

2021-2022

**Thèse**

pour le

**Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

**Le dioxyde de titane dans  
l'industrie pharmaceutique : Carte  
d'identité, état de la réglementation,  
études de toxicité et alternatives sans  
dioxyde de titane.**

**Edouard GARÇON**

Né le 14 avril 1994 à Paris (75) XIII<sup>ème</sup>

Sous la direction du Docteur Florence DELANGRE

Membres du jury

Pr. Frédéric LAGARCE | Président

Dr. Florence DELANGRE | Directrice

Pr. Denis SERAPHIN | Co-Directeur

Dr. Baptiste MORIN | Membre



Soutenue publiquement le :  
10 Décembre 2021

**FACULTÉ  
DE SANTÉ**  
UNIVERSITÉ D'ANGERS

# **LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS**

**Doyen de la Faculté** : Pr Nicolas Lerolle

**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie** : Pr Frédéric Lagarce

**Directeur du département de médecine** : Pr Cédric Annweiler

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BELLANGER William	Médecine Générale	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	Gynécologie-obstétrique	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine

COPIN Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLA Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
GUITTON Christophe	Médecine intensive-réanimation	Médecine
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Médecine Vasculaire	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie

LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine

ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Médecine d'urgence	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENARA Aurélien	Chirurgie viscérale et digestive	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BEGUE Cyril	Médecine générale	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	Physiologie Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BRIET Claire	Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques	Médecine
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie

CAPTAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
GUELFF Jessica	Médecine Générale	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HERIVIAUX Anaïs	Biotechnologie	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOUEUILLE Franck	Radiopharmacie	Pharmacie
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	Neurochirurgie	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie biologique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine

MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MIOT Charline	Immunologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
POIROUX Laurent	Sciences infirmières	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	Pédopsychiatrie ; addictologie	Médecine
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

# **AUTRES ENSEIGNANTS**

## **PRCE**

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

## **PAST**

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
DILÉ Nathalie	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	Officine	Pharmacie
SAVARY Dominique	Médecine d'urgence	Médecine

## **ATER**

Arrivée prévue nov 2021	Immunologie	Pharmacie
-------------------------	-------------	-----------

## **PLP**

CHIKH Yamina	Economie-gestion	Médecine
--------------	------------------	----------

## **AHU**

CORVAISIER Mathieu	Pharmacie Clinique	Pharmacie
IFRAH Amélie	Droit de la Santé	Pharmacie
LEBRETON Vincent	Pharmacotechnie	Pharmacie

## ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je soussigné Edouard GARCON,

Déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire cette thèse d'exercice.

Le 20 Novembre 2021



# REMERCIEMENTS

**Monsieur Frédéric LAGARCE,**

***Vice-Doyen de la faculté de santé d'Angers et directeur du département de pharmacie***

Merci d'avoir accepté de présider cette thèse aujourd'hui ainsi que vos conseils durant nos différents échanges lors de ma scolarité.

**Madame Florence DELANGRE,**

***Docteur en pharmacie de la faculté de Dijon, responsable des procédés chez les laboratoires Servier industrie***

Merci de m'avoir accompagné dans mon épanouissement professionnel dans le monde de l'industrie. Depuis mes débuts en tant que stagiaire en assurance qualité réglementaire, mais aussi lors de mon alternance chez les procédés industriels. J'ai pu évoluer et comprendre le milieu industriel de l'intérieur.

Un GRAND merci de m'avoir accompagné dans cette dernière partie universitaire en acceptant d'encadrer mon travail de synthèse.

**Monsieur Denis SERAPHIN,**

***Professeur de chimie organique au sein du Département Pharmacie de l'UFR Santé de l'Université d'Angers***

Merci pour votre soutien et le suivi de vos étudiants lors de leur départ de la faculté d'Angers. Merci d'avoir relu, recentré et corrigé mon travail.

**Monsieur Baptiste MORIN,**

***Docteur en pharmacie de la faculté d'Angers, Global Medical Communication Manager  
aux affaires médicale Daibète chez les laboratoires Servier Industries***

Merci d'avoir complété ce jury de soutenance de thèse. Merci pour ta relecture attentive de mon sujet qui s'écarte de ton quotidien. J'aspire à te tenir « éveillé » sur le monde de la production quand toi, tu me fais part de ton quotidien. Merci pour cela !

**Monsieur Samuel LEPROVOST,**

***Responsable du pôle procédés à Gidy des laboratoires Servier Industries***

Samuel, merci pour la confiance accordée lors de mon année d'alternance au sein du pôle procédés industriels. Merci pour tes conseils avisés concernant mes choix de carrière ainsi que ta bienveillance au quotidien.

**Monsieur Sylvain DE BROUCKER,**

***Directeur du pôle fabrication à Gidy des laboratoires Servier Industrie***

Merci pour cette opportunité que tu m'as confiée pendant 18 mois et ce pendant la crise du Covid-19. J'ai beaucoup appris sur le management d'une équipe, le flux de production mais également sur la gestion des situations.

### **Préambule :**

Merci à tous ceux qui constituent mon entourage de proche ou de loin.

Le chemin jusqu'à la rédaction de ce manuscrit fût long et semé d'embûches. J'ai heureusement pu compter sur des soutiens solides tout au long de ma thèse. Je tiens donc à remercier chaleureusement l'ensemble des personnes qui ont pu m'aider à aller jusqu'au bout, que ce soit par une aide scientifique ou morale.

**A mes parents, Béatrice et Denis,**

Merci pour ce soutien indéfectible tout au long de ces années. Je n'ai pas choisi les études les plus courtes mais cela en valait la peine. Merci pour votre soutien moral, logistique et pécunier durant toutes ces années où réussir des études en travaillant à côté aurait été bien difficile. Comme quoi, c'est certainement le découragement de certaines personnes qui m'a le plus encouragé finalement. QUAND ON VEUT ON PEUT !

