

# Dioxyde de titane

Fiche toxicologique n°291

## Généralités

Edition \_\_\_\_\_ 2013

**Formule :**

TiO<sub>2</sub>

## Substance(s)

Nom	Détails	
Anatase	Numéro CAS	<b>1317-70-0</b>
	Numéro CE	<b>215-280-1</b>
	Synonymes	<b>octahédrite</b>
Brookite	Numéro CAS	<b>12188-41-9</b>
	Numéro CE	
	Synonymes	
Rutile	Numéro CAS	<b>1317-80-2</b>
	Numéro CE	<b>215-282-2</b>
	Synonymes	<b>.béta.-rutile, sagénite</b>
Dioxyde de titane	Numéro CAS	<b>13463-67-7</b>
	Numéro CE	<b>236-675-5</b>
	Synonymes	

## Etiquette

**DIOXYDE DE TITANE**

-

- Cette substance doit être étiquetée conformément au règlement (CE) n° 1272/2008 dit "règlement CLP".

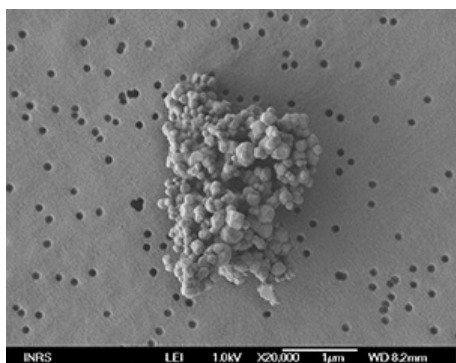
Il existe de multiples variétés de dioxyde de titane qui diffèrent notamment en fonction de leurs formes cristallines et de leurs granulométries.

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.

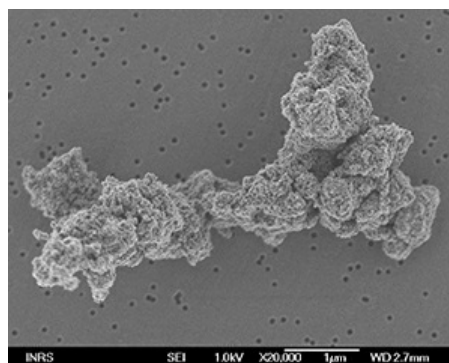
Concernant la granulométrie des formes commerciales du dioxyde de titane, deux principaux grades peuvent être distingués :

- « 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 m<sup>2</sup>/g (soit une surface spécifique volumique équivalente d'environ 20-60 m<sup>2</sup>/cm<sup>3</sup>) [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 m<sup>2</sup>/g (soit une surface spécifique volumique équivalente d'environ 40-1 200 m<sup>2</sup>/cm<sup>3</sup>).

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 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)<sub>2</sub>) 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.**

## 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 teintures 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'architecture, 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	<b>1317-80-2</b>
	Etat Physique	<b>Solide</b>
	Masse molaire	<b>79,9</b>
	Point de fusion	<b>1 830 - 1 855 °C (avec décomposition à 1 860 °C)</b>
	Point d'ébullition	<b>à partir de 2 500 °C</b>
	Densité	<b>4,13 - 4,24</b>
Anatase	N° CAS	<b>1317-70-0</b>
	Etat Physique	<b>Solide</b>
	Masse molaire	<b>79,9</b>
	Point de fusion	<b>Se transforme en rutile à partir de 915 °C</b>
	Point d'ébullition	<b>à partir de 2 5 00 °C</b>
	Densité	<b>3,8 - 3,9</b>
Brookite	N° CAS	<b>12188-41-9</b>
	Etat Physique	<b>Solide</b>
	Masse molaire	<b>79,9</b>
	Point de fusion	<b>Se transforme en rutile à partir de 750 °C</b>
	Point d'ébullition	<b>à partir de 2 5 00 °C</b>
	Densité	<b>4,13</b>

## 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.

## Réceptacles 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 m<sup>3</sup> ;

- fût métallique ;
- silo mobile sur remorque de poids lourds pour des volumes dépassant 20 m<sup>3</sup>.

## Valeurs Limites d'Exposition Professionnelle

[3, 18, 20, 21]

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/m<sup>3</sup> en Ti (8 h/jour ; 40 h/semaine) dans l'air des locaux de travail.

Par ailleurs, il existe des valeurs réglementaires **contraignantes** adoptées en 1984 pour les poussières réputées « sans effet spécifique » (poussières de solubilité négligeable, qui n'induisent aucune toxicité systémique sérieuse et n'ont pour seul effet, à doses suffisantes, que celui de surcharge pulmonaire) : les concentrations moyennes en poussières inhalables et alvéolaires de l'atmosphère inhalée par une personne, évaluées sur une période de 8 heures, ne doivent pas dépasser respectivement 10 et 5 mg/m<sup>3</sup>.

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/m<sup>3</sup> pour le « dioxyde de titane fin » (fraction alvéolaire, particules primaires de diamètre > 100 nm). VME : 0,3 mg/m<sup>3</sup> 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.*

## Méthodes de détection et de détermination dans l'air

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...) [74 à 77] ;
- Mise en solution du dioxyde de titane [80] ou protocole de minéralisation spécifique [81] ;
- Analyse par spectrométrie d'absorption atomique (SAA) ou spectrométrie d'émission à plasma (ICP, ICP-AES, ICP-MS) [74, 82, 83].

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 [84].

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 [78, 79] 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 voie inhalatoire, l'accumulation se fait principalement au niveau 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) circulatoire.***

***Aucune information relative au métabolisme de ces particules n'est disponible. Sous forme nanométrique, elles sont majoritairement excrétées via les urines, après administration intraveineuse.***

## Chez l'animal

Absorption

***Absorption broncho-pulmonaire***

La rétention pulmonaire des particules nanométriques (20 nm, anatase) est plus importante que celle des particules fines (250 nm, anatase) : la demi-vie de rétention est estimée à 501 jours pour les nanoparticules et à 174 jours pour les particules fines [26].

