affection du métabolisme du glucose.

Celle-ci se fait par la diminution de la quantité et de l'activité de alpha enolase ainsi que la diminution de la quantité de phosphate de triose et de malate deshydrogénase (28).

L'affection de l'activité protéasome.

Les cellules exposées de manière chronique dès 2,5 µg / mL de NP de TiO₂, ne résistent pas à une concentration non létale de MG132, un puissant inhibiteur du protéasome (28).

L'affection de l'activité mitochondriale.

Deux protéines impliquées dans le transport mitochondrial se retrouvent en moindre quantité dans les cellules exposées de manière chronique à NP TiO₂: la protéine 2 de type « bêta-lactamase » et la « translocase import membrane interne mitochondriale » (28).

De plus, l'exposition à long terme à NP TiO₂ induirait une hyperpolarisation de la membrane mitochondriale. La conversion de LC3-II en LC3-I a augmenté dans les cellules exposées pendant 2 mois à 2,5 et 50 µg / mL de NP de TiO₂, ce qui suggère une autophagie (29).

Un défaut de réparation de l'Adn :

Les cellules ont rencontré un ralentissement modéré mais significatif de la progression du cycle cellulaire, du taux de prolifération suivant une tendance dépendante de la concentration et de la durée d'exposition, dans les cellules exposées à 2,5, 5, 10 ou 50 µg / ml de NP de TiO₂ (28) (29) (30) (31) (32) (33).

Confirmant les conséquences physiologiques de la modification du cycle cellulaire causée par une exposition chronique à la NP de TiO₂.

Lyse cellulaire

À des concentrations en NP TiO₂ de 0 à 100 mg / ml dans le milieu de culture, la viabilité des cellules a diminué progressivement de 100,0% à 63,2%. Corrélée à une croissance régulière de la génération de ROS augmentant avec la concentration pour atteindre 119,9% à la concentration de 100 mg / ml de nano-TiO₂ (34).

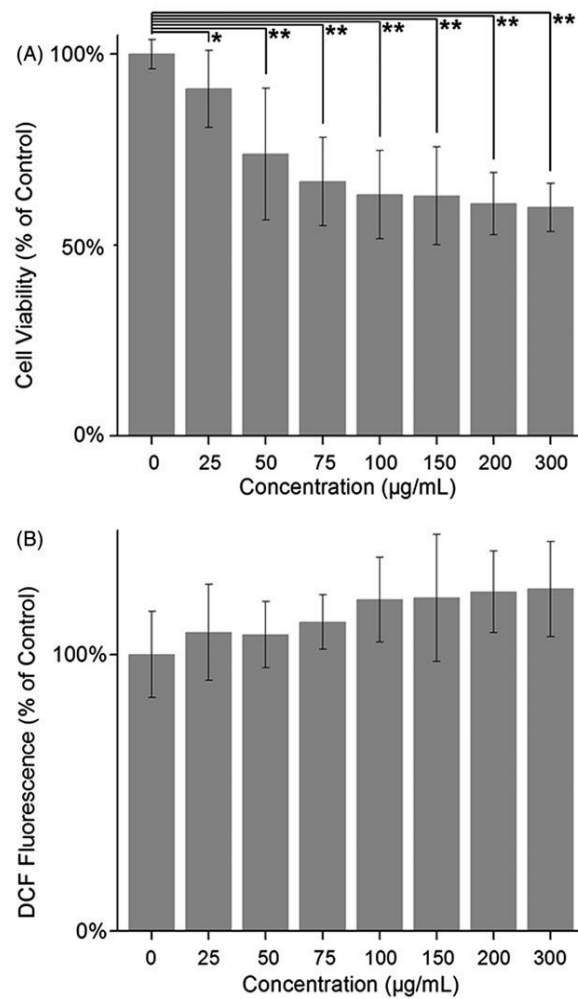


Fig 4: (A) Viabilité cellulaire des cellules L929, après 48 heures d'exposition aux nanoparticules de TiO₂.

(B) Formation de ROS en L929 cellules, telles que mesurées par le dosage DCFH-DA après une exposition de 48 h au TiO₂ nanoparticules

On observe également une perte de potentiel membranaire se traduisant par un épuisement de l'énergie et, par voie de conséquence, par la mort cellulaire (29) (31) (32) (33) (34).

Modification du contenu cellulaire

L'accumulation de TiO₂ est significative à partir de 2,5 U_g/ml et proportionnelle à la fois avec la dose ingérée mais aussi avec la durée d'exposition, jusqu'à un mois. Ensuite, les valeurs que ce soit à 1 ou 2 mois d'exposition sont comparables, ce qui suggère une réponse adaptative des cellules pouvant exclure ou expulser les NPs de TiO₂. (30) Rappelons que ces NPs s'accumulent dans la cellule et non dans la membrane ou dans les mitochondries (30).

À des concentrations non cytotoxiques plutôt faibles, plusieurs voies biologiques sont modifiées, notamment l'activité mitochondriale ou le métabolisme du glucose (28). De plus, l'activation des réactions aux dommages de l'ADN et ses conséquences biologiques en terme d'activation de p53, de modification du cycle cellulaire et de prolifération cellulaire suggèrent fortement un stress cellulaire, même à de plus faible concentration de NP (26).

L'exposition chronique provoque des dommages plus graves à l'ADN que l'exposition aiguë, en particulier, des cassures double brin ou un blocage de la fourche de réplication (et ce dès 1 µg / ml), bien que les cellules luttent contre ce stress (29) (31).

2.4.3 Effets des nanoparticules de TiO₂ sur le foie

A partir de 50mg/kg, on note une altération des paramètres biochimiques sériques, (tels que ALT (Alanine AminoTransférase), AST (Aspartate AminoTransférase) et lactate déshydrogénase) indiquant une atteinte hépatique parenchymateuse caractérisée par la destruction des hépatocytes. On observe aussi des pathologies telles qu'une nécrose tachetée des hépatocytes et une dégénérescence hydrique autour de la veine centrale du foie (35).

La dégénérescence hydrique associée à la dilatation de la veine centrale indique que les NPs de TiO₂ peuvent affecter la perméabilité de la membrane cellulaire des hépatocytes et de l'endothélium des vaisseaux sanguins (35).

L'augmentation significative de l'oxyde nitrique sérique, SOD (Superoxyde dismutase) hépatique, indique là encore, une lésion hépatique par les nanoparticules (36).

Un niveau accru de peroxydation lipidique dans le foie de rat, une augmentation spectaculaire du taux de glucose sérique (marqueur du trouble métabolique), des biomarqueurs pro-inflammatoires, et des dommages oxydatifs (ADN) ont été notifiés. L'altération du marqueur de l'apoptose et des enzymes métabolisant le médicament, le cytochrome P450 (CYP450), ont aussi eu lieu dans le foie des rats (36).

Pour des expositions à de forte dose, on note une hypertrophie du foie et une ascite sanglante dans l'abdomen ainsi qu'un élargissement des organes corrélés à une augmentation du poids corporel indiquant là encore une lésion hépatique aiguë (35).

2.4.4 Effets des nanoparticules de TiO₂ sur le rein

La fonction rénale chez la souris est également compromise en raison de l'accumulation de nanoparticules. Le taux sérique d'urée et de créatinine est significativement plus élevé dans le groupe traité par rapport au groupe témoin (35).

Une augmentation significative de l'azote uréique du sang et de l'acide urique dans le sang indique que les nanoparticules de TiO₂ endommagent les reins dès 50mg/kg (36).

2.4.5 Effets des nanoparticules de TiO₂ sur le cœur

L'analyse métabonomique du sérum a révélé une modification des niveaux d'acides aminés chez les rats traités avec des nanoparticules de TiO₂. Ces dernières ont provoqué un gonflement des mitochondries dans les tissus cardiaques (36).

Le changement significatif des taux sériques d'alpha-HBDH (hydroxybutyrate dehydrogenase) et de lactate déshydrogénase dans les groupes exposés à des nanoparticules de TiO₂ a montré des dommages au myocarde (36).

On observe aussi lors d'exposition chronique, une augmentation des facteurs de nécrose tumorale, de facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, de la myo-globine, de la troponine, de la créatine kinase (35) (36).

2.4.6 Mécanisme d'action

La nanoparticule de dioxyde de titane se présente sous une forme hydrophile. Son utilisation peut nécessiter que l'on modifie cette caractéristique en l'enrobant pour la rendre cette fois-ci hydrophobe. L'étude de BIRGIT (32) a cherché à démontrer les différentes propriétés de cette nanoparticule en se basant sur cette caractéristique. Cette étude conclut que les effets secondaires de TiO₂ ne sont pas influencés de manière significative par l'hydrophilie / hydrophobicité de la particule (32).