**A mes grands-parents Raymond et Michèle, Papi et Mami,**

Merci pour ces étés et vacances passées à la Chapelle à écumer les routes de campagne à vélo. Merci pour la logistique de mes années universitaires et surtout en première année de médecine avec ce fichu vélo toujours en rade... Merci pour ces Noëls tous ensemble au coin du feu avec des cadeaux toujours plus nombreux années après années. J'espère que nous serons toujours aussi nombreux à venir fêter cela avec vous car je sais que c'est une semaine marathon mais qui fait plaisir aux petits comme aux grands. J'espère que vous êtes fiers de mon parcours, la voie est ouverte pour tous les petits-enfants désormais.

**A mon frère et ma sœur, Paul et Madeleine,**

Merci pour tous les bons moments passés et à venir ensemble. Je ne compte plus les heures de chamaillerie à la maison avec Polo.

Polo, j'espère que tu ferras une belle carrière dans la police (essaye de passer commissaire, cela pourrait s'avérer utile). Soyez heureux avec Lucie, ne vous prenez pas la tête et profitez !

Madeleine, tu es une référence à côté de tes deux frères, plus studieuse que nous d'après certains professeurs de collège que nous avons en commun. Bien que l'avenir ne se

dessine pas aujourd’hui j’espère que tu t’épanouiras dans ce que tu auras choisi et que cela te rendra fière.

*Votre frère sera toujours là quoi qu'il arrive et disponible pour vous aider sous toutes les formes possibles.*

**A Lucie,**

Merci d’accompagner Paul au quotidien.

**A mes oncles et tantes, cousins et cousines : Claire, Germain, Jeanne, Vivien, Judith, Anne, Thierry, Marc-Aurèle et Virgile,**

Merci pour vos encouragements et votre soutien tout le long de mon parcours.

Merci d’être présent en ce jour important afin de clôturer ces 6 années d’études ! Eh oui, on a fait la fête mais on a aussi travaillé pendant tout ce temps.

Hâte d’assister aux soutenances/remises de diplômes des cousins et cousines désormais.

**A Floriane et Pauline,**

Je vous souhaite une très belle réussite professionnelle dans votre métier de psychologue. Hâte de partager de bons moments avec vous dans les années à venir.

**A Monique et Guy,**

Merci pour votre soutien, votre implication et votre relecture attentive durant ces mois d’écriture et depuis plus de 7 ans maintenant. Merci pour votre gentillesse et votre optimisme.

**A mes amis,**

**Les Alençonnais(e)s**

**Les Gorliez, Véronique et Francis,**

Comment ne pas remercier la place du 12 août 1944, plus particulièrement mes amis les Gorliez, pour les nombreux moments passés en bonne compagnie. Plus que des week-ends c'était pour nous l'occasion de mini-vacances à chaque fois, sans parler des soirées qui ont suivi en grandissant. Merci pour tout.

**Loulou**, merci pour tous ces fous rire et je pèse mes mots. Toutes les blagues et imitations ne peuvent pas être écrites ici mais j'en garde une toute particulière au fond de ma tête à l'approche des fêtes de Noël. Je te souhaite pleine réussite dans le merveilleux milieu de la pharmacie et saurais t'apporter quelques conseils à défaut de blagues.

**Paul et Maëlle,**

Merci pour votre gentillesse et votre envie de bien faire à tous les coups pour se retrouver tous ensemble lors de fameuse virée au ski !

Polo, je te souhaite l'épanouissement professionnel que tu mérites grâce à ton empathie dans ton métier de médecin à venir.

**Gervais,**

Depuis nos débuts sur les bancs de l'école maternelle, du chemin s'est écoulé ! Plus de 20 ans de camaraderie. Qui l'eût cru qu'en commençant en petite section maternelle ensemble on en serait venu à faire les mêmes études et faire une coloc de l'ambiance pendant 3 ans ? Je vous souhaite le meilleur avec Solène.

**Deckers (Thomas),**

Parce que même à l'autre bout de la planète on pense à toi ! Reviens nous voir de temps en temps quand même.

**Pierre,**

Lemonnier comme certain(s) l'appellent, depuis les bancs de la maternelle, même si nos routes n'ont pas suivi le même trajet nous prenons plaisir à nous retrouver sur Alençon quand l'occasion s'y prête, pense à donner de tes news !

**Hélène,**

Ma jumelle alençonnaise en tout point de vue, merci pour votre beau mariage, hâte de vous accueillir en terre angevine et passer du bon temps ensemble.

**Louis,**

Merci pour ces soirées aux Rabelais ! Que de bons moments passés en compagnie des copains, plusieurs fous rire également. J'espère que tout roule de votre côté.

**Edouard, Clémence,**

Les Parisiens profitant à fond de Paris, mais l'impression que rien n'a vraiment changé quand on se revoit pour les bons moments. Pensez à venir nous faire un coucou en terre Angevine !

**Roch,**

Toujours partant pour faire la fête, ça tombe bien on est deux !

**Laura,**

La classe incarnée. Merci pour tes nouvelles qui sont plus régulières que les miennes, hâte de se recroiser d'ici peu.

**Armelle,**

Un bon moment que l'on ne s'est pas revu mais quel plaisir à chaque fois de refaire la fête ensemble !

**Henri,**

J'ai une pensée particulière en t'écrivant ces quelques lignes. Difficile de mettre des mots sur tout ce que l'on ressent mais sache que je pense à toi et ton mental dans les moments difficiles. Je te souhaite une belle carrière de radiologue avec écoute des patients comme tu sais le faire. Pressé de vous revoir à ton retour avec **Axelle**. Je vous souhaite plein de bonnes choses à tous les deux.

**Charlotte, Augustin,**

Les copains Caennais, le ski, la Réunion, bref les bons moments ensemble. Vivement que l'on se retrouve sur un grand prix de F1 avec Gus ou d'ici quelques années sur les routes normandes avec nos véhicules de catégorie B issus de la manufacture de Stuttgart. J'ai hâte de repartager des bons moments en votre compagnie.