Après inhalation, le dioxyde de titane s'accumule dans l'appareil respiratoire, différemment selon la taille des particules ; sous sa forme nanométrique, il est retrouvé au niveau des ganglions lymphatiques et en très faible quantité dans le foie. Après instillation nasale, les nanoparticules de dioxyde de titane peuvent subir une translocation neuronale et être retrouvées dans certaines régions du cerveau.

#### Absorption cutanée

L'absorption percutanée du dioxyde de titane a été étudiée chez des mini-porcs, exposés 4 fois par jour, 5 jours par semaine pendant 22 jours, au niveau du cou, du dos et du ventre, à trois formulations différentes de crèmes solaires [22]. Le TiO<sub>2</sub> se présentait sous la forme de nanoparticules non enrobées (30-50 nm, 85 % anatase - 15 % rutile, surface spécifique 51 m<sup>2</sup>/g), de nanoparticules enrobées (copolymère d'hydroxyde d'aluminium et de diméthicone, diamètre 20-30 nm, longueur 50-150 nm, rutile) et de particules microniques non enrobées (300-500 nm). Après 22 jours d'application, les concentrations en dioxyde de titane mesurées dans les ganglions lymphatiques ne sont augmentées de façon significative, par rapport au groupe témoin, qu'au niveau des aires inguinales, dans le cas des expositions aux nanoparticules non enrobées et aux particules microniques ; la majorité du dioxyde de titane est retrouvée dans l'épiderme. La très faible quantité de particules mise en évidence dans le derme pourrait être le résultat d'une contamination par des restes d'épiderme, lors de la préparation des échantillons de peau. Toutefois, la présence de dioxyde de titane dans les ganglions inguinaux, obtenue sur peau saine, ne permet pas de conclure quant à une absence totale d'absorption percutanée des particules de dioxyde de titane.

Une étude plus ancienne montre la présence de nanoparticules de TiO<sub>2</sub> en grande quantité uniquement au niveau de l'épiderme de porc, après 48 heures d'exposition sous pansement occlusif [23]. Par ailleurs, des études *in vitro* et *in vivo*, réalisées dans le cadre d'un projet européen [24], n'ont mis en évidence aucune pénétration percutanée des nanoparticules de TiO<sub>2</sub> 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) appliquées 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.

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

#### Absorption gastro-intestinale

Une étude récente met en évidence le faible taux d'absorption gastro-intestinale, les nanoparticules de TiO<sub>2</sub>, localisées au niveau de la muqueuse de l'estomac et de l'intestin grêle de rat, ne passant pas dans la circulation systémique [25]. 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.

Aucune information n'est disponible concernant la forme micrométrique.

### Distribution

Par voie orale [27, 28], 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, à la suite d'une translocation circulatoire.

Après une exposition par inhalation, les particules de TiO<sub>2</sub> sont retrouvées au niveau des poumons et des ganglions lymphatiques [29]. 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 %) [26, 30 à 32]. Une quantité très faible est retrouvée dans le foie de souris, suite à l'inhalation de 40 mg/m<sup>3</sup> de TiO<sub>2</sub> (agglomérats entre 10 et 100 nm, surface spécifique 107 m<sup>2</sup>/g, forme rutile, présence d'impuretés - Zr, Si, Al - et enrobées de polyalcools) pendant 10 jours, 1 heure par jour [33].

Après instillation nasale, une translocation neuronale est suspectée d'être à l'origine de l'accumulation de nanoparticules de TiO<sub>2</sub> dans certaines parties du cerveau [34]. Une accumulation de nanoparticules de TiO<sub>2</sub> 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 [34, 35].

Après l'administration par voie intraveineuse de nanoparticules de TiO<sub>2</sub> 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 [36, 37]. Après exposition à des doses plus élevées (56 et 560 mg/kg de TiO<sub>2</sub>), 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 [38].

À la suite d'une injection sous-cutanée de nanoparticules de TiO<sub>2</sub>, 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 [38].

### Métabolisme

Aucune information n'est disponible.

### Élimination

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 [26, 30].

L'administration par voie intraveineuse met en évidence une excrétion rénale majeure pour les particules nanométriques : le 1<sup>er</sup> jour après l'injection, 16 % de la dose est retrouvée dans les urines contre 1 % dans les fèces [37].

Aucune information quantitative n'est disponible pour la forme micrométrique.

### Chez l'homme

Après l'application de deux écrans solaires (TiO<sub>2</sub>, TiO<sub>2</sub> + ZnO, non caractérisés) et de nanoparticules de TiO<sub>2</sub> (20 nm, forme rutile, enrobées), pendant 2 heures sur de la peau non lésée de volontaires, les formulations ne dépassent pas le *stratum corneum*. Aucune trace de TiO<sub>2</sub> n'est retrouvée dans les couches inférieures, même après une application de 48 heures sous pansement occlusif [39].

Les concentrations sanguines en dioxyde de titane (anatase) ont été mesurées chez 6 hommes âgés de 24 à 66 ans, après ingestion de capsules ou de poudre de TiO<sub>2</sub>. Les mesures réalisées ont mis en évidence une absorption par le tractus gastro-intestinal dépendante de la taille des particules, les plus petites (0,16 µm) étant absorbées plus facilement que les plus grosses (0,38 µm). 4 et 12 heures après l'ingestion de 23 ou 46 mg de TiO<sub>2</sub>, les concentrations sanguines atteignent 50 µg/L ou 100 µg/L, respectivement [87].

## 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.**

**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 TiO<sub>2</sub> 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.**

### Exposition pulmonaire

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 [31, 32, 40 à 47].
- Après 72 heures, aucun signe d'inflammation n'est rapporté chez des souris exposées à des particules fines de TiO<sub>2</sub> (diamètre moyen 250 nm) [48].
- Atteinte des tissus avec augmentation de la perméabilité de l'épithélium pulmonaire et cytotoxicité (augmentation du taux de LDH dans le liquide broncho-alvéolaire) [32, 40, 41], 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 [41, 47].
- 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) [49] 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 [42].

De nombreux auteurs ont donc montré que les particules ultra-fines de TiO<sub>2</sub> (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 [31, 32, 40 à 42].

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 [43]. 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 [32].