Cependant, les particules hydrophobes se sont révélées être étroitement alignées sur la membrane cellulaire.

Les particules de TiO₂ anatase hydrophiles étaient intériorisées par les cellules en moins de 10 minutes et la plupart d'entre elles étaient situées dans le cytoplasme. Ainsi, la pénétration directe de la membrane de surface buccale sans recourir à des mécanismes endocytiques est susceptible de se produire en raison de forces de liaison non spécifiques (32).

Les particules de TiO₂ hydrophiles librement distribuées dans le cytoplasme ont une influence plus forte sur l'homéostasie cellulaire que les particules hydrophobes, qui sont piégées dans des endosomes / lysosomes. De plus, des NPs libres peuvent pénétrer dans le noyau, interférer avec l'ADN et provoquer une mutation (à long terme) du gène.

Les deux matériaux ont montré une diminution du potentiel de la membrane mitochondriale et ont provoqué un niveau de ROS soutenu, qui était nettement plus élevé pour les particules hydrophiles NM 104 (32).

Suite à l'exposition aux NPs TiO₂, les charges de particules par cellule restent constantes durant les 24h suivant l'exposition, ce qui suggère l'absence d'expulsion à grande échelle des NP (37).

Le transfert de TiO₂ d'une cellule à l'autre fonctionne grâce au transfert d'endosome, ce qui nécessite un contact.

Il s'agit d'un phénomène local qui n'entraîne pas de variation nette de la charge en particules et ne devient donc observable que lorsqu'on utilise des populations de cellules marquées de manière différenciée en co-culture (37).

(cf ANNEXE 3)

2.4.7 Effets des nanoparticules de TiO₂ sur le système nerveux

Les effets sur le système nerveux ont été évalués chez l'homme et différents animaux. On a pu observer une inhibition de la prolifération cellulaire, une modification de la morphologie cellulaire et une apoptose chez l'homme (36).

De nombreuses études *in vitro* ont montré que les NP TiO₂ sont cytotoxiques pour les cellules nerveuses induites par la formation de ROS dépendant de la voie de signalisation JNK / p53 (29).

Chez le rat, on a pu observer entre autre, une réduction du nombre de neurones et signes d'apoptose neuronale après 6 h d'exposition.

Le TiO₂ s'est stocké à plusieurs endroits du cerveau des poissons étudiés mais n'a pas induit d'effet sur celui-ci. Sur les souris, TiO₂ a été retrouvé dans les régions cérébrales, cortex, thalamus et les régions CA1 et CA3 de l'hippocampe. Les NPs étaient encore présentes plusieurs mois après l'exposition, ce qui démontre un problème d'élimination (29).

Des changements comportementaux, une augmentation locomotrice et une dilatation de veine dans le cerveau ont tout de même étaient noté, ce qui nous prouve que l'on a des lésions cérébrales.

On peut associer ces suppositions à l'observation de perte de poids cérébral accompagnée d'une nécrose tissulaire.

Lors de ces expositions, 424 gènes ont été manifestement altérés, y compris ceux associés à la mémoire, à l'apprentissage, à la réparation de l'ADN, au métabolisme lipidique, à la réponse immunitaire, au métabolisme énergétique, à l'apoptose, au stress oxydatif, au développement cérébral, au métabolisme protéique, à la transduction du signal (29).

Des modifications dégénératives majeures dans le cortex visuel ont également été observées (36).

2.4.8 Effets des nanoparticules de TiO₂ sur le développement.

L'exposition d'embryon de poisson et de souris n'ont pas affecté la neurogénèse et la différenciation neuronale (29).

En revanche, l'étude sur l'effet de l'exposition maternelle aux NPs TiO₂ sur la progéniture a montré que lors de l'exposition sous cutanée de souris gravides à NP TiO₂, le développement d'un système nerveux crânien de la progéniture mâle était affecté. L'expression de gènes pour les neurotransmetteurs et les maladies psychiatriques a également changé (38).

La transmission des NPs TiO₂ à travers le placenta est donc possible.

On observe une augmentation significative de la teneur en Ti dans le sérum, le placenta et le fœtus maternel lors d'une exposition orale, faisant par la même occasion, baisser drastiquement le taux de Ca et Zn (29).

Le poids des groupes exposés au nano-TiO₂ au jour 18 était significativement inférieurs à celui du groupe témoin.

Le nombre de foetus vivant, le diamètre du crâne, la longueur du corps, le poids corporel fœtal et le poids placentaire dans le groupe traité était significativement inférieur à ceux du groupe témoin.

La figure 5 montre que le développement du squelette fœtal dans le groupe exposé au NP TiO₂ était significativement plus lent que celui du groupe témoin, suggérant l'absence de cartilage, la non-ossification ou l'ossification incomplète du sternum et des os métacarpiens. Des dysplasies foetales étaient également observées (29).

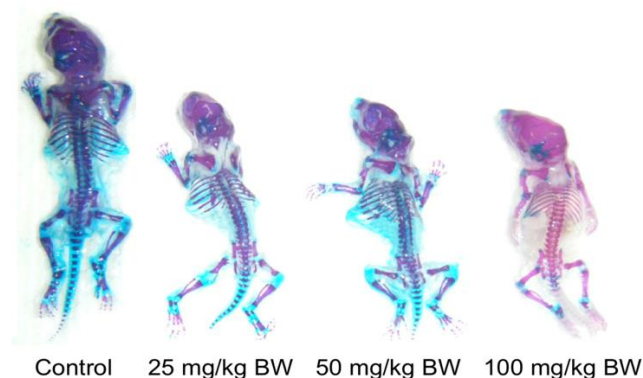


Fig 5 : Dysplasie du squelette induite par la nanoparticule TiO₂ chez l'embryon de la souris, Jour 18 de gestation

Ces effets peuvent être dus au rôle direct ou indirect des interférences de nano-TiO₂ avec le Ca, le Zn et d'autres processus métaboliques, ou peuvent être le résultat d'une combinaison de plusieurs facteurs. L'analyse fonctionnelle des données a révélé que les gènes les plus affectés étaient respectivement l'apoptose, le développement du cerveau, l'activité motrice, la différenciation des

cellules gliales, la mort cellulaire, le stress oxydatif, le neurotransmetteur, l'affectivité, les troubles liés au cerveau et l'anatomie des mitochondries.

La mémoire et l'apprentissage de la progéniture ont été diminués, les progénitures étaient en revanche plus agressives (36).

Chez *Drosophila melanogaster*, On observe un nombre d'éclosion réduit, associé à un retard de développement marqué après exposition à NP TiO₂. Le retard de développement commence à apparaître au deuxième stade larvaire, lorsque la larve commence à se nourrir et que des changements internes importants sont toujours en cours. On observe également un nombre d'éclosion réduit (33).

On note également que l'incidence de noircissement des larves et des pupes a augmenté de manière drastique. (Figure 6) Les larves qui survivront auront un phénotype particulier associé à de nombreuses malformations (33).