**Les Angevins,**

**Audrey, Mégane, Prescilla, Camille, Clémence, Chloé,**

Merci pour les moments passés ensemble, les soirées, les cours, les soirées déguisées, les sorties au Berthom, le ski, les voyages. Merci pour votre bonne humeur communicative.

**Siméon,**

La force tranquille, monsieur Sim ! Merci pour les moments passés au 25 boulevard Ayraut, et les moments à venir.

**Nico,**

Le père Galigalec ! Le gros poulet, le mythe de bon souvenir. Même si nous n'avons pas toujours compris tous tes choix de soirée on a bien rigolé et la soirée mythique du Picasso restera longtemps dans les annales.

**Pompon,**

L'homme qui n'aimait pas les manteaux, logique quand on vient d'une si belle île ! Garde-nous une place sur la plage et en haut du Piton quand on reviendra faire quelques rando.

**Quentin,**

Notre breton d'adoption ! Merci pour ton optimisme et ta façon de voir les choses, reste toujours au taquet de l'iTech, on se tiendra au courant ! Belle vie avec Pauline.

**Dudu,**

Le seul angevin des BG's ! Désolé encore pour ta dent au ski, mais bon ton sourire est beaucoup plus ravageur maintenant. Merci Coach pour ces années à la tête du FC pharma.

**Dédé,**

Quelques lignes pour ces nombreux moments passés à l'appart après le resto U', toujours l'occasion de décompresser entre deux cours – Quelqu'un a dit décompresser ? Mais c'est qui bob ? Je te souhaite une belle carrière de dentiste !

**Morin,**

Outre le fait que tu sois membre de mon jury, merci pour tes blagues, cela nous fait tous relativiser sur les nôtres. Un chargeur au foyer Saint Aubin et cela nous a permis quelques conneries par la suite ! Comme quoi... Merci pour ton optimisme constant et ton envie de faire la fête ! Je vous souhaite pleins de bonnes choses avec Julie.

**Aux vieux copains pharma et autres,**

**Vincent, Yasmina, Charlotte, Juju, Margaux, Thib, Cécile, Clément, Sarah, Saf, Anne, Vincent, Antoine, Raph, Benj, Val (Nicolas ?).** Merci pour vos conneries qui nous font passer de bons moments à travers des festins les vendredis et samedis soir. Que ce soit à la Casse, Port Boisnet, à la Plagne, Cholet, La Rochelle etc, c'est toujours un plaisir d'ouvrir quelques bouteilles en votre compagnie. Ne changez pas...

Merci à l'ensemble des personnes que j'ai pu rencontrer chez les laboratoires Servier, Merci aux bienveillants, aux récalcitrants, aux experts, aux retardataires, aux confiants,

aux indulgents, mes anciens chefs, mes collègues. Le monde du travail n'est pas toujours évident mais c'est en avançant que l'on apprend. Merci à tous pour vos compétences sur le travail en équipe, votre sens de l'entreprise... Quelques prénoms qui se reconnaîtront (sans ordre de priorité) : **Johannes, Brice, Arnaud, Rémi, Gérald, Josué, Thierry, Tommy, Judicaël, Olivier, Florence, Anne, Louise, Eugénie, Yannick, Marie-Jo, Elise, Éloïse, Franck x3, Rose, Karine, Carole, Solène, Isabelle, David, Corentin, Pierre, Michaël, Lionel, Shruti, Loëtitia, Jérôme, Véronique, Charlotte, Sabine, Catherine, Isabelle...**

Merci à la formidable équipe de la pharmacie du CESAME qui nous a fait passer un agréable stage de 6<sup>ème</sup> année ! : **Stéphanie, Patrick, Cathia, Benjamin, Marine.**

**Adélie,**

Enfin, je termine ces remerciements pour la personne qui m'a vu évoluer (presque) chaque jour depuis le début de cette thèse, qui a toujours su me soutenir et trouver les mots afin que je persévere jusqu'au bout dans mon travail. Mon alliée depuis plus de 7 ans ! Malgré la distance je n'ai pas à un seul instant douté de la force de ton amour et de nos projets futurs. Adélie, merci d'être entrée dans ma vie et je pèse mes mots. La PACES a bien fait les choses. Tant de projets réalisés, infimes comparés à ceux qui nous attendent et au plaisir que nous offre la vie. J'ai hâte de découvrir le monde un peu plus à tes cotés (il doit nous rester seulement 180 pays à visiter) et concrétiser d'autres projets de vie qui nous tiennent à cœur.

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>23</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>25</b>
<b>LEXIQUE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>26</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>29</b>
<b>PARTIE I – ETAT DES LIEUX DU DIOXYDE DE TITANE.....</b>	<b>31</b>
<b>1. Carte d'identité du dioxyde de titane.....</b>	<b>32</b>
1.1. Définition .....	32
1.1.1 Propriétés structurales et physiques .....	32
1.1.2 Propriétés chimiques .....	35
1.1.3 Propriétés électroniques et optiques .....	36
1.2. L'extraction et la production.....	38
1.2.1 Extraction du dioxyde de titane.....	39
1.2.1.1 Le procédé sulfurique .....	39
1.2.1.2 Le procédé chlorure .....	40
1.2.2 Production de nanoparticules de dioxyde de titane.....	40
1.2.2.1 Le procédé chimique .....	41
1.2.2.2 Le procédé physique .....	41
1.2.2.3 Le procédé mécanique .....	42
1.3. Données et applications.....	43

1.3.1 Production du dioxyde de titane .....	43
1.3.2 Consommation du dioxyde de titane .....	44
1.3.3 Utilisations dans l'industrie traditionnelle.....	45
1.3.3.1 Alimentation .....	46
1.3.3.2 Pigmentation .....	47
1.3.3.3 Cosmétique .....	47
1.3.3.4 Textile .....	49
1.3.3.5 Dépolluant et autonettoyant.....	49
1.3.4 Utilisations dans l'industrie pharmaceutique.....	50
<b>2. Intérêt dans les étapes d'enrobage pharmaceutique .....</b>	<b>51</b>
2.1. Définition générale .....	51
2.2. Pelliculage .....	53
2.3. Dragéification .....	55
2.3.1 Le vernissage .....	57
2.3.2 Le montage.....	58
2.3.3 Le lustrage.....	60
2.4. Avantages et inconvénients de la dragéification .....	63
2.4.1 Avantages.....	63
2.4.2 Inconvénients.....	63
<b>PARTIE II – EVOLUTION DE LA REGLEMENTATION ET ETUDES DE TOXICITE.....</b>	<b>64</b>
<b>1. Définition et instances réglementaires .....</b>	<b>65</b>
<b>2. Effets néfastes du dioxyde de titane .....</b>	<b>66</b>
2.1. Toxicité aigue .....	67