### Exposition par voie orale

Des souris, exposées par gavage à 5 000 mg/kg de TiO<sub>2</sub> de taille variée (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) [27, 28].

Une DL50 supérieure à 5 000 mg/kg a été déterminée chez des rats femelles exposés à différentes doses de nano-TiO<sub>2</sub> (taille moyenne en solution 140 nm, mélange rutile/anatase 79/21 %, surface spécifique 38,5 m<sup>2</sup>/g, enrobées d'alumine et de silice amorphe) [47].

### Exposition par voie cutanée

Aucune information n'est disponible à ce jour, quelle que soit la taille des particules de dioxyde de titane.

### Irritation, sensibilisation

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 TiO<sub>2</sub> (taille moyenne en solution 140 nm, rutile/anatase 79/21 %, surface spécifique 38,5 m<sup>2</sup>/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 [47]. De même, l'application de 100 µg/ml de TiO<sub>2</sub> (particules primaires entre 30 et 50 nm) ne provoque ni œdème, ni irritation, après 24 ou 72 heures d'exposition [50].

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 [22].

Au niveau oculaire, une légère rougeur de la conjonctive est observée, chez le rat, après l'instillation des particules ultrafines de TiO<sub>2</sub> ; elle est réversible au bout de 48 heures [47].

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 [47, 50].

## Toxicité subchronique, chronique

**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.**

**Par voie orale, le foie, les reins et le cœur sont légèrement atteints suite à une exposition à des nanoparticules. Aucune information n'est disponible pour la forme micrométrique.**

À la suite d'une exposition répétée par inhalation à des particules de dioxyde de titane de tailles variées, différents types d'effets sont rapportés (tableau 2) : inflammatoire (surcharge pulmonaire, augmentation du nombre de macrophages ou de neutrophiles), cytotoxique (augmentation des niveaux en LDH et en protéines totales dans le liquide broncho-alvéolaire), prolifératif (au niveau pulmonaire, prolifération du tissu épithélial, accumulation interstitielle des particules et fibrose des septums inter-alvéolaires), en association avec des altérations histopathologiques (macrophages contenant des particules dans la lumière du conduit alvéolaire, hypertrophie alvéolaire, hyperplasie des cellules épithéliales de type II autour des macrophages) [30].

Les données issues des études et rapportées dans le tableau 2, nous ont permis de déduire des doses sans effet (DSE).

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 [30]. Les nanoparticules de TiO<sub>2</sub> de forme anatase génèrent spontanément des espèces réactives de l'oxygène, contrairement à la forme rutile, contribuant à accroître la toxicité du TiO<sub>2</sub> sous sa forme anatase [52]. Lorsque le niveau de production d'espèces réactives de l'oxygène dépasse les capacités de défenses anti-oxydantes des cellules, les manifestations cytotoxiques apparaissent.

Par voie orale, des rats jeunes et adultes ont été exposés à 0-10-50 ou 200 mg/kg de TiO<sub>2</sub> nanométrique (diamètre moyen : 75 +/- 15 nm) pendant 30 jours, administré par sonde gastrique [25]. Les jeunes rats paraissent plus sensibles que les adultes : le foie (œdème associé à un gonflement des cellules périlobulaires, vacuolisation et dégénérescence hydropique, modification de certains paramètres biochimiques) et le cœur (diminution de l'activité d'enzymes cardiaques) sont les organes cibles à 50 et 200 mg/kg/j. Chez les rats adultes, seules de légères atteintes du foie (infiltration de cellules inflammatoires et diminution de la bilirubine totale sérique) et des reins (augmentation de l'azote uréique) sont rapportées à 50 et 200 mg/kg/j.

Aucune information n'est disponible concernant la toxicité par voie orale et exposition répétée à des particules micrométriques.

Réf	Caractéristiques des particules dans l'aérosol	Espèce, durée d'exposition	Effets observés
51	TiO <sub>2</sub> fin Rutile MMAD* : 1,4 µm	Rat, souris, hamster, inhalation 13 semaines 10, 50 et 250 mg/m <sup>3</sup>	Diminution de la clairance pulmonaire pour la plus forte dose. Réponse inflammatoire marquée chez les 3 espèces mais plus sévère et persistante chez le rat. Lésions fibroprolifératives et métaplasie de l'épithélium alvéolaire chez le rat. Cytotoxicité. <b>Dose sans effet : 10 mg/m<sup>3</sup></b>
44	6 formulations de TiO <sub>2</sub> (rutile) MMAD : 1,3 à 1,8 µm Taille particules : 300 à 440 nm % Al : 1 à 7 % % silice : 3 à 11 %	Rat, inhalation 4 semaines (post exposition 1 an) 1 000 mg/m <sup>3</sup>	Accumulation de macrophages alvéolaires contenant des particules et hyperplasie des alvéoles, dépôt de collagène
29	TiO <sub>2</sub> ultra-fin Anatase/rutile 80/20 MMAD : 1,29 à 1,45 µm particules primaires 21 nm	Rat, souris, hamster, inhalation 13 semaines 0,5 - 2 et 10 mg/m <sup>3</sup>	Inflammation pulmonaire chez la souris et le rat. Rat : augmentation du nombre de neutrophiles, prolifération progressive de l'épithélium, cytotoxicité, dès 2 mg/m <sup>3</sup> . <b>DSE rat : 0,5 mg/m<sup>3</sup></b> Souris/hamsters : stimulation des neutrophiles et des macrophages, prolifération des cellules pulmonaires, à 10 mg/m <sup>3</sup> . <b>DSE souris/hamster : 2 mg/m<sup>3</sup></b>
46	TiO <sub>2</sub> ultra-fin Anatase 19 +/- 6 nm (particules primaires 5 nm, 316 m <sup>2</sup> /g)	Rat, instillation intra- trachéale, 1 fois/semaine, 5 semaines 0,2 et 1 mg/kg	1 mg/kg : inflammation pulmonaire (infiltration de macrophages alvéolaires chargés en TiO <sub>2</sub> et de neutrophiles) et épaississement de la paroi alvéolaire. <b>DSE : 0,2 mg/kg</b>

Tableau 2 : Effets rapportés suite à une exposition subchronique à différentes formes de dioxyde de titane [30]