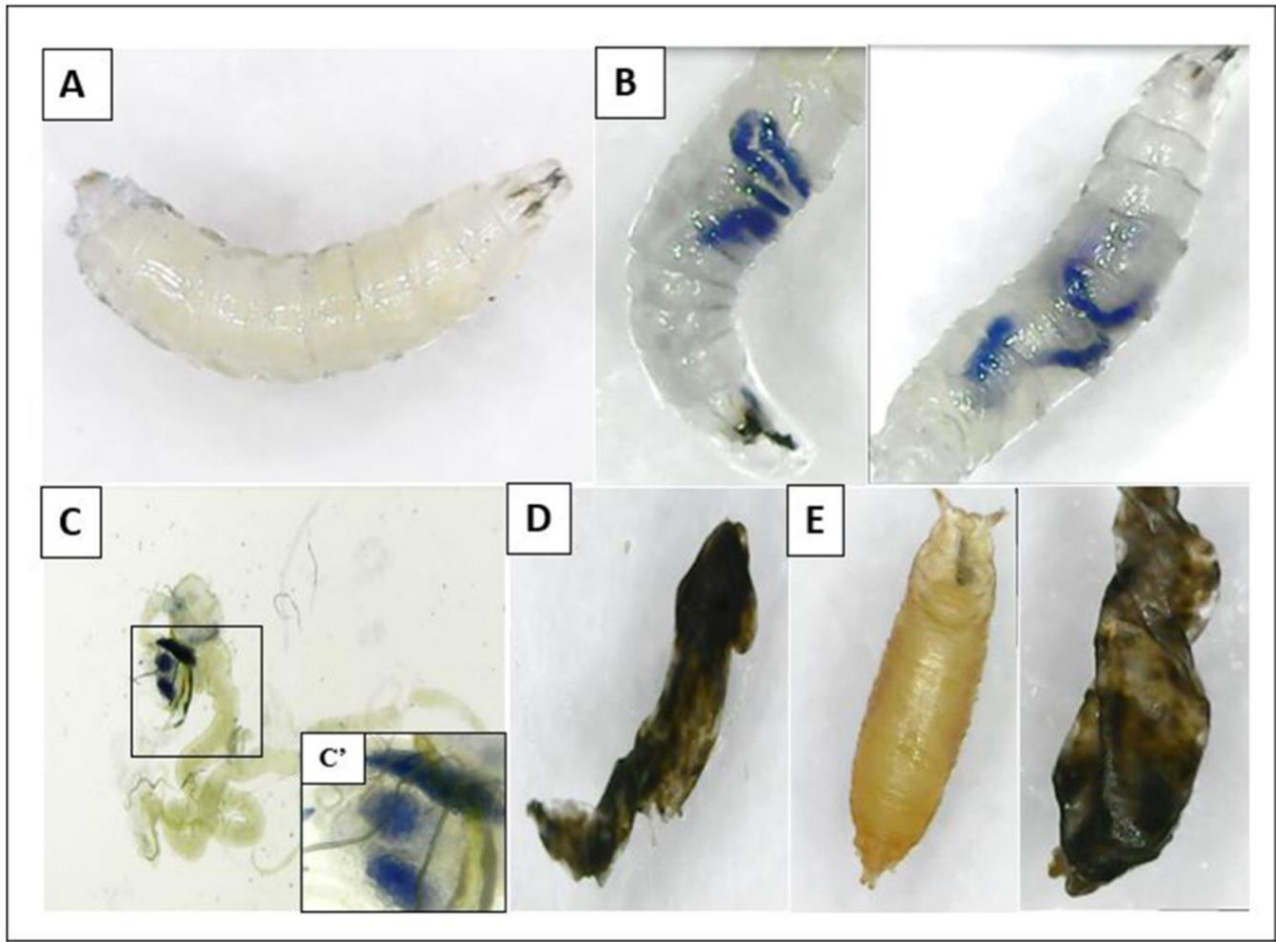


Fig 6 : Coloration au bleu de Trypan chez les larves et larves de 3e stade et lésions des pupes: effet des nanoparticules de dioxyde de titane au stade larvaire de 3e stade (le bleu trypan est utilisé comme marqueur pour les cellules mortes et permet également de détecter la présence de dommages aux tissus).

(A) Les larves témoin ne montrent aucun signe de dommages aux cellules ou aux tissus.

(B) 250 mg · L⁻¹ les larves traitées ont présenté des lésions intestinales internes.

(C) Dans le traitement à 250 mg · L⁻¹, l'intestin disséqué a été plongé dans du bleu trypan et la région des ganglions cérébraux semblait être affectée (une image agrandie dans l'insert C').

(D) Larve morte trouvée dans 250 mg · L⁻¹.

(E) Nymphes témoins et nymphes mortes retrouvées à 250 mg · L⁻¹.

2.4.9 Effets généraux des nanoparticules TiO₂

Lors d'expositions répétées chez la souris, les auteurs (35) (39) ont observé un gain de poids corporel par rapport au groupe témoin jusqu'au septième jour expérimental, corrélé à l'augmentation des organes. Ces données sont en opposition avec le reste de la littérature. Il y avait une légère somnolence des souris observée pendant deux semaines d'expérience (tableau 5) associée à une affection des muscles squelettiques et un poids corporel inférieur au groupe témoin (tableau 6), (35).

	Compound	Control	TiO ₂ NPs		CA	CA/TiO ₂
		(vehicle)	1000	2000	2000	(ICT complex)
Dose (mg/kg)			1000	2000	2000	2000
Clinical signs	agitation	-	-	-	-	-
	convulsion	-	-	-	-	-
	ataxia	-	-	-	-	-
	touch response	-	-	-	-	-
	piloerection	-	-	-	-	-
	sleepiness	-	++	+++	++	-
	lethargy	-	-	+++	-	-
	respiratory distress	-	-	-	-	-
	mortality	0/5	0/5	2/5	0/5	0/5

- no effect; + mild effect; ++ moderate effect; +++ major effect

Tab4 : Paramètres de toxicité aiguë observés chez des souris femelles adultes traitées avec des NPS TiO₂, du CA et du TiO₂ modifié en surface.

Deux animaux sur cinq sont morts une heure après l'administration de NP TiO₂ (2000 mg / kg). Les modifications histopathologiques étendues détectées dans le tissu hépatique des animaux survivants constituent un indice supplémentaire de la toxicité des NPs TiO₂ (35).

Un dépôt de graisse important dans les tissus adipeux viscéraux, épидидymaux et sous-cutanés à était noté lors d'une injection plutôt que l'ingestion qui s'est accompagné d'une réaction inflammatoire péri- et intra-pancréatique (35).

Une étude menée sur *Drosophila melanogaster* a montré que le taux de survie était inversement proportionnel à l'exposition aux NPs TiO₂

Il n'y avait pas de différence significative dans la fécondité mais, une diminution du poids corporel a été observée chez les mouches adultes nouvellement écloses, corrélé à un ralentissement des mouvements (36).

Le test d'escalade divulgue des variations comportementales importantes sur la graviception et l'agilité chez la mouche.

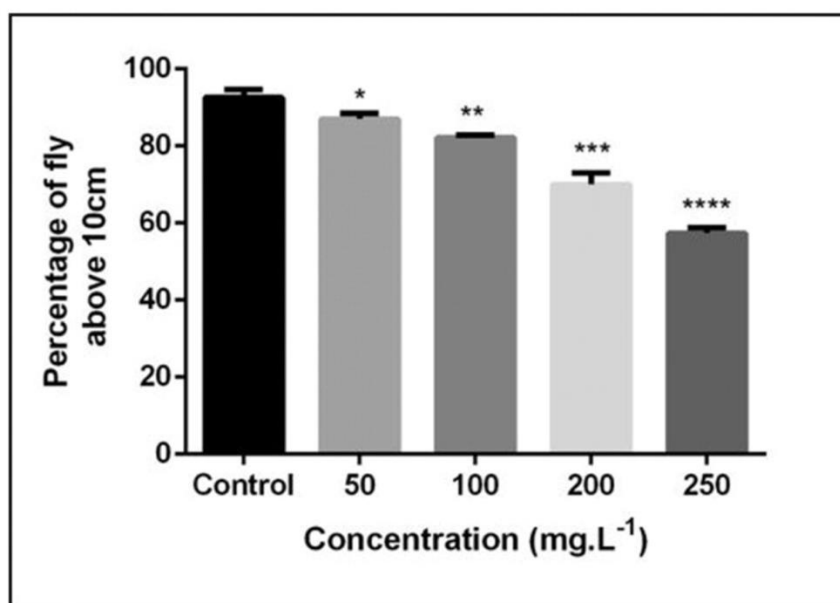


Fig 7: Essai d'escalade : pourcentage de mouche gravissant la barre des 10cm de l'éprouvette graduée de 100mL

Des changements structurels dans les variations phénotypiques du corps, ont été marqués dans diverses régions de *Drosophila* comme : le thorax (arrangement de soies) et les ailes (veinure). Les variations observées à différentes concentrations n'étaient pas les mêmes (33).

L'exposition alimentaire de *D. melanogaster* au E171 TiO₂ de qualité alimentaire humaine à des concentrations allant jusqu'à 2 mg/ ml n'a pas eu d'incidence sur la survie, mais a entraîné une augmentation significative du temps écoulé entre la larve et la nymphe. L'expression des gènes se retrouve modifiée avec l'exposition au TiO₂. De plus, les juvéniles précédemment exposés au TiO₂, présentaient une sensibilité considérablement accrue au TiO₂, par rapport à la progéniture d'adultes non exposés (40).

2.4.10 Effets des nanoparticules de TiO₂ sur le système digestif.

On note une accumulation des NP TiO₂ dose-dépendante dans les cellules gastro-intestinales mais qui dépend aussi de la répétition d'exposition. Une exposition aiguë donne lieu à moins d'accumulation qu'une exposition répétée (36).

Un stress oxydatif, des dommages à l'Adn et de nombreux Superoxyde ont été retrouvés, et ce, de manière plus forte dans les cellules avec une exposition répétée, mais aussi dans les cellules avec une exposition aiguë.