2.2. Toxicité chronique .....	68
2.3. Effets cancérogènes .....	70
2.4. Autres effets .....	70
<b>3. Etudes préliminaires .....</b>	<b>70</b>
<b>4. Premières alertes .....</b>	<b>72</b>
<b>5. Cadre juridique .....</b>	<b>74</b>
<b>6. Etudes de toxicité .....</b>	<b>76</b>
6.1. Chez l'animal .....	76
6.2. Chez l'Homme .....	79
<b>7. Etat des déclarations de l'utilisation de nanoparticules .....</b>	<b>82</b>
<b>8. Evolution de la réglementation .....</b>	<b>84</b>

### **PARTIE III – ALTERNATIVES AU DIOXYDE DE TITANE DANS L'INDUSTRIE**

.....	96
-------	----

<b>1. Généralités .....</b>	<b>97</b>
<b>2. Contexte .....</b>	<b>98</b>
<b>3. Alternatives dans l'industrie alimentaire .....</b>	<b>99</b>
<b>4. Brevets déposés .....</b>	<b>101</b>
<b>5. Alternatives dans l'industrie pharmaceutique .....</b>	<b>102</b>
5.1. SEPPIC® SEPIFILM™ WHITE TF .....	102
5.2. SEPPIC® SEPIFILM™ NATURALLY COLORED .....	104
5.3. SEPPIC® SEPIFILM™ SC NUTRITION .....	105
5.4. COLORCON® .....	106
5.5. HARKE PHARMA GMBH® .....	108
5.6. ARKOPHARMA® .....	108

<b>6. Alternatives alimentaires transposables à l'industrie pharmaceutique ....</b>	<b>110</b>
6.1. SENSIENT FOOD COLORS© .....	110
6.2. BENEOP® .....	113
 <b>DISCUSSION ET CONCLUSION.....</b>	 <b>115</b>
 <b>ANNEXES.....</b>	 <b>117</b>
 <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	 <b>121</b>

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : les formes minérales anatase, rutile et brookite

Figure 2 : Les structures cristallines du dioxyde de titane sous forme anatase (a), rutile (b) et brookite (c)

Figure 3 : Formule développée du dioxyde de titane

Figure 4 : Les deux formes du dioxyde de titane

Figure 5 : Principe de la photocatalyse du dioxyde de titane

Figure 6 : Différence de réfraction entre le dioxyde de titane et le carbonate de calcium

Figure 7 : Méthode de pyrolyse laser

Figure 8 : Schéma d'un comprimé après pelliculage

Figure 9 : Turbine de dragéification RATTI

Figure 10 : Schéma d'un comprimé après dragéification/enrobage

Figure 11 : Publicité pour « bonbons-pastilles » Fructines VICHY

Figure 12 : Logo de l'ANSES

Figure 13 : Logo de l'EFSA

Figure 14 : Résultat de l'étude 60 millions de consommateurs

Figure 15 : Frise chronologique sur l'évolution de la réglementation du dioxyde de titane de 2009 à 2019

Figure 16 : Frise chronologique sur l'évolution de la réglementation du dioxyde de titane de 2019 à 2022

Figure 17 : Comparatif de pelliculage avec du dioxyde de titane et du SEPIFILM™ TF

Figure 18 : Comparatif des valeurs L\* avec du dioxyde de titane et du SEPIFILM™ TF

Figure 19 : Extrait des teintes par Colorcon sans dioxyde de titane

Figure 20 : Complément alimentaire Arkorelax sommeil fort®

Figure 21 : Complément alimentaire Arkorelax cannabis sativa®

Figure 22 : Catalogue alimentaire Sensient Food Colors®

Figure 23 : Catalogue d'enrobage Sensient Food Colors®

Figure 24 : Catalogue de pelliculage Sensient Food Colors®

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Comparaison des différents amidons naturels

## LEXIQUE DES ABREVIATIONS

AFSSA	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
CIRC	Centre International de Recherches sur le Cancer
CO <sub>2</sub>	Dioxyde de Carbone
CoRAP	Plan d'Action Continu Communautaire (ECHA)
CL 77891	Dioxyde de Titane
DJA	Dose Journalière Admissible
ECHA	Agence Européenne des Produits Chimiques
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EFSA	Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
EMA	European Medical Agency
HPMC	Hydroxypropylméthylcellulose
INERIS	Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques
INRA	Institut National de Recherche Agronomique
IPC	In Process Control
LOAEC	Lowest observable adverse effect concentration
NM	Nanomètres
NOAEC	No Observed Adverse Effect Concentration
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Économique
OGM	Organismes Génétiquement Modifiés

ONG	Organisation Non Gouvernementale
OTC	Over The Counter (Medicaments disponible sans ordonnances)
PA	Principe Actif
PEG	Poly Ethylène Glycol
P25 degussa	Nanoparticule de 21nm possédant les formes cristallines anatase et rutile avec majoritairement la forme Anatase (entre 70 et 85%) : Largement utilisées dans les différentes études expérimentales
REACH	Registration, Evaluation and Autorisation of Chemicals
SPF	Sun Protection Factor
TiO <sub>2</sub>	Dioxyde de titane
UV	Ultraviolet
VTR	Valeur Toxicologique de Référence

« *Les incessants progrès de la médecine et de la pharmacie sont angoissants : de quoi mourra-t-on dans vingt ans ?* »

**Philippe Bouvard**

# INTRODUCTION

Le dioxyde de titane est un élément essentiel de l'industrie en général. Cet élément minéral extrait se retrouve dans une grande partie des objets, aliments et médicaments que nous consommons.