(\*) Mass Median Aerodynamic Diameter ou Diamètre Aéro-dynamique Médian en Masse

## Effets génotoxiques

[19, 53]

**Les données disponibles concernant les effets génotoxiques induits par les particules de TiO<sub>2</sub> 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...).**

*In vitro*, la majorité des tests recensés donne des résultats négatifs. Quelques études mettent en évidence des dommages à l'ADN, *via* la génération d'espèces réactives de l'oxygène [19]. Les nanoparticules de TiO<sub>2</sub> (sous forme rutile : 62 x 10 nm, 177 m<sup>2</sup>/g ou anatase : 14 nm, 149 m<sup>2</sup>/g) possèdent une capacité intrinsèque de génération de radicaux libres supérieure à celle des particules micrométriques (anatase 160 nm, rutile 530 nm) ; la forme anatase est à l'origine des niveaux les plus élevés en radicaux libres [54]. Toutefois, les dommages à l'ADN engendrés par les nanoparticules de forme anatase et les microparticules, évalués par un test des comètes, sont similaires après 24 heures. Dans cette même étude, aucun micronoyau n'a été observé sur des cellules embryonnaires de hamster (SHE cells), quelle que soit la forme cristalline ou la taille de particules testées.

*In vivo*, une augmentation du nombre de mutations géniques est observée au niveau des cellules épithéliales pulmonaires (anatase, 180 nm). Un accroissement de la fréquence des micronoyaux est aussi mis en évidence dans la moelle osseuse et les lymphocytes [19], ainsi qu'au niveau de cellules épithéliales bronchiques humaines (nanoparticules de TiO<sub>2</sub> sous forme anatase) [55]. Des dommages à l'ADN (test des comètes, gavage) sont observés au niveau de la moelle osseuse de souris, exposées pendant 7 jours à 40-200 et 1 000 mg/kg à des particules fines de TiO<sub>2</sub> (anatase, 160 nm) ; l'exposition aux mêmes concentrations de TiO<sub>2</sub> sous forme de nanoparticules de 33 nm conduit à l'apparition de dommages à l'ADN au niveau de la moelle osseuse et du foie. En parallèle, des signes de prolifération cellulaire (augmentation de l'indice mitotique et du nombre de cellules multi-nucléées) et d'apoptose sont rapportés au niveau du pré-estomac, du colon et/ou des testicules [56]. L'exposition de rats, une fois par semaine pendant 5 semaines, à 0,2 et 1 mg/kg de nanoparticules de TiO<sub>2</sub> (anatase, 5 nm, 316 m<sup>2</sup>/g) n'occasionne aucun dommage à l'ADN, au niveau des cellules épithéliales pulmonaires [46].

## 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 voie orale (taille des particules non précisée), aucun effet cancérigène n'a été observé chez le rat ou la souris.

Par inhalation, des rats ont été exposés à 0-10-50 et 250 mg/m 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 [57, 59]. L'incidence des tumeurs pulmonaires bénignes est augmentée pour les deux sexes, à la plus forte dose. Des carcinomes malpighiens, identifiés comme tels à la fin de l'étude, ont été réévalués en kystes kératinisants bénins en 2006.

Des rats femelles ont été exposés à différentes doses successives de TiO<sub>2</sub> nanométrique (P25 anatase/rutile 80/20, particules primaires 15-40 nm, MMAD 0,8 µm), 18 heures par jour, 5 jours par semaine, pendant 24 mois : 7,2 mg/m<sup>3</sup> pendant 4 mois, 14,8 mg/m<sup>3</sup> pendant 4 mois, 9,4 mg/m<sup>3</sup> pendant 15 mois, puis air sain pendant 6 mois [60]. Après 30 mois, 32 % des animaux présentaient des tumeurs pulmonaires (24 tumeurs bénignes, 3 carcinomes malpighiens et 13 adénocarcinomes) contre 1 adénocarcinome observé parmi les 217 témoins. L'incidence des tumeurs pulmonaires maligne et bénigne est augmentée chez le rat femelle. Chez la souris, aucun effet significatif n'a été mis en évidence.

Pott et Roller [61] ont administré à des rats femelles, par instillations intratrachéales répétées, 3 types de TiO<sub>2</sub>, sur une période de 30 mois. Le détail des particules instillées est présenté dans le tableau 3.

Une augmentation significative du nombre de tumeurs<sup>(2)</sup> bénignes et malignes a été observée suite à l'exposition aux deux échantillons hydrophiles.

À la suite d'instillations intratrachéales de dioxyde de titane réalisées chez le hamster (exposé à 3 mg de TiO<sub>2</sub>, 97 % < 5 µm et 51 % < 0,5 µm, une fois par semaine, pendant 15 semaines) et la souris (exposée à une injection unique de 0,5 mg de TiO<sub>2</sub>, de taille non spécifiée), aucun effet n'est rapporté [19].

De son côté, le NIOSH a conclu en 2011, sur la base de données expérimentales, que le « dioxyde de titane ultrafin » est potentiellement cancérigène, cet effet ne semblant pas lié au produit ou à une action directe, mais associé à un mécanisme génotoxique secondaire couplé à une inflammation persistante. Les données sont considérées comme insuffisantes concernant le dioxyde de titane fin.

<sup>(2)</sup>Type de tumeurs diagnostiquées, bénigne : adénome, épithéliome /maligne : adénocarcinome, carcinome malpighien.

	P25 (ultra-fin)	P805 (ultra-fin)	AL 23-203-3 (fin)
Taille particules	0,025 µm	0,021 µm	0,2 µm
Propriété	hydrophile	hydrophobe (enrobé)	hydrophile
Forme cristalline	80/20 anatase/rutile	-	anatase
Surface spécifique	52 m <sup>2</sup> /g	32,5 m <sup>2</sup> /g	9,9 m <sup>2</sup> /g
Doses instillées (mg)	5 X 3 ; 5 X 6 ; 10 X 6	15 X 0,5 ; 30 X 0,5	10 X 6 ; 20 X 6
Mortalité (26 semaines après la 1 <sup>re</sup> instillation)	6 ; 2 ; 2 / 48	13 / 24 ; 33 / 48	4 ; 4 / 48
Tumeurs pulmonaires bénignes (%)	21,4 ; 17,4 ; 23,9	0 ; 6,7	15,9 ; 38,6
Tumeurs pulmonaires malignes (%)	31 ; 50 ; 45,7	0 ; 0	13,6 ; 25

Tableau 3 : Détails des particules instillées à des rats femelles, de manière répétée sur 30 mois, de la mortalité et des pourcentages de tumeurs pulmonaires, observés chez les animaux exposés [61].