On a pu définir qu'un revêtement de mucus sur les cellules intestinales n'atténue que faiblement les effets liés à l'exposition aux NPs TiO₂.

Parmi les intestins, seule la partie antérieure de l'intestin semble être touchée (33). (figure 6)

2.4.11 Effets des nanoparticules de TiO₂ sur l'appareil reproductif

L'ingestion de NPs TiO₂ par des souris mâles entraînait de fortes diminutions du taux d'accouplement, du taux de grossesse et du nombre d'accouchements / fœtus. (41)

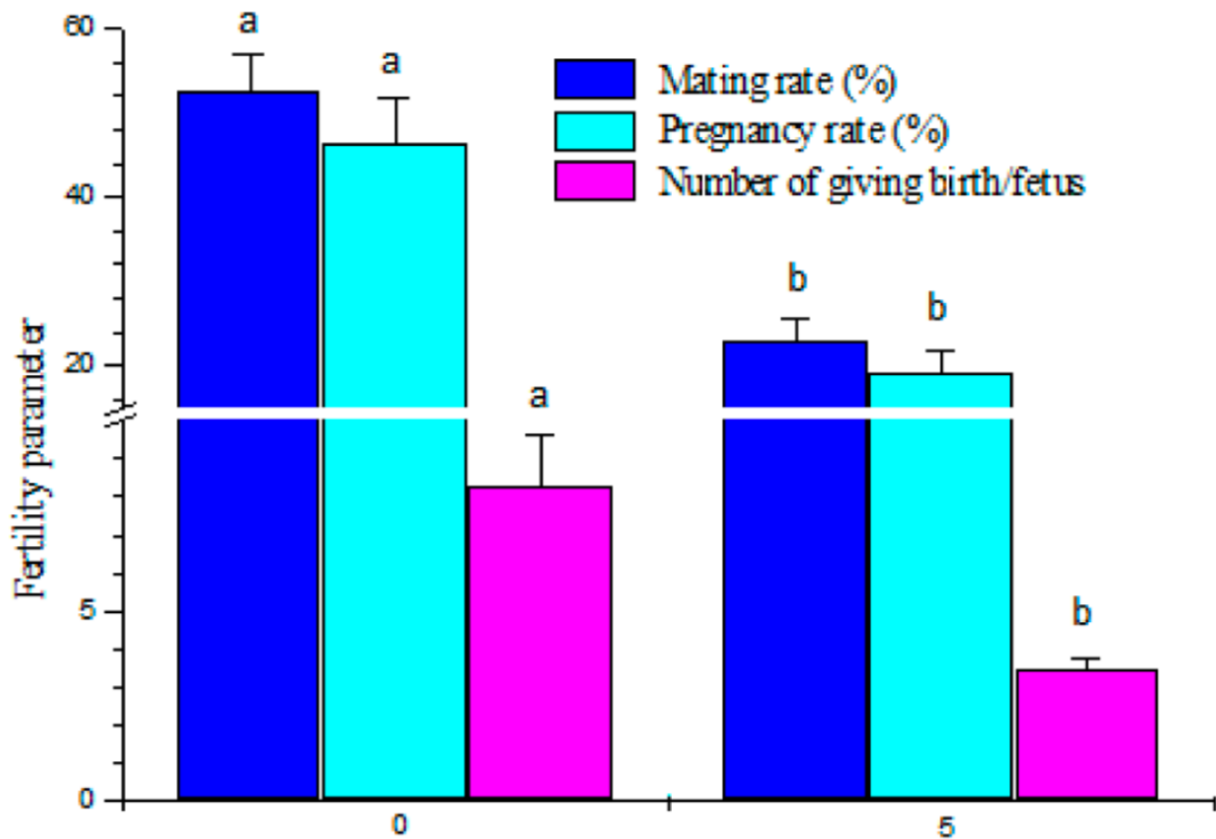


Fig 8 : Effets des NPs TiO₂ sur la conception de souris mâles après une exposition à 5 mg / kg de NP TiO₂ pendant 8 mois consécutifs

On note aussi une diminution significative du taux de testostérone sérique par rapport au contrôle (42).

Les testicules des souris et de rats testés présentaient de nombreuses lésions et dysfonctionnement , une détérioration du spermogramme et de la viabilité des spermatozoïdes ont aussi étaient observés (41) (42).

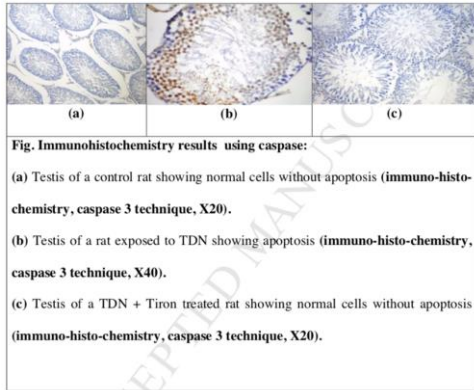


Fig 9: Changement hystopathologique observés dans les testicules de rats (42)

Groups	Live sperms (%)	Morphological abnormalities (%)							
		Head abnormalities		Tail abnormalities					
		Deformed head	Detached head	Curved tail	Coiled tail				
		(%)	(%)	(%)	(%)				
Control	90.80 ± 1.60	± 1.60	± 2.60	± 2.00	± 1.2	0.40	0.40	0.40	0.32
TDN	68.60 ± 2.94 ^a	± 9.20	± 9.20	± 11.20	± 10.00	± 0.49 ^a	± 0.37 ^a	± 0.73 ^a	± 0.45 ^a
Tiron	91.0 ± 0.7	± 1.00	± 0.80	± 1.80	± 1.00	± 0.32	± 0.37	± 0.58	± 0.32
TDN + Tiron	84.50 ± 2.5 ^{ab}	± 4.00	± 3.20	± 5.80	± 4.80	± 0.32 ^{ab}	± 0.37 ^{ab}	± 0.37 ^{ab}	± 0.37 ^{ab}

Values are presented as mean ± SE. (n=10 rats/ group).

a: Significantly different from corresponding control group at P < 0.05.

b: Significantly different from corresponding TDN- exposed group at P < 0.05.

Tab 5: Viabilité des spermatozoïdes et anomalies morphologiques chez les rats exposés

L'exposition à induit une diminution significative de la motilité et de la viabilité des spermatozoïdes avec une incidence accrue d'anomalies des spermatozoïdes.

Le nombre de macrophages, de lymphocytes, de neutrophiles et d'éosinophiles chez les souris exposées aux NPs TiO₂ était augmenté comme le montre la figure 9, indiquant que l'exposition aux NPs TiO₂ a provoqué une inflammation sévère des testicules.

De plus, l'action de TiO₂ a entraîné une augmentation marquée dans le niveau d'expression du gène Testin (de 27,47 fois) (42).

3. Discussion

Au vu des articles sus-cités, nous allons aborder les différentes limites auxquelles nous avons été confronté. Nous évoquerons également la thématique de la pollution liée au rejet de ces particules dans l'environnement.

La première limite concerne les conditions des études s'intéressant aux nanoparticules de TiO₂. Tout d'abord, les trois quart des articles traités concernent des expositions sur les animaux. Par exemple, les études (38) (29) sur les effets des nanoparticules de TiO₂ sur la gestation des souris

sont difficilement extrapolables à l'être humain : la gestation d'une souris durant en moyenne 20 jours contre 280 jours pour la femme. La durée d'exposition et donc la dose absorbée chez la femme étant plus importante, il serait judicieux d'en vérifier les conséquences possibles.

Il y a ensuite les doses utilisées : la plupart des tests d'expositions ont été réalisés avec de fortes doses. La quantité moyenne consommée par la population serait de seulement de 10mg/kg/jour avec une absorption de l'ordre de 0.1% (43). Notons qu'une seule source nous donne la part d'exposition aux nanoparticules via l'utilisation de dentifrice, celle-ci serait de 37.5mg (44).

Un autre biais est la plus grande sensibilité aux effets oxydatifs des NPs pour les générations dont les ancêtres ont déjà été exposés(40), les descendants d'une génération précédemment exposée développent donc une hypersensibilité. Exposés depuis 1990 (10), nous sommes aujourd'hui à la deuxième génération et la troisième génération est en cours.

Rappelons aussi qu'il y a 10 fois plus de filles et 12 fois plus de garçons souffrant d'obésité en 2016 qu'en 1975. Un enfant de 7 ans a déjà mangé autant de sucre que son grand-père n'en a mangé de toute sa vie (45) le rapport de l'UNICEF (Fonds des Nations Unies pour l'Enfance) paru le 15 octobre 2019 est très alarmant.