Le dioxyde de titane est largement utilisé pour conférer la blancheur et l'opacité des produits comme les plastiques, papiers, encres, peintures, aliments, dentifrices, médicaments. Cette utilisation croissante par inhalation ou ingestion, expose les populations de façon permanente aussi bien professionnellement que personnellement.

Le dioxyde de titane ( $TiO_2$ ) est largement utilisé dans les produits cosmétiques et de soin de santé. Son utilisation est vaste : de la coloration blanche, à l'opacification, agent antiagglomérant, texturant, abrasif, en passant par la protection des rayons ultraviolets faisant de lui un des éléments essentiels du monde de l'industrie. Rien que pour la partie pigments, il représente près de 70% du volume total de la production utilisé dans le monde.

Bien que celui-ci soit présent dans de nombreux procédés de fabrication, il apparaît comme essentiel dans les formulations de suspensions destinées à enrober et pelliculer les produits pharmaceutiques.

Compte tenu des préoccupations récentes des consommateurs concernant le dioxyde de titane, la demande de ceux-ci est grandissante pour l'interdiction de cet additif dans les produits pharmaceutiques.

Cette demande conduit les industriels de la santé et de l'agroalimentaire à anticiper une future interdiction d'utilisation du dioxyde de titane. Il existe donc un réel besoin d'agents de blanchiment alternatifs pour les aliments et les produits de santé. Les alternatives actuelles comprennent entre autres le carbonate de calcium, l'amidon de riz. Cependant, par leur composition, ces agents de remplacement ne fonctionnent pas entièrement dans certaines compositions alimentaires. Leur principal défaut est une mauvaise résistance aux températures.

Ainsi, nous allons retracer au fil de cette thèse la carte d'identité du dioxyde de titane, l'évolution de sa réglementation et faire le tour d'horizon sur les alternatives possibles, notamment dans son utilisation au sein de l'industrie pharmaceutique.

# **PARTIE I :**

## **ETAT DES LIEUX DU**

## **DIOXYDE DE TITANE**

# 1. Carte d'identité du dioxyde de titane

## 1.1 Définition

### 1.1.1 Propriétés structurales et physiques

Le dioxyde de titane ou oxyde de titane existe à l'état naturel comme composant de l'ilménite  $Fe^{2+}TiO_3$ . Les plus gros gisements de l'ilménite sont retrouvés en Australie et en Afrique du Sud [6]. Il peut être trouvé dans la nature sous 3 formes cristallines différentes :

- Anatase (CAS : 1317-70-0)
- Rutile (CAS : 1317-80-2)
- Brookite (CAS : 12188-41-9)

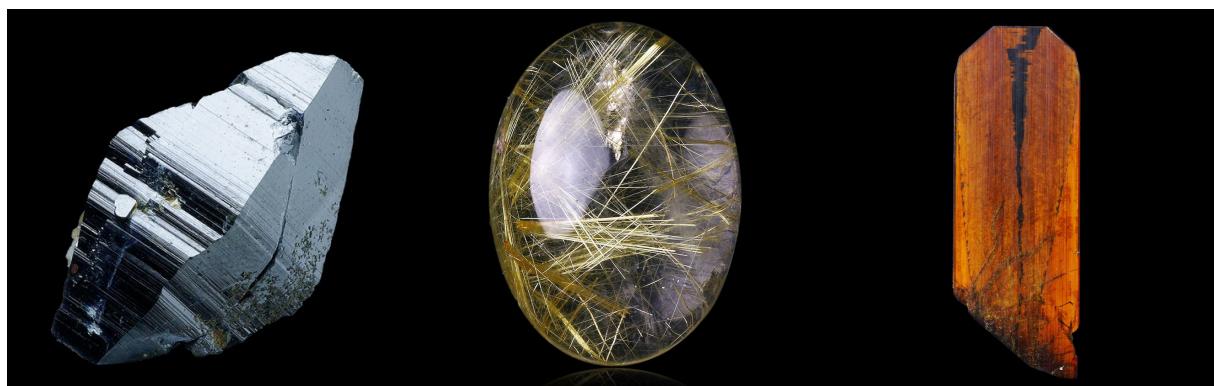


Figure 1 : Les formes minérales anatase, rutile et brookite [1]

Ces trois polymorphes se présentent sous forme octaédrique constituée d'un ion  $Ti^{4+}$  et de six ions  $O_2^-$  ce qui lui confère une très bonne stabilité. La forme ilménite est également existante. [2] Cependant seules les formes rutile et anatase sont utilisées au niveau industriel. [3] La forme rutile est plus stable et n'est pas photosensible.

Le dioxyde de titane pur est répertorié via son numéro de registre CAS qui est le 13463-67-7. Son numéro CE est le 236-675-5 et le numéro CL est le 77891. [4]

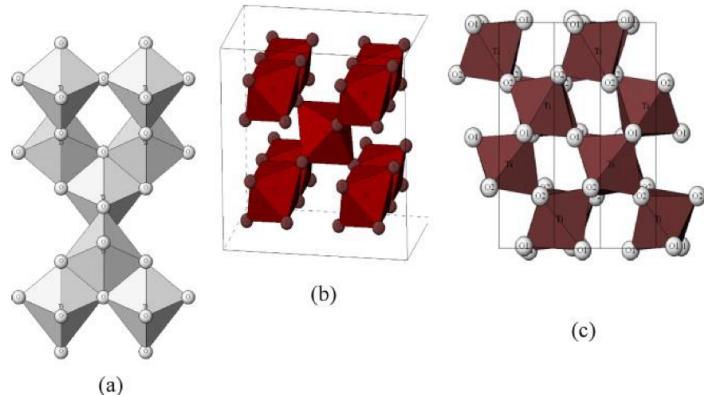


Figure 2 : Les structures cristallines du dioxyde de titane sous forme anatase (a), rutile (b) et brookite (c) [2]

Il est notamment polymorphe puisque ses formes peuvent être sphérique, allongée ou fibreuse. [5] Il est composé de deux molécules d'oxygène et d'une de titane. Il a pour formule chimique  $\text{TiO}_2$ .