## 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). Les mêmes effets sont observés suite à une exposition par voie orale. Des tests neurocomportementaux, réalisés à la suite d'une exposition de souris par inhalation à des nanoparticules, montrent une modification du déplacement des nouveau-nés et de leur réaction face à un stimulus auditif. Par ailleurs, une légère baisse de la viabilité des nouveau-nés est aussi rapportée. L'administration intraveineuse est quant à elle responsable d'une toxicité maternelle et fœtale. Aucune information n'est disponible concernant les particules micrométriques.**



## Fertilité

À la suite d'une exposition par la nourriture à 1 ou 2 % de TiO<sub>2</sub> pendant 65 jours (aucune précision sur les caractéristiques physico-chimiques n'est disponible), les rats mâles présentent une diminution du poids corporel moyen. Au niveau testiculaire, différents effets sont rapportés, impactant la fertilité : diminution de la motilité et de la concentration spermatique, de la viabilité des spermatozoïdes, augmentation du taux sérique de testostérone et du nombre de spermatozoïdes anormaux [62].

## Développement

À la suite d'injections sous-cutanées répétées de nanoparticules de TiO<sub>2</sub> (57-70 nm, 20-25 m<sup>2</sup>/g, forme anatase) à des souris, des agrégats de dioxyde de titane sont observés au niveau du cerveau (bulbe olfactif et cortex) et des testicules. Les tubules séminifères présentent des altérations histologiques ; une diminution de la production de sperme est mise en évidence, ainsi qu'une baisse de la motilité des spermatozoïdes [63].

Après l'inhalation de 40 mg/m<sup>3</sup> de TiO<sub>2</sub> (agglomérats entre 10 et 100 nm, surface spécifique 107 m<sup>2</sup>/g, forme rutile, présence d'impuretés - Zr, Si, Al - et enrobées de polyalcools) par des souris entre le 8<sup>e</sup> et le 18<sup>e</sup> jour de gestation, des quantités très faibles de TiO<sub>2</sub> sont retrouvées dans le lait maternel et au niveau du foie des nouveau-nés [33]. Aucun effet sur les paramètres gestationnels n'est mis en évidence, excepté une légère diminution de la viabilité des nouveau-nés. Les tests neurocomportementaux réalisés montrent que les petits évitent la zone centrale d'un espace ouvert lors de leurs déplacements, et que leur réaction, face à un stimulus auditif, est modifiée (atténuation du réflexe de tressaillement chez les mâles et exacerbation chez les femelles).

L'administration intraveineuse de 0,8 mg de nanoparticules de TiO<sub>2</sub> à des souris (particules primaires de 35 nm, taille moyenne en suspension 217 nm, forme rutile), au 16<sup>e</sup> et 17<sup>e</sup> jour de gestation, entraîne chez les mères une diminution du poids corporel et de leur utérus, une diminution du poids des fœtus ainsi qu'une augmentation du nombre de résorptions fœtales [64].

Aucune information n'est disponible concernant les effets sur la reproduction des particules micrométriques.

## 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 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 [65].

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

## Toxicité chronique

Lors de l'examen histopathologique des poumons de salariés exposés au dioxyde de titane (prélèvements issus de biopsies ou d'autopsies), il a été observé des dépôts diffus de cristaux de dioxyde de titane associés à divers degrés de lésions inflammatoires et de fibrose interstitielle. Parfois, aucune réaction pathologique pulmonaire n'était constatée [19]. Les caractéristiques des expositions des travailleurs n'étant pas renseignées, il est impossible d'établir un lien de causalité entre les lésions constatées et l'exposition au dioxyde de titane.

Un cas de protéinose alvéolaire pulmonaire a également été rapporté chez un peintre en bâtiment de 43 ans, fortement exposé à des aérosols de peinture pendant 8 ans [66]. Il fumait 2 paquets de cigarettes par jour et avait par ailleurs occupé, au début de sa carrière, un poste de sableur pendant environ 1 an. L'examen histologique pulmonaire (biopsie) mettait en évidence la présence de nombreuses particules métalliques, principalement de titane et des lésions évocatrices de protéinose alvéolaire pulmonaire. Le lien de causalité entre l'exposition au dioxyde de titane, potentiellement présent dans certaines peintures, et cette pathologie est évoqué mais ne peut être affirmé, en raison notamment de l'absence de caractérisation des expositions.

Une étude de morbidité [67] réalisée au Nigéria dans une usine de production de peinture à base de dioxyde de titane a mis en évidence des symptômes respiratoires (douleur thoracique, toux, expectorations) chez plus de la moitié des 52 salariés exposés, des vertiges dans 40 % des cas et d'autres symptômes (faiblesse générale, troubles visuels, nausées, irritation cutanée) dans 10 à 27 % des cas. Les explorations fonctionnelles respiratoires mettaient en évidence un syndrome restrictif chez 42 % des sujets exposés. Il y avait une bonne corrélation entre les symptômes respiratoires et les altérations de la fonction pulmonaire. Il est cependant impossible de connaître la part des effets attribuable à l'exposition au dioxyde de titane en raison de l'existence de nombreuses co-expositions (coton, substances irritantes...).

Dans une étude américaine de morbi-mortalité réalisée chez 1 576 travailleurs exposés au dioxyde de titane pendant au moins un an entre 1935 et 1985 dans le secteur de la production [68], l'analyse des données de morbidité portant sur la période de 1956 à 1985 n'a pas mis en évidence d'augmentation statistiquement significative des pathologies respiratoires chroniques. L'analyse des radiographies pulmonaires chez 398 de ces travailleurs n'a retrouvé aucun cas de fibrose pulmonaire. Les quelques observations de nodules pulmonaires, d'épaississements et de plaques pleurales n'étaient pas significativement plus nombreuses dans la population exposée au dioxyde de titane que dans la population témoin. Le manque d'information sur les expositions ainsi que sur les registres de morbidité limite la portée de cette étude.