Encore plus quand on sait que les régimes alimentaires, dépourvus d'apports nutritifs adaptés, constituent désormais la principale cause de mortalité dans le monde. 42 % des adolescents scolarisés dans les pays à revenu faible et intermédiaire consomment des boissons gazeuses sucrées au moins une fois par jour et 46 % mangent des produits de restauration rapide au moins une fois par semaine. Dans les pays à revenu élevé, ces pourcentages sont encore plus préoccupants, atteignant 62 % et 49 %, respectivement. Si l'on analyse les données on peut penser que nous risquons d'exploser la dose de 10mg/kg/j de TiO₂ (46).

Ce phénomène laisse à penser que le problème actuel, bien que confiné aujourd'hui, risque de prendre de l'ampleur demain.

Il semblerait judicieux d'instaurer un taux légal maximum dès aujourd'hui, puisque cette particule dispose pour le moment d'un statut « quantum satis » laissant les industriels juges de la dose nécessaire à intégrer dans les produits.

Il serait intéressant, mais très compliqué, de pouvoir réaliser une étude avec une exposition

chronique sur de nombreuses années qui permettrait ainsi de se rendre compte des véritables effets et conséquences de cette NP, qui, malgré sa nuisance, reste faible comparée aux nanoparticules d'oxyde de zinc ou de dioxyde de silicium (39).

Si l'on considère cela, chaque étude a été menée en n'exposant le cobaye qu'à une seule NP ce qui est loin d'être le cas dans la réalité de notre monde.

Un des autres revers de l'utilisation de cette NP dont nous n'avons absolument pas parlé dans cette thèse concerne son impact environnemental. Celle-ci est retrouvée à des doses ahurissantes dans les cours d'eau et les océans.

Les agriculteurs qui se servent des boues d'épuration pour épandre leurs champs ont une concentration d'un facteur 40 fois supérieur à ceux des champs « non pollués » (jusqu'à 500ppm) (47).

Cette NP une fois en contact avec les végétaux cultivés, se retrouve jusque dans les feuilles des épis de blé(34). Un test réalisé sur les puces d'eau *Daphnia* sp. a montré la toxicité pour des concentrations de l'ordre du µg/litre (48).

Cette même étude, démontre par ailleurs, la nécessité de prendre en compte la photoactivité à la fois de la forme nano et de la forme non-nano dans l'évaluation du risque environnemental du dioxyde de titane. « *Négliger l'impact des rayons du soleil aboutit à une sous-estimation évidente du risque environnemental lié au dioxyde de titane* » (43).

Nous entendions très peu parler de cette NP quand nous avons commencé à travailler cette thèse en septembre 2018, mais le rapport d'avril 2019 de l'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail) , qui n'a pu lever les incertitudes sur l'innocuité de cette substance (49), à fait grand bruit. A tel point que cet additif sera finalement suspendu, en France uniquement, dans les denrées alimentaires à partir du 1er janvier 2020 (50) grâce à l'arrêté du 17 avril 2019 pour une durée de un an après report de la loi en 2018. Cependant, cette interdiction ne concerne ni les médicaments ni les cosmétiques, et donc les dentifrices qui, rappelons-le, contiennent pour les 2/3 cette NP.

Conclusion

Aux vus des résultats étudiés le long de cette thèse, il est seulement possible de démontrer la non innocuité sur la santé humaine des nanoparticules de TiO_2 . La substance est donc catégorisée dans le groupe 2B des agents possiblement cancérigènes. L'exploitation de ces résultats doit être faite avec prudence car de nombreux biais se glissent dans les protocoles expérimentaux menant à leurs obtentions.

Il est cependant avéré que, dans un contexte expérimental, l'utilisation de nanoparticules de TiO_2 pose problème. Leurs potentiels inflammatoires et cancérigènes couplés à leurs affinités avec le foie, le cerveau en passant la barrière encéphalique, le cœur, les poumons, les reins, les tissus adipeux, les gamètes et les cellules fœtales, en passant là aussi les barrières placentaires, génèrent des troubles liés aux dysfonctionnement de ces systèmes.

Dans les conditions réelles d'utilisation, cette toxicité potentielle, la bioaccumulation et son omniprésence dans notre quotidien ont motivé la ratification du décret du 17 avril 2019, suspendant l'utilisation des nanoparticules de TiO_2 pendant un an.

A la lumière de ces conclusions sur la dangerosité des nanoparticules de TiO_2 sur la santé, il est légitime de se demander le bien fondé de leurs utilisations en tant que simple colorant.

Cette aberration n'a pu naître que dans une société qui idéalise le paraître des choses et des êtres, et il est de notre devoir de scientifique de contenir cette quête de perfection esthétique quand elle se fait au détriment d'un futur sain.

Annexes

LISTE NOIRE DES DENTIFRICES CONTENANT DU DIOXYDE DE TITANE Mars 2019

Les 2/3 des dentifrices contiennent du dioxyde de titane (représenté par le code **CI 77891**), substance chimique **dangerieuse** et potentiellement nano bien qu'elle soit interdite dans l'alimentation. **C'est un colorant inutile** qui ne sert qu'à colorer la pâte de dentifrice. **Le dioxyde de titane n'a rien à faire dans nos dentifrices !** Il doit être interdit. Les fabricants doivent cesser de l'utiliser **au plus vite**.

Votre dentifrice n'est pas dans la liste ? Vous aussi, jouez les détectives : le dioxyde de titane se trouve dans les dentifrices sous le code **CI 77891** (autre nom : titanium dioxide). Envoyez-nous l'info à infonano@agripourl'environnement.org

CI 77891 : l'autre nom du dioxyde de titane

AAQAARD PROPOLIS	Haleine fraîche gencives toniques propolis sauge et camomille
ALVIANA	Menthe bio
AQUAFRESH	Advance 9-12 ans Blancheur et brillance Dans la gamme «Triple protection» : blancheur, menthe douce, menthe fraîche 24 heures Dents de lait Intense clean blancheur Junior 6+ menthe fraîche Junior menthe fraîche Night, Repair
AUCHAN	Blancheur fluor et potassium Cavity protection Dentifrice Triple protection 3 en 1 Whitening arôme menthe forte
BIO NANA MARQUE REPERE (LECLERC)	Expert aux essences naturelles
BIOPHA NATURE	Blancheur arôme menthe Fraîcheur naturelle arôme chlorophylle
BIOSECURE	Dentifrice bio
BUCCOOTHERM	Blancheur et soin à la propolis Prévention caries

CARREFOUR	4 en 1 Bubble gum 3-6 ans Extrait de menthe bio Protect anti tartre Sensitive White blancheur White blancheur étincelante
CARREFOUR KIDS	Sweet mint +7 ans
CATTIER	7 ans + goût menthe douce 7 ans + goût orange Eriodène haleine fraîche Les dentifrices «Dentargile» : à l'huile essentielle d'anis, rafraîchissant à l'huile essentielle de menthe, renforce les gencives à l'huile essentielle de citron
CLINOMINT	Gel éclat brillance menthe glaciale Plus gencives et dents sensibles menthe douce Whitening menthe fraîche
CLINOMYNY	Anti-tâches menthe forte Pour les fumeurs menthe forte
COLGATE	Advanced white Dans la gamme «MaxFresh» : menthe frisson, menthe électrique, menthe givrée, cristaux fraîcheur Dans la gamme «Natural extracts» : blancheur éclatante, soin gencives, ultimate fresh Dans la gamme «Tonigencyl» : anti tartre et blancheur, capital gencives, dents et gencives sensibles Dans la gamme «Total» : 12 Blancheur, haleine sûre, original, répare au quotidien, effet visible Défi zéro carie Junior Défi zéro carie blancheur MaxWhite cristaux et blancheur menthe cristallin Sensation blancheur avec micro cristaux nettoyants Sensitive blancheur Smiles kids 0-5 ans Triple Action
COSLYS	Menthe
DENIVIT	Anti-tâches fumeur Anti-tâches intense Blancheur sublime
DENTALUX (LIDL)	Complex 3 à l'arôme de menthe poivrée Complex 3 aux extraits naturels d'herbes Complex 7 total care plus Junior 7 ans et +

DENTAMYL MARQUE REPERE (LECLERC)	Anti tartre Expert 8 en 1 Expert Blancheur Expert Sensitive Expert Ultra white Fluor et plantes Fraîcheur extrême Fraise magique 2-6 ans Protection caries So fresh goût menthe Soin gencives
ELGYDIUM	Anti-plaques Blancheur Blancheur fraîcheur citron Clinic- Protection Erosion Micro pulverized sodium bicarbonate Phyto- extrait naturel de myrte Protection caries
ELMEX	Anti caries professional Junior 6-12 ans Anti-carie Anti-carie blancheur Enfant Junior 6-12 ans Protection email professional Sensitive Sensitive blancheur Sensitive professional
EMAIL DIAMANT	Blancheur absolue multi-actions Double blancheur Formule rouge l'original Replenum White booster
EMOFORM	Dents sensibles
ESI	Aloe Fresh
FLUOCARIL	Junior 6-12 ans fruits rouges
FLUOCARIL COSMETIQUE	Bi-fluoré 145 mg gencives Bi-fluoré 145 mg blancheur Bi-fluoré 145 mg dents sensibles Bi-Fluoré 145 mg Menthe
FLUORYL	Soin des gencives sensibles
G.U.M	Gingidex



Mises à jour régulières sur www.dentifrice.infoconso.org

AGISSONS ENSEMBLE ! Contactez les services conso des fabricants pour leur demander de retirer le dioxyde de titane !