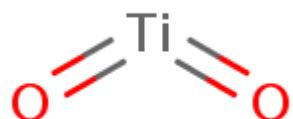


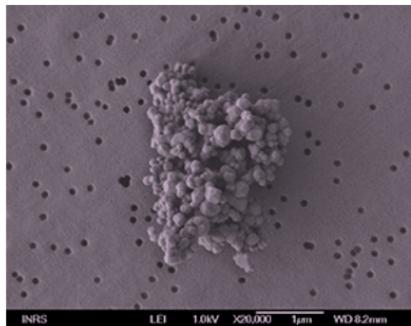
Figure 3 : Formule développée du dioxyde de titane [7]

C'est une substance inorganique solide de couleur blanche, de masse volumique de  $79,88 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ . Il est thermiquement stable puisque sa température de fusion est de  $1855^\circ\text{C}$  et sa température d'ébullition est située entre  $2500$  et  $3000^\circ\text{C}$ . [8]

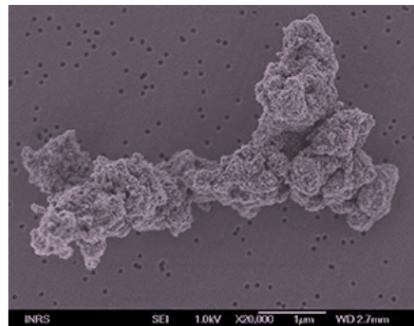
De plus, il est ininflammable, inodore et insoluble dans l'eau, l'éthanol et les autres solvants organiques. En outre, il absorbe les rayons ultraviolets (UV). [9]

Il existe sous deux formes se distinguant par leur granulométrie. La forme micrométrique dite fine, utilisée principalement comme pigment et la forme nanométrique, ultrafine dont l'intérêt repose sur ses propriétés d'absorption. Ce travail sera davantage consacré à la forme nanométrique au regard de l'actualité récente sur les nanoparticules. [5] Une définition permet de caractériser et de définir les nanomatériaux selon la norme ISO/TS 80004-1, celle-ci est donnée par l'Organisation Internationale de Normalisation : « Un nanomatériaux est un matériau dont au moins une dimension externe est à l'échelle nanométrique, c'est-à-dire comprise approximativement entre 1 et 100 nanomètres (nm), ou qui possède une structure interne ou de surface à l'échelle nanométrique. Dans ce cadre, les nanoparticules sont catégorisées comme des nanomatériaux dont les trois dimensions externes sont à l'échelle nanométrique. » [10]

La Commission Européenne propose également la définition d'un nanomatériaux : « Un nanomatériaux est un matériel naturel, formé accidentellement ou manufacturé contenant des particules libres, sous forme d'agrégat ou sous forme d'agglomérat, dont au moins 50% des particules, dans la répartition numérique par taille, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1nm et 100 nm ». [11] [Annexe I]



Dioxyde titane fin : agrégat de particules micrométriques



Dioxyde de titane ultra-fin : agrégat de particules nanométriques

Figure 4 : Les deux formes du dioxyde de titane [9]

Sous sa forme micrométrique, le dioxyde de titane apparaît de couleur blanche alors que dans la forme nanométrique ou il devient transparent. [13]

### 1.1.2 Propriétés chimiques

Sur le plan chimique, le dioxyde de titane est un matériau peu réactif. En effet, il n'est pas attaqué par les acides nitrique ou chlorhydrique mais seulement par l'acide fluorhydrique ou sulfurique concentré à chaud. Pour ce qui est des bases, elles ne peuvent l'attaquer que si elles sont concentrées. Il est aussi réduit par le lithium, magnésium ou le zinc. Les nanoparticules de dioxyde de titane ont des propriétés photocatalytiques nettement supérieures aux particules plus grosses. En effet, elles génèrent des espèces réactives de l'oxygène (reactive oxygen species ou ROS en anglais) c'est-à-dire des radicaux hydroxyles  $\text{HO}^\cdot$ , de l'oxygène singulet  ${}^1\text{O}_2$  ou des radicaux superoxyde  $\text{O}_2^\cdot-$  par réaction avec l'oxygène ou l'eau et exposition aux rayons UV. [9]

### 1.1.3 Propriétés électroniques et optiques

Le dioxyde de titane est semi-conducteur. Cette qualification repose sur l'étude du comportement du matériau face à l'application d'un champ électrique extérieur. Cette réponse dépend d'une propriété intrinsèque appelée : bandegap. Elle représente la séparation entre la bande de valence et la bande de conduction selon le diagramme E (énergie) – k (vecteur d'onde). Cette bande diffère selon les formes de dioxyde de titane. En effet, pour la forme anatase cette bande est de 3,26 eV, pour la forme rutile de 3,05eV et pour la forme brookite de 3,14 eV. Pour le dioxyde de titane, cela se traduit par le fait que les électrons se trouvant initialement dans la bande de valence peuvent transiter vers la bande de conduction si une énergie suffisante est apportée (sous forme de chaleur ou de rayonnement UV). Une fois le dioxyde de titane photoactivé, le passage de l'électron vers la bande de conduction laisse place à un trou dans la bande de valence. Ces trous peuvent être impliqués dans une réaction d'oxydation tandis que les électrons servent à des réactions de réduction. Ces réactions d'oxydoréduction se font en surface du matériau ; cette réaction est encore appelée photocatalyse. [14] [15]