## 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.

Un cas d'adénocarcinome du poumon associé à une fibrose interstitielle pulmonaire a été rapporté chez un homme de 53 ans employé pendant 13 ans au conditionnement de dioxyde de titane [69]. Le lien entre le cancer et l'exposition au dioxyde de titane ne peut être formellement établi compte tenu notamment d'un tabagisme associé.

Les études de cohortes rétrospectives publiées ont toutes été réalisées dans le secteur de la production du dioxyde de titane pigmentaire [3, 19, 68, 70, 71]. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de la mortalité globale ni de la mortalité par cancer notamment d'origine pulmonaire chez les travailleurs exposés, à l'exception d'une étude qui rapporte une augmentation significative de la mortalité par cancer du poumon [71]. Toutefois, dans ce cas, le taux de mortalité par cancer du poumon n'augmente ni avec l'exposition cumulée, ni avec la durée dans l'emploi. D'après les auteurs de l'étude, ces résultats pourraient être expliqués par des coexpositions (amiante, autres substances cancérigènes, tabagisme) et par le fait que des référentiels de mortalité nationaux plutôt que locaux ont été utilisés pour l'analyse (le risque relatif aurait été plus faible si la mortalité avait été comparée aux valeurs des référentiels locaux). Il est à noter que dans l'ensemble des études de mortalité, en raison de la qualité inégale des données, il n'y a pas eu d'ajustement systématique du risque sur le tabagisme. Il est ainsi difficile de tirer des conclusions définitives de ces études.

Dans les études de type « cas-témoins », aucune corrélation n'a pu être établie entre l'exposition au dioxyde de titane et le risque de survenue de cancer du poumon [3, 19, 72, 73]. La faible puissance statistique des études ainsi que la méthode d'évaluation des expositions par questionnaire limitent la validité des conclusions. Par ailleurs, aucune information sur la granulométrie des poussières n'est fournie.

## Effets sur la reproduction

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

## Réglementation

Rappel : La réglementation citée est celle en vigueur à la date d'édition de cette fiche : 2<sup>e</sup> trimestre 2013

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.

### Douches

- Article R. 4228-8 du Code du travail et arrêté du 23 juillet 1947 modifié, fixant les conditions dans lesquelles les chefs d'établissements sont tenus de mettre les douches à la disposition du personnel effectuant des travaux insalubres ou salissants (régime général). En annexe de cet arrêté figurent les travaux de fabrication de l'aniline et autres amines aromatiques, ainsi que la préparation au moyen d'amines aromatiques de produits chimiques, matières colorantes, produits pharmaceutiques.

### 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.

### Classification et étiquetage

a) **substance** dioxyde de titane :

Le règlement CLP (règlement (CE) n° 1272/2008 modifié du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2008 (JOUE L 353 du 31 décembre 2008)) introduit dans l'Union européenne le système général harmonisé de classification et d'étiquetage ou SGH. Le dioxyde de titane n'est pas inscrit à l'annexe VI du règlement CLP et ne possède pas d'étiquetage officiel harmonisé au niveau de l'Union européenne.

b) **mélanges** (préparations) contenant dioxyde de titane :

- Règlement (Ce) n° 1272/2008 modifié

Les lots de mélanges classés, étiquetés et emballés selon la directive 1999/45/CE peuvent continuer à circuler sur le marché jusqu'au 1er juin 2017 sans réétiquetage ni réemballage conforme au CLP.

## Protection de la population

Article L. 1342-2, articles R. 5132-43 à R. 5132-73 et articles R. 1342-1 à 1342-12 du Code de la santé publique :

- détention dans des conditions déterminées (art. R 5132-66) ;
- étiquetage (cf. § Classif. & étiquetage) ;
- cession réglementée (art. R 5132-58 et 5132-59).

## 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 savoir si une installation est concernée, se référer à la nomenclature ICPE en vigueur ; le ministère chargé de l'environnement édite une brochure téléchargeable et mise à jour à chaque modification ([www.installationsclassees.developpement-durable.gouv.fr/La-nomenclature-des-installations.html](http://www.installationsclassees.developpement-durable.gouv.fr/La-nomenclature-des-installations.html)). Pour plus d'information, consulter le ministère ou 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 au 1er janvier 2011 ([www.developpement-durable.gouv.fr/-Transport-des-marchandises-.html](http://www.developpement-durable.gouv.fr/-Transport-des-marchandises-.html)). 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

- Stocker 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 [88].
- Ne pas rejeter à l'égout les eaux polluées par le dioxyde de titane.

## Au point de vue médical

- On évitera d'affecter à un poste comportant un risque d'exposition au dioxyde de titane des sujets présentant une pathologie respiratoire chronique. L'examen clinique à l'embauche peut être complété par la réalisation d'une radiographie de thorax standard et d'explorations fonctionnelles respiratoires qui serviront d'examen de référence.
- Lors des examens périodiques, on recherchera des signes locaux d'irritation du nez, de la gorge, des voies respiratoires et des yeux. 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 de l'importance de l'exposition. Les examens complémentaires d'embauchage pourront être répétés à intervalles réguliers.
- Lors d'accidents aigus, demander dans tous les cas l'avis d'un médecin ou du centre antipoison régional.

- En cas de projection oculaire, laver immédiatement et abondamment à l'eau tiède pendant 15 minutes. La survenue ou la persistance d'une rougeur, d'une douleur ou de troubles visuels après ce lavage impose un examen par un ophtalmologiste.
- En cas d'inhalation massive de poussières, retirer le sujet de la zone polluée après avoir pris toutes les précautions nécessaires pour les sauveteurs. Mettre en œuvre, s'il y a lieu, des manœuvres de réanimation. En cas de gêne respiratoire, faire transférer la victime à l'hôpital en ambulance médicalisée pour bilan clinique et éventuellement radiologique, surveillance et traitement symptomatique si nécessaire.