Légende : Dentifrice pour enfants BIO

Dernière mise à jour : 03/2019

Annexe 1 : Liste des dentifrices établie par « agissons ensemble » contenant du dioxyde de titane sous l'appellation E171 ou CI 77891

Q.U.M (suite)	Junior 7+ ☺ Original white
HEMA	Everclean-Fluoride Everclean-Kids 5-12 ☺ Everclean- whitening
LA VIE CLAIRE	Aloe Vera ☺
LABELL (INTERMARCHÉ)	Anti-tartre Blancheur Junior 7-13 ans goût menthe douce ☺ Kids 2-6 ans goût bubble gum ☺ Protection caries Sensitivité dents et gencives Soin complet 6 actions
LAVERA	Echinacée bio et propolis ☺
LOGODENT	Blanc naturel ☺ Sensitivité pour dents sensibles ☺
LUSH	Tooth fairy
MERIDOL	Blancheur
MONOPRIX	Blancheur à la menthe ☺ Protection caries
NETTO	Anti-tartre Blancheur Haleine fraîche Protection Fluor
ORAL-B	Complete menthe fraîcheur extrême Complete fraîcheur longue durée menthe fraîche Dans la gamme «Pro-expert» : Pro-expert, Blancheur saine, Dents fortes, Dents sensibles et blancheur, Nettoyage intense Dans la gamme «Répare gencives et émail» : Répare gencives et émail, Blancheur, Nettoyage en douceur, Original Dans la gamme 3D White : Arctic Fresh, Vitalize, Luxe accélérateur de blancheur, Luxe diamond strong, Luxe éclat de perle, Luxe perfection, Whitening therapy dents sensibles, Whitening therapy Protection email Junior 6+ ans ☺
PARODONTAX	Blancheur Fraîcheur intense complete protection Soin blancheur Soin fraîcheur Soin quotidien
PAROGENOYL	Prévention gencives Sensibilité gencives
RAPIDWHITE	Soin quotidien dentifrice blanchissant



REGENERATE	Advanced Toothpaste
SANOGLV	Blancheur fluor et calcium Blancheur menthe et citron Dents sensibles fluor et potassium Gencives sauge et eucalyptus Soin Bi-fluor prévention caries Soin Bi-Protect dents et gencives Soin blancheur Soin essentiel multiprotection aux huiles essentielles d'Eucalyptus et menthe verte Soin gencives Soin rose gencives sensibles Soin sensibilité Soin thermal-complet fluor et magnésium
SANTE	Zahncreme myrthe ☺
SENSIBLAN	Sensiblan
SENSODYNE	Dans la gamme «Répare&Protège» : Répare&Protège, Blancheur, Menthe fraîche exclusif pharmacie Multi protection Multi protection blancheur Protection complète Rapide Action et protection longue durée blancheur Rapide Action et protection longue durée extra fresh Sensibilité et gencives Soin Blancheur Soin complet Soin contrôle plaque Soin extra fresh Soin fluor actif Soin gencives Traitement sensibilité
SIGNAL	Anti-tartre sels minéraux Baby 0-3 ans ☺ Dans la gamme «Integral 8» : complet protection 18h, fresh naturalis, fresh resist + resist +, nature elements coco blancheur, white nouvelle formule, white protection, Dans la gamme «White Now» : White Now, White Now CC, CC bright, CC fresh, glamour, glamour touch, glossy chic, ice cool mint, instant triple power Gold, Men Superpure Expert blancheur repair Fraise gaga 3-6 ans ☺ Fruits Golo 3-6 ans ☺ Haleine pure



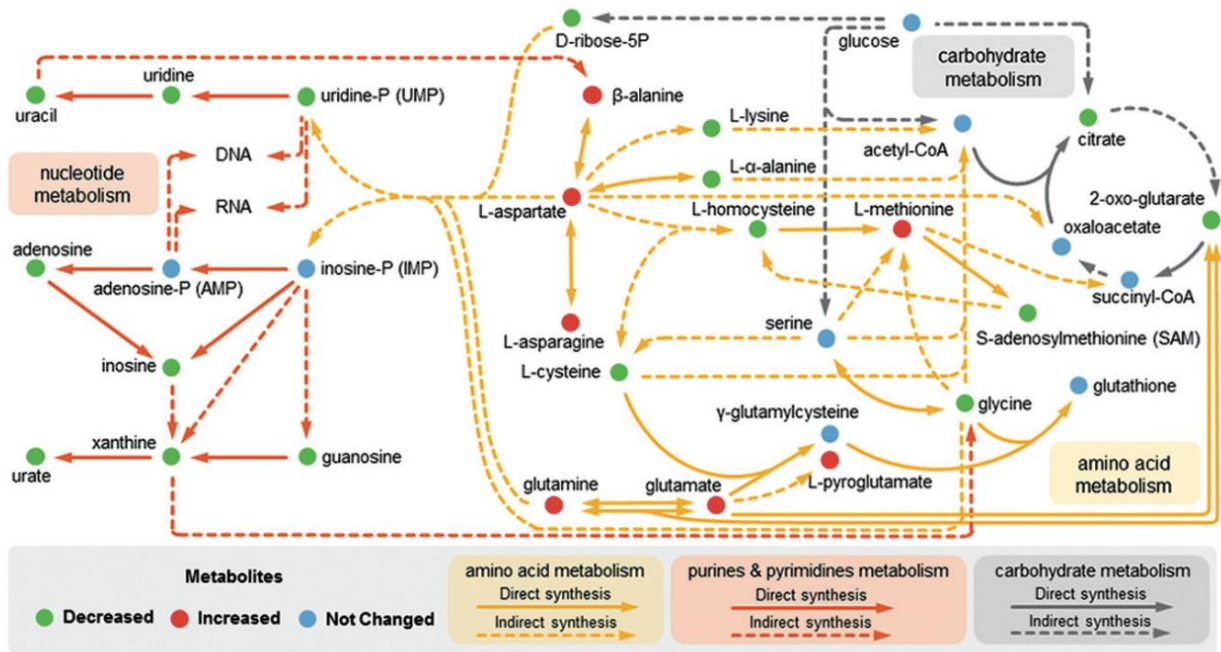
SIGNAL (suite)	Kids 2-6 ans goût fraise ☺ Menthe 6 ans et + Pokemon ☺ Menthe toute douce 3-6 ans ☺ Micro-granules Neo Email Repare dents sensibles original Neo Email repair fraîcheur Soin fraîcheur et blancheur crystalgel Soin gencives Tres pres 2 en 1 blancheur Anti-tartre Blancheur Protection caries Soin complet Soin des gencives
SOOA (LEADER PRICE)	Blanchissant Chill Blanchissant Dream Strawberry mint Blanchissant Extreme white Professional-white plus Réchauffant pour la santé des gencives Ginger
SPLAT	So Natural 6-11 ans ☺ Blanchissant pour dents sensibles magnolia Blancheur Haleine pure
SPLAT JUNIOR	
SPLAT SPECIAL	
TERAXYL	Blancheur et plantes sauge et menthe Blancheur naturelle thé blanc bio-menthe ☺ Expert complet 10 essence de menthe poivrée Fluor et plantes sauge thym mélisse Fraîcheur intense eucalyptus menthe Fraîcheur naturelle thé vert ☺ Homéophytol Protection complète thé vert menthe ☺ Soin et protection eucalyptus clou de girofle
VADEMECUM	Blancheur extra puissant Formule buveurs café et thé Formule fumeurs Professional choice
WHITE GLO	Blancheur et fraîcheur Extra fraîcheur Proactive gencives Protection complète
ZENDIUM	



Mises à jour régulières sur www.dentifrice.infoconso.org

Mise en garde : La grande majorité des informations contenues dans la base de données dentifrice.infoconso est issue de recherches de terrain. Cette liste n'est pas exhaustive et peut faire figurer des produits dont la composition a évolué entre temps. L'association Agir pour l'Environnement ne peut être tenue responsable si certaines informations s'avèrent erronées. L'association met tout en œuvre pour garantir le sérieux et la validité des informations publiées. En cas d'erreurs ou imprécisions, vous pouvez aussi nous en informer par courriel à l'adresse infoconso@agirpourl'environnement.org

Annexe 2 : liste des dentifrices établie par « agissons ensemble » contenant du dioxyde de titane sous l'appellation E171 ou CI 77891 (2nd partie)



Annexe 3 : Voies métaboliques liées à des métabolites différentiels entre les cellules L929 traitées avec des nanoparticules de TiO₂ et le groupe témoin.