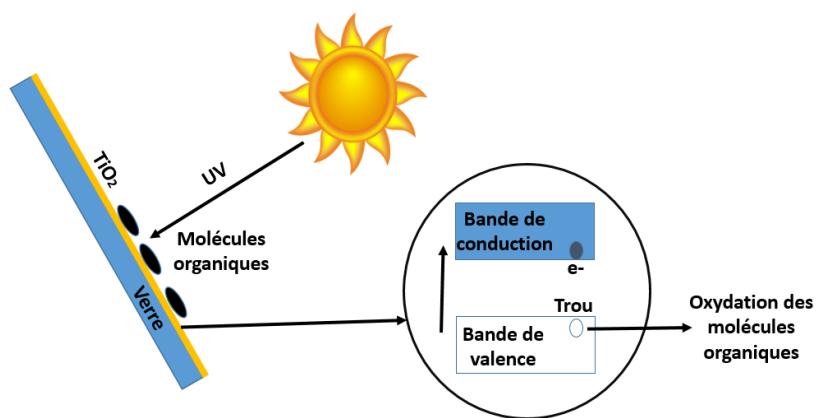


Figure 5 : Principe de la photocatalyse du dioxyde de titane [15]

La principale propriété pour laquelle il est fortement utilisé de nos jours est l'absorption des rayons UV. De cette propriété découle un caractère d'absorption permettant son caractère opacifiant lié à son pouvoir réfractant important. Cette principale propriété d'élément réfracteur est liée à sa composition cristalline. L'indice de réfraction du dioxyde de titane (rutile) est de 2,76, là où celui du carbonate de calcium est de 1,59. Le carbonate de calcium ( $\text{CaCO}_3$ ) est un des principaux candidat remplaçant du dioxyde de titane d'où la comparaison. [8]

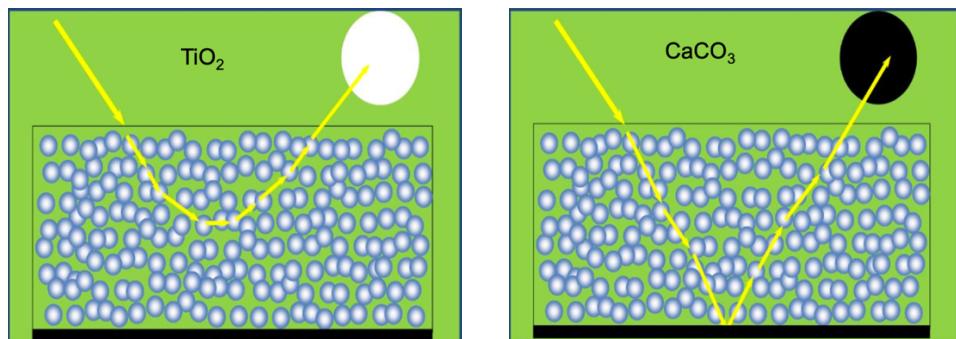


Figure 6 : Différence de réfraction entre le dioxyde de titane et le carbonate de calcium

Cependant, le  $\text{CaCO}_3$  n'apporte que peu d'opacité, il ne serait donc pas envisageable de remplacer le  $\text{TiO}_2$  par le  $\text{CaCO}_3$  en 1/1. Attention cependant à la quantité de carbonate de calcium utilisée puisqu'une concentration trop élevée ou différente entraînerait un pH différent. Voici d'autres exemples de matériaux et composés du quotidien possédant différents indices de réfraction :

- Vide : 1
- Atmosphère terrestre : 1,0002
- Eau : entre 1,3 et 1,4
- Fluorure de lithium : 1,39
- Huile de silicone : 1,52

- Chlorure de sodium : 1,53
- Oxyde de magnésium : 1,735
- Diamant : 2,4
- Germanium : 4

On admet au travers de cette liste non exhaustive le pourvoir réfracteur important du dioxyde de titane. Celui apparaît plus réfractant que le diamant. [8]

Les propriétés allouées au dioxyde de titane sont nombreuses. Sous forme micrométrique, il sera largement utilisé comme pigment, possédant un fort pouvoir de coloration, de brillance et d'opacifiant. Il permet de prolonger la durabilité des matériaux sur lesquels il est apposé par sa résistance à la lumière ou à la chaleur notamment. [16]

Le dioxyde de titane est entré dans notre vie initialement en 1920 dans la composition des peintures en tant que pigment blanc. Il faut attendre la fin des années 1960 pour le voir inscrit au dos des étiquettes de nos produits et utilisé comme additif alimentaire. La forme principale utilisée est la forme micrométrique. La forme nanométrique fait son apparition en 1990. [16]

## **1.2 L'extraction et la production**

Il existe deux procédés industriels pour extraire du dioxyde de titane micrométrique à partir de minéral.

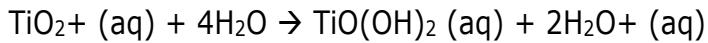
## 1.2.1 Extraction du dioxyde de titane

### 1.2.1.1 Le procédé sulfurique

Le procédé au sulfate, le plus ancien, consiste en une attaque à chaud de la forme anatase du dioxyde de titane par l'acide sulfurique. Le mineraï est d'abord broyé en particules fines par un traitement à 150 °C par de l'acide sulfurique concentré ce qui permet aux ions titanés, ferreux et ferriques de passer en solution. [17]



Le sulfate de titanyle est alors dissous dans l'eau, centrifugé puis filtré. Les ions ferreux solide sont ensuite éliminés. La solution d'ions titanyles est ensuite concentrée et hydrolysée à 110°C.

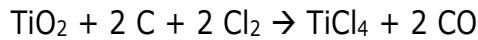


Le gel obtenu d'hydroxyle de titanyle est ensuite filtré et calciné afin d'obtenir par déshydratation du dioxyde de titane. [18]

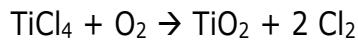
Le procédé au sulfate est la méthode la plus utilisée actuellement dans l'Union Européenne, elle représente environ 70% des approvisionnements en dioxyde de titane quand le procédé au chlore permet de fournir 30%. Pour ce qui est de la production mondiale, le ratio est différent, celui-ci tend en faveur du procédé au chlore à hauteur de 45%. [18]

### 1.2.1.2 Le procédé chlorure

Le procédé au chlore, plus récent a été mis au point dans les années 1960, il est très utilisé aux États-Unis. Il consiste en une carbochloration entre 800 et 1000°C de la forme rutile, réalisée par un chauffage du minéral dans une atmosphère de dichlore gazeux remplace de l'air et débouchant sur la formation du tétrachlorure de titane.