## 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. 5<sup>th</sup> 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. ( [www.cdc.gov/niosh/docs/2011-160/](http://www.cdc.gov/niosh/docs/2011-160/))
- 4 | The Merck index. An encyclopedia of chemicals, drugs and biological. 14<sup>th</sup> ed. Whitehouse Station : Merck and Co ; 2006.
- 5 | Titanium dioxide. In : HSDB. NLM, 2009 ( [toxnet.nlm.nih.gov/](http://toxnet.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 cancérogénèse. Saisine 2008 BCT0001. 2011 ( [ansm.sante.fr](http://ansm.sante.fr))
- 7 | Kirk-Othmer - Encyclopedia of Chemical Technology, 5<sup>th</sup> ed. Vol. 25. New- York, John Wiley and sons ; 2004 : 12-47.
- 8 | Titanium dioxide. Lewis RJ - Hawley's Condensed chemical dictionary, 14<sup>th</sup> ed. New York : John Wiley and Sons ; 2001 : 1104.
- 9 | Information de base sur le dioxyde de titane : réponses SST. Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail, 2007 ( [www.cchst.ca/oshanswers/chemicals/chem\\_profiles/](http://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. ( [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr))
- 12 | Titanium dioxide. SAX's dangerous properties of industrial materials. 11<sup>th</sup> ed. New-York : Wiley-Interscience ; 2005 : CD-ROM.
- 13 | Titanium dioxide. Fiche IPCS.IPCS 0338, 2002 ( [www.cdc.gov/niosh/ipcs/default.html](http://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 ( [www.reptox.csst.qc.ca](http://www.reptox.csst.qc.ca)).
- 16 | Titanium (IV) oxide. In : Gestis-databank on hazardous substances. BGIA, 2012. ( [www.dguv.de/ifa/gestis-database](http://www.dguv.de/ifa/gestis-database))
- 17 | Urben PG, Pitt MJ (Eds) - Bretherick's handbook of reactive chemicals hazards. 6<sup>th</sup> ed. Vol 1. Oxford : Butterworth-Heinemann ; 1999 : 1865, 2104 p.
- 18 | Ricaud M et coll. - Nanomatériaux : prévention des risques dans les laboratoires. Paris, INRS, 2012, ED 6115, 54 p. ( [www.inrs.fr](http://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](http://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, 2012, ED 984 ; 28 p. ( [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr))
- 21 | Titanium dioxide. Guide to occupational exposure values. Cincinnati, ACGIH ; 2012, 240 p.
- 22 | 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 TiO<sub>2</sub> particles. *Toxicol Sci*, 2010 ; 115 (1) : 156-166.
- 23 | Menzel et al. - Investigations of percutaneous uptake of ultrafine TiO<sub>2</sub> particles at the high energy ion nanoprobe LIPSION. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research* ; 2004, B 219-220 : 82-86.
- 24 | Nanoderm. Quality of skin as a barrier to ultra-fine particles. Final report. 2007 (project number : QLK4-CT-2002-02678). ( [uni-leipzig.de/~nano-derm/](http://uni-leipzig.de/~nano-derm/))
- 25 | 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*, 2012 (sous presse).
- 26 | 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.
- 27 | 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.
- 28 | Christensen FM, Johnston HJ, Stone V, Aitken RJ, et al. - Nano-TiO<sub>2</sub>. Feasibility and challenges for human health risk assessment based on open literature. *Nanotoxicology*, 2011 ; 5 (2) : 110-124.
- 29 | 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.
- 30 | Johnston HJ, Hutchison GR, Christensen FM, Peters S et al. - Identification of the mechanisms that drive the toxicity of TiO<sub>2</sub> particulates : the contribution of physicochemical characteristics. *Part Fibre Toxicol*, 2009 ; 6 : 33-60.
- 31 | 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.
- 32 | Sager TM, Kommineni C et Castranova V - Pulmonary response to intratracheal instillation of ultrafine versus fine titanium dioxide : role of particle surface area. *Part Fibre Toxicol*, 2008 ; 5 : 17.
- 33 | Hougaard 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.