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DE L'ÉCONOMIE ET DES FINANCES

Arrêté du 17 avril 2019 portant suspension de la mise sur le marché des denrées contenant l'additif E 171 (dioxyde de titane - TiO2)

NOR : ECOC1911549A

Publics concernés : opérateurs économiques mettant sur le marché ou commercialisant des denrées alimentaires ; consommateurs.

Objet : suspension de la mise sur le marché de denrées alimentaires contenant l'additif E 171 (dioxyde de titane - TiO2).

Entrée en vigueur : l'article 3 du présent arrêté prévoit qu'il entre en vigueur à compter du 1^{er} janvier 2020.

Notice : l'additif E 171 (dioxyde de titane - TiO2) est utilisé dans les denrées alimentaires. Une étude de l'Institut national de la recherche agronomique (INRA) publiée le 20 janvier 2017 suggère que l'utilisation de l'additif E 171 dans les denrées alimentaires est susceptible de générer des effets initiateurs et promoteurs des stades précoces de la cancérogénèse colorectale, sur un modèle de rat. Les études permettant la fixation d'une dose journalière admissible relative à cet additif, recommandées l'Agence européenne de sécurité des aliments (EFSA) et l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), n'ont pas été finalisées en temps utile par les professionnels. A la lumière notamment du nouvel avis de l'ANSES du 12 avril 2019, il apparaît que les conditions prévues par l'article L. 521-17 du code de la consommation sont réunies. Eu égard aux mesures de précaution qui s'imposent en matière de santé publique, il convient de suspendre la mise sur le marché des denrées contenant l'additif E 171.

Références : le présent arrêté peut être consulté sur le site Légifrance (<https://www.legifrance.fr>).

Le ministre d'Etat, ministre de la transition écologique et solidaire, et le ministre de l'économie et des finances,

Vu le règlement (CE) n° 178/2002 du Parlement européen et du Conseil du 28 janvier 2002 modifié établissant les principes généraux et les prescriptions générales de la législation alimentaire, instituant l'Autorité européenne de sécurité des aliments et fixant des procédures relatives à la sécurité des denrées alimentaires, notamment son article 54 ;

Vu le règlement (CE) n° 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 modifié sur les additifs alimentaires ;

Vu le code de la consommation, notamment son article L. 521-17 ;

Vu la loi n° 2018-938 du 30 octobre 2018 pour l'équilibre des relations commerciales dans le secteur agricole et alimentaire et une alimentation saine, durable et accessible à tous, notamment son article 53,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – La mise sur le marché des denrées alimentaires contenant l'additif E 171 (dioxyde de titane - TiO2) est suspendue pour une durée d'un an.

Art. 2. – Les frais afférents à l'application des dispositions du présent arrêté sont mis à la charge du responsable de la mise sur le marché national des denrées contenant l'additif E 171.

Art. 3. – Le présent arrêté entre en vigueur le 1^{er} janvier 2020.

Art. 4. – La directrice générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes est chargée de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 17 avril 2019.

*Le ministre de l'économie
et des finances,*
BRUNO LE MAIRE

*Le ministre d'Etat,
ministre de la transition écologique
et solidaire,*
FRANÇOIS DE RUGY

Annexe 4 : Arrêté du 17 novembre 2019

Bibliographie

1. Lin Z, Monteiro-Riviere NA, Riviere JE. Pharmacokinetics of metallic nanoparticles. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 7, 189-217, 2015.
<http://dx.doi.org/10.1002/wnan.1304>.
2. Friends of the earth USA and Australie, “Nanomaterials, sunscreens and cosmetics : small ingredients, big risks”, May 2006 : www.foeeurope.org.
3. Greening Industry and Transport Nanotechnology and Tyres July 2014.
4. National Research Council, A research strategy for environmental, health and safety aspects of engineered nanomaterials, The national academies press Washington DC.
5. Nanotechnology helps food manufacturers make healthier food, July 2012.
6. Svetlana Gelperina, Kevin Kisich, Michael D. Iseman, and Leonid Heifets R, The Potential Advantages of Nanoparticle Drug Delivery Systems in Chemotherapy of Tuberculosis, Research Center for Molecular Diagnostics and Therapy, Moscow, Russian Federation; and National Jewish Medical and Research Center, Denver, Colorado April 2005.
7. Pandey R, Khuller GK. Antitubercular inhaled therapy: opportunities, progress and challenges. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:430–435.
8. Tsapis N, Bennett D, Jackson B, Weitz DA, Edwards DA. Trojan particles: large porous carriers of nanoparticles for drug delivery. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:12001–12005.
9. Oberdörster, G., 2010. Safety assessment for nanotechnology and nanomedicine: concepts of nanotoxicology. *J. Int. Med.* 267, 89–105.
10. Peters R, Brandhoff P, Weigel S, Marvin H, Bouwmeester H, Aschberger K, Rauscher H, Amenta V, Arena M, Botelho Moniz F, Gottardo S, Mech A. Inventory of nanotechnology applications in the agricultural, feed and food sector. External scientific report, CFT/EFSA/FEED/2012/01. EFSA supporting publication EN-621, 1-125, 2014.
11. [www.chemtube3d.com/solidstate/_sync\(anatase\).htm](http://www.chemtube3d.com/solidstate/_sync(anatase).htm).
12. Bilan des connaissances relatives aux effets des nanoparticules de dioxyde de titane (TiO₂) sur la santé humaine ; caractérisation de l'exposition des populations et mesures de gestion- HSCS Avril 2018.
13. Taavitsainen VM, Jalava JP. Soft and harder multivariate modeling in developing the properties of titanium dioxide pigments. *Chemometr Intell Lab Syst.* 1995;29(2):307-319.
14. Sun D, Meng TT, Loong TH, Hwa TJ. Removal of natural organic matter from water using a nano-structured photocatalyst coupled with filtering membrane. *Water Sci Technol.* 2004; 49(1):103-110.
15. Marta B, Gabriela K, Marcin O, Wiesław Ł, Wojciech M. Singlet oxygen generation in the presence of titanium dioxide materials used as sunscreens in suntan lotions. *J Photochem. Photobiol. A.* 2012;213(2-3):158-163.

16. Freyre-Fonseca V, Delgado-Buenrostro NL, Gutierrez-Cirlos EB, et al. Titanium dioxide nanoparticles impair lung mitochondrial function. *Toxicol Lett.* 2011;202(2):111-119.
17. <https://www.vidal.fr/Medicament/spasfon-15374-composition.htm>.
18. <https://www.vidal.fr/Medicament/effergal-155338-composition.htm>.
19. <https://www.vidal.fr/Medicament/zyrtecset-3533-composition.htm>.
20. 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.
21. Gui SX, Zhang ZL, Zheng L, et al. Molecular mechanism of kidney injury of mice caused by exposure to titanium dioxide nanoparticles. *J Hazard Mater.* 2011;195:365-370.
22. Palaniappan PL, Pramod KS. Raman spectroscopic investigation on the microenvironment of the liver tissues of zebrafish (*Danio rerio*) due to titanium dioxide exposure. *Vib Spectrosc.* 2011; 56(2):146-153.
23. Shin JA, Lee EJ, Seo SM, Kim HS, Kang JL, Park EM. Nanosized titanium dioxide enhanced inflammatory responses in the septic brain of mouse. *Neuroscience.* 2010;165(2):445-454.
24. Jaeger A, Weissa DG, Jonas L, Kriehuber R. Oxidative stress- induced cytotoxic and genotoxic effects of nano-sized titanium dioxide particles in human HaCaT keratinocytes. *Toxicology.* 2012;296(1-3):27-36.
25. Titane (dioxyde de), en Ti. Aide-mémoire technique « Les valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France ». Paris, INRS, 2012, ED 984 ;
26. NIOSH. Current intelligence bulletin 63. Occupational exposure to titanium dioxide. Cincinnati 2011.
27. Warheit, D.B., Brown, S.C., and Donner, E.M., Chemours Company, Wilmington, DE; DuPont Haskell Global Centers for Health and Environmental Sciences, Newark, DE. Acute and subchronic oral toxicity studies in rats with nanoscale and pigment grade titanium dioxide particles 2015.
28. Armand Lucie, Biola-Clier Mathilde, Bobyk Laure , Collin-Faure Véronique, Diemer Hélène, Strub Jean-Marc, Cianferani Sarah, Van Dorsselaer Alain, Herlin-Boime Nathalie, Rabilloud Thierry and Carriere Marie. Molecular responses of alveolar epithelial A549 cells to chronic exposure to titanium dioxide nanoparticles: a proteomic view 2015.
29. Magdalena Czajka, Krzysztof Sawicki, Katarzyna Sikorska, Sylwia Popek,. Toxicity of titanium dioxide nanoparticles in central nervous system 2015.
30. Lucie Armand, Adeline Tarantini, David Beal, Mathilde Biola-Clier, Laure Bobyk, Se- phanie Sorieul, Karin Pernet-Gallay, Caroline Desvergne, Iseult Lynch, Nathalie Herlin-Boime, Marie Carriere. Long-term exposure of A549 cells to titanium dioxide nanoparticles induces DNA damage and sensitizes cells towards genotoxic agents 2016.
31. Marie Dorier, David Béal, Caroline Marie-Desvergne, Muriel Dubosson, Frédérick Barreau, Eric Houdeau, Nathalie Herlin-Boime & Marie Carriere. Continuous in vitro exposure of

intestinal epithelial cells to E171 food additive causes oxidative stress, inducing oxidation of DNA bases but no endoplasmic reticulum stress 2017.

32. Birgit J. Teubl, Christa Schimpel, Gerd Leitinger, Bettina Bauer, Eleonore Fröhlich, Andreas Zimmer, Eva Roblegg. Interactions between nano-TiO₂ and the oral cavity: Impact of nanomaterial surface hydrophilicity/hydrophobicity 2015.
33. Debabrat Sabat, Abhinandan Patnaik, Basanti Ekka, Priyabrat Dash, Monalisa Mishra. Investigation of titania nanoparticles on behaviour and mechanosensory organ of *Drosophila melanogaster* 2016.
34. Yang Bo, Chengyu Jin, Yumin Liu, Wenjuan Yu, and Hongzhang Kang. Metabolomic analysis on the toxicological effects of TiO₂ nanoparticles in mouse fibroblast cells: from the perspective of perturbations in amino acid metabolism 2014.
35. Dragana Dekanski, Biljana Spremo-Potparević, Vladan Bajić, Lada Živković, Dijana Topalović, Dušan N. Sredojević, Vesna Lazić, Jovan M. Nedeljković. Acute toxicity study in mice of orally administrated TiO₂ nanoparticles functionalized with caffeic acid 2018.
36. Muhammad Shakeel & Farhat Jabeen & Samina Shabbir & Muhammad Saleem Asghar & Muhammad Saleem Khan & Abdul Shakoor Chaudhry. Toxicity of Nano-Titanium Dioxide (TiO₂-NP) Through Various Routes of Exposure: a Review 2015.
37. Julia Schoelermann, Anne Burtey, Zouhir Ekeland Allouni, Hans-Hermann Gerdes, and Mihaela Roxana Cimpan. Contact-dependent transfer of TiO₂ nanoparticles between mammalian cells 2015.
38. Fashui hong Yingjun Zhou Xiaoyang Zhao lei sheng ling Wang. Maternal exposure to nanosized titanium dioxide suppresses embryonic development in mice 2017.
39. Magdiel I. Setyawati, Chor Yong Tay, and David T. Leong. Mechanistic Investigation of the Biological Effects of SiO₂, TiO₂, and ZnO Nanoparticles on Intestinal Cells 2015.
40. Boris Jovanovic, Vladimir J. Cvetkovic , Tatjana Lj. Mitrovic. Effects of human food grade titanium dioxide nanoparticle dietary exposure on *Drosophila melanogaster* survival, fecundity, pupation and expression of antioxidant genes 2015.
41. Fashui Hong, Yajing Wang, Yingjun Zhou, Qi Zhang, Yushuang Ge, Ming Chen, Jie Hong, and Ling Wang. Exposure to TiO₂ Nanoparticles Induces Immunological Dysfunction in Mouse Testis 2015.
42. Ashraf M. Morgan, Marwa A. Ibrahim, Peter A. Noshay. Reproductive toxicity provoked by titanium dioxide nanoparticles and the ameliorative role of tiron in adult male rats 2017.
43. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food), 2016. Scientific Opinion on the re-evaluation of titanium dioxide (E 171) as a food additive. *EFSA Journal* 2016;14(9):4545, 83 pp. doi:10.2903/j.efsa.2016.4545.
44. Les nanomatériaux dans l'alimentation. Quelles fonctions et applications ? Quels risques ? *Up' Magazine* novembre 2015.
45. Saldmann F, *Votre santé sans risque*. 2017.

46. <https://www.unicef.fr/article/nouveau-rapport-un-enfant-de-moins-de-5-ans-sur-trois-souffre-de-malnutrition>.
47. Influence of soil type on TiO₂ nanoparticle fate in an agro-ecosystem C. Larue, C. Baratange, D. Vantelon, H. Khodja, S. Surblé, A. Elger, M. Carrière, *Science of the Total Environment* 630, 609 (2018).
48. Environmental hazard of selected TiO₂ nanomaterials under consideration of relevant exposure scenarios, Umwelt bundesamt, October 2014.
49. Avis de l'Anses Saisine n° 2019-SA-0036.
50. <https://www.legifrance.fr>.

Collège des Sciences de la Santé

UFR des Sciences Odontologiques

Serment

En présence de mes Maîtres et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de l'art dentaire.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un honoraire au-dessus de mon travail. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés. Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Mes connaissances et mon état ne serviront ni à diffuser des propos non avérés, ni à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des conditions de croyance, de nation et de race viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je promets et je jure de conformer strictement ma conduite professionnelle aux principes et aux règles prescrites par le code de déontologie.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honorée à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puisse-je avoir un sort contraire.



Vu, Le Président du Jury,

Date, Signature :

Vu, la Directrice de l'UFR des Sciences Odontologiques,

Date, Signature :

Vu, le Président de l'Université de Bordeaux,

Date, Signature :

Titre : Effets indésirables des nanoparticules de dioxyde de titane sur l'Homme : revue systématique de la littérature.

Résumé :

La nanoparticule de dioxyde de titane est utilisée comme colorant. Présente dans une multitude de produits alimentaires, elle est aussi retrouvée dans les deux tiers des dentifrices.

L'objectif de cette thèse était d'étudier le potentiel effet néfaste de la nanoparticule de dioxyde de titane, à travers une revue systématique de la littérature scientifique récente.

Les mots clés indexés dans le MeSH « titane », « nanoparticule » et « toxicité » ont été appliqués sur la base de données Pubmed.

Sur 90 références, 17 ont été retenues : Ces différentes études ont démontré d'importants dommages oxydatifs chez les consommateurs et leurs descendances. Des affections sur le foie, les reins, le cœur, le cerveau, sur le développement et de nombreux autres systèmes ont été notifiés.

D'avantages de recherches cliniques sont nécessaires pour comprendre les mécanismes sous-jacents, la relation dose-effet, la durée d'exposition, l'exposition de plusieurs générations mais il s'agit aussi de ne pas sous-estimer l'effet synergique des nanoparticules.

Mots clés :

titane, nanoparticule, toxicité

Title : Undesirable effects of titanium dioxide nanoparticles on humans: systematic review of the literature.

Abstract :

Titanium dioxide nanoparticles are used as a food colorant in a multitude of food products, and are found in two-thirds of toothpastes.

The objective of this study was to investigate on the potential deleterious effects of titanium dioxide nanoparticles, through a systematic review of recent scientific literature.

Keywords indexed in the MeSH « titanium », « nanoparticle » and "toxicity" were applied to the Pubmed databases.

On 90 references, 17 have been selected: These different studies have demonstrated significant oxidative damages in consumers and offspring. Liver, kidney, heart, brain, development and many other systems have been reported.

More clinical research are needed to understand the underlying mechanisms, the dose-response relationship, the duration of exposure, the exposure of several generations but it is also important to don't underestimate the synergistic effect off nanoparticles

Keywords :

titanium, nanoparticle, toxicity