- 34 | Wang J, Chen C, Liu Y, Jiao F et al. - Potential neurological lesion after nasal instillation of TiO<sub>2</sub> nanoparticles in the anatase and rutile crystal phases. *Toxicol Letters*, 2008 ; 183 : 72-80.
- 35 | Wang J, Liu Y, Jiao F, Lao F et al. - Time-dependent translocation and potential impairment on central nervous system by intranasally instilled TiO<sub>2</sub> nanoparticles. *Toxicol*, 2008a ; 254 : 82-90.
- 36 | 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.
- 37 | 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.
- 38 | 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.
- 39 | Filipe P, Silva JN, Silva R, Cirne de Castro JL et al. - Stratum corneum is an effective barrier to TiO<sub>2</sub> and ZnO nanoparticle percutaneous absorption. *Skin Pharmacol Physiol*, 2009 ; 22 : 266-275.
- 40 | 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.
- 41 | 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.
- 42 | 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.
- 43 | 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.
- 44 | Warheit DB, Brock WJ, Lee KP, Webb TR et Reed KL - Comparative pulmonary toxicity inhalation and instillation studies with different TiO<sub>2</sub> particle formulations : impact of surface treatment on particle toxicity. *Toxicol Sci*, 2005 ; 88 : 514-524.
- 45 | Kobayashi N, Naya M, Endoh S, Maru J, Yamamoto K et Nakanishi J - Comparative pulmonary toxicity study of nano-TiO<sub>2</sub> particles of different sizes and agglomerations in rats : different short- and long-term postinstillation results. *Toxicol*, 2009 ; 246(1-2) : 110-117.
- 46 | 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 intratrachéale instillation in rats. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2012 ; 62 : 1-6.
- 47 | Warheit DB, Webb TR, Reed KL, Frerichs S et Sayes CM - Pulmonary toxicity study in rats with three forms of ultrafine-TiO<sub>2</sub> particles. Differential responses related to surface properties. *Toxicology*, 2007 ; 230 (1) : 90104.
- 48 | Hubbard AK, Timblin CR, Shukla A, Rincón M et Mossman BT - Activation of NF-KB dependent gene expression by silica in lungs of luciferase reporter mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2002 ; 282 : L968-L975.
- 49 | 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.
- 50 | Park YH, Jeong SH, Yi SM, Choi BH et al. - Analysis for the potential of polystyrene and TiO<sub>2</sub> nanoparticles to induce skin irritation, phototoxicity and sensitization. *Toxicol in Vitro*, 2011 ; 25 : 1863-1869.
- 51 | 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.
- 52 | Jin C, Tang Y, Yang FG, Li XL, Xu S et al. - Cellular toxicity of TiO<sub>2</sub> nanoparticles in anatase and rutile crystal phase. *Biol Trace Elem Res*, 2011 ; 141 : 3-15.
- 53 | 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.
- 54 | Guichard Y, Schmidt J, Darne C, Gaté L et al. - Cytotoxicity and genotoxicity of nanosized and microsized titanium dioxide and iron oxide particles in Syrian Hamster Embryo cells. *Ann Occup Hyg*, 2012 ; 1-14.
- 55 | Falck GCM, Lindberg HK, Suhonen S, Vippola Met al. - Genotoxic effects of nanosized and fine TiO<sub>2</sub>. *Human Exp Toxicol*, 2009 ; 28 : 339-352.
- 56 | Sycheva LP, Zhurkov VS, Lurchenko WV, Daugel-Dauge NO et al. - Investigation of genotoxic and cytotoxic effects of micro- and nanosized titanium dioxide in six organs of mice in vivo. *Mutat Res*, 2011 ; 726 : 814.
- 57 | Lee KP, Trochimowicz HJ et Reinhardt CF - Transmigration of titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) particles in rats after inhalation exposure. *Exp Mol Pathol*, 1985a ; 42 : 331-343.
- 58 | Lee KP, Trochimowicz HJ et Reinhardt CF - Pulmonary response of rats exposed to titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) by inhalation for two years. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1985b ; 79 : 179-192.
- 59 | Lee KP, Henry NW III, Trochimowicz HJ et Reinhardt CF - Pulmonary response to impaired lung clearance in rats following excessive TiO<sub>2</sub> dust deposition. *Environ Res*, 1986 ; 41 : 144-167.
- 60 | 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.
- 61 | Pott F et Roller M - Carcinogenicity study with nineteen granular dusts in rats. *Eur J Oncol*, 2005 ; 10 : 249-281.
- 62 | Nabela I, El-Sharkawy S, Salah MH et Ehsan HA - Toxic impact of titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) in male albino rats with special reference to its effect on reproductive system. *J Am Sci*, 2010 ; 6(11) : 865-872.
- 63 | 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.
- 64 | Yamashita K, Yoshioka Y, Higashisaka K, Mimura K et al. - Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice. *Nat Nanotechnol*, 2011 ; 6(5) : 321-328.
- 65 | Titanium dioxide. Update 2001. In : Documentation of the threshold limit values and biological exposures indices. Cincinnati : ACGIH ; 2007 : CDROM.

- 66 | Keller CA, Frost A, Cagle PT, Abraham JL - Pulmonary alveolar proteinosis in a painter with elevated pulmonary concentration of titanium. *Chest*. 1995 ; 108(1) : 277-280.
- 67 | Oleru UG - Respiratory and nonrespiratory morbidity in a titanium oxide paint factory in Nigeria. *Am J Ind Med*. 1987 ; 12 : 173-180.
- 68 | Chen JL, Fayerweather WE - Epidemiologic study of workers exposed to titanium dioxide. *J Occup Med*. 1988 ; 30(12) : 937-42.
- 69 | Yamadori I, Ohsumi S, Taguchi K - Titanium dioxide deposition and adenocarcinoma of the lung. *Acta Pathol Jpn*. 1986 ; 36(5) : 783-790.
- 70 | Fryzek JP, Chadda B, Marano D, White K et al. - A cohort mortality study among titanium dioxide manufacturing workers in the United States. *J Occup Environ Med*. 2003 ; 45(4) : 400-409.
- 71 | 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.
- 72 | Boffetta P, Gaborieau V, Nadon L, Parent ME et al. - Exposure to titanium dioxide and risk of lung cancer in a population-based study from Montreal. *Scand J Work Environ Health*. 2001 ; 27(4) : 227-32.
- 73 | Ramanakumar AV, Parent ME, Latreille B, Siemietycki J - Risk of lung cancer following exposure to carbon black, titanium dioxide and talc : results from two case-control studies in Montreal. *Int J Cancer*. 2008 ; 122 : 1831-89.
- 74 | Métaux - Métalloïdes. Fiche 003. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2008 ( [www.inrs.fr/metropol/](http://www.inrs.fr/metropol/) ).
- 75 | 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.
- 76 | 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).
- 77 | 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).
- 78 | Échantillonnage des aérosols. Fiche H3. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2001 ( [www.inrs.fr/metropol/](http://www.inrs.fr/metropol/) ).
- 79 | Stratégie d'évaluation de l'exposition et comparaison aux valeurs limites. Fiche A1. In : MétroPol. Métrologie des polluants. INRS, 2005 ( [www.inrs.fr/metropol/](http://www.inrs.fr/metropol/) ).
- 80 | 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).
- 81 | 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.
- 82 | 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).
- 83 | 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).
- 84 | 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 nanomatériaux. Note documentaire ND 2355. Hyg. Sécur Trav. 2012 ; 226 : 41-55.
- 85 | Aerosol and Air Quality Research, 12:934-940, 2012.
- 86 | J Nanopart Res (2009) 11:121-131.
- 87 | 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).
- 88 | Cuves et réservoirs - Recommandations CNAMTS R 435 ; 2008.

## Auteurs

D. Jargot, B. La Rocca, S. Malard, S. Robert, P. Serre, A. Simonnard, avec les collaborations de M. Reynier, M. Ricaud et O. Witschger.

## Historique des révisions

Avril 2016	correction des légendes des 2 photographies
------------	---