Le tétrachlorure de titane est ensuite purifié par distillation. Il est ensuite traité à l'oxygène à 1400°C conduisant à la formation de dioxyde de titane. Le dichlore est quant à lui recyclé. [18] [Annexe II]



### 1.2.2 Production de nanoparticules de dioxyde de titane

Pour ce qui est de la forme nanométrique, celle sur laquelle notre travail va être orienté grâce à sa reproductibilité à l'échelle industrielle, elle peut être obtenue par le biais de trois principaux procédés différents.

En 2014 la production mondiale de dioxyde de titane s'élève à 5,5 millions de tonnes. La croissance de production de cet excipient est exponentielle. [20]

#### 1.2.2.1 Le procédé chimique

Le procédé chimique est communément connu sous le terme de synthèse sol-gel. Celle-ci est la contraction des mots solidification et gélification. Elle repose sur l'utilisation successive de réactions dites d'hydrolyse-condensation à température ambiante afin de préparer des réseaux d'oxydes qui seront ensuite traités thermiquement. Ce procédé est très utilisé pour générer le dioxyde de titane. Pour cela, des alcoxydes métalliques de titane  $M(OR)_n$  sont utilisés lors de la polymérisation qui se caractérise par une hydrolyse puis une condensation. Deux voies de synthèse peuvent être utilisées lors de l'étape d'hydrolyse soit en ajoutant de l'eau aux alcoxydes soit en modifiant leur pH. Ainsi, des molécules  $M(OH)_n$  sont créées et la condensation permet de former des liaisons  $M-O-M$ , débouchant sur un gel polymérisé. La réaction conduisant à ce gel ne se termine pas au point gel mais se poursuit, elle est appelée vieillissement. Des modifications physico-chimiques peuvent survenir au cours de cette étape telle qu'une polymérisation accentuée (de nouvelles liaisons sont créées), un mûrissement (processus de dissolution et de reprécipitation) ou une transformation de phase. Par ailleurs, à l'issue du vieillissement du gel, un phénomène de rétractation du matériau peut se produire il est appelé phénomène de réticulation. Ainsi, le gel est séché soit sous forme de xérogel ou d'aérogel (moins dense). Ce procédé donne des résultats facilement reproductibles. [21]

#### 1.2.2.2 Le procédé physique

Le procédé physique est fréquemment employé dans la formation de nanoparticules. Il consiste en une pyrolyse au laser du tétraisopropoxyde de titane. Sous atmosphère contrôlée, des alcoxydes de titane comme le tétraisopropoxyde de titane

sous forme anatase sont irradiés au sein d'un réacteur par des photons d'un laser infrarouge au dioxyde de Carbone ( $\text{CO}_2$ ). Ainsi, un transfert d'énergie s'effectue et produit une élévation de la température dans le réacteur conduisant à une flamme au point d'interaction des particules et du faisceau laser. Des nanoparticules sont donc créées et subissent ensuite un refroidissement brutal en sortie de flamme. Enfin, un flux gazeux les attire sur des portions métalliques où elles sont récupérées. Cette étape se fait généralement sur poudre sèche. Cette méthode est principalement reconnue pour sa grande capacité de synthèse, le rendement est élevé et la pureté chimique des nanoparticules est grande. [22]

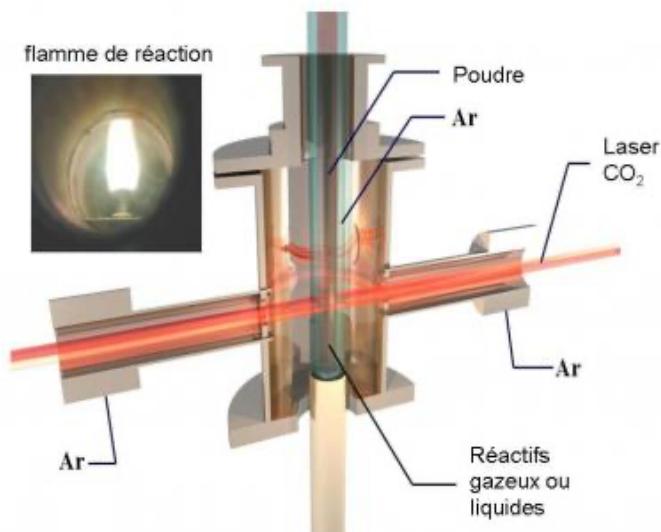


Figure 7 : Méthode de pyrolyse laser [22]

#### 1.2.2.3 Le procédé mécanique

Le procédé mécanique s'effectue via une calcination de gel d'acide métatitanique  $\text{TiO(OH)}_2$  puis par un broyage à haute énergie. Ce dernier s'effectue sous atmosphère contrôlée variant de 0 à 90 °C grâce à la mise en présence de billes nanométriques d'acier, zirconium... dans un conteneur scellé. La formation du dioxyde de titane suit une

cinétique rapide et la taille des particules dépend de différents paramètres à savoir l'énergie et la fréquence des chocs ainsi que la température choisie. Le dioxyde de titane passe alors sous sa forme rutile. Par cette méthode, le dioxyde de titane peut subir quelques déformations de sa structure cristalline et présenter des impuretés. Cependant cette technique reste une référence en termes de productivité et de rendement de par sa simplicité. [9] [23]

## **1.3 Données et applications**

### **1.3.1 Production de dioxyde de titane**

En 2019, 7,6 millions de tonnes de dioxyde de titane de production minière ont été recensées dans le monde, là où la consommation mondiale de  $TiO_2$  est estimée à 6,2 millions de tonnes en 2018. [24]

La majorité de cette production est sous la forme rutile. Les trois pays principaux producteurs sont la Chine avec 2350 tonnes, l'Afrique du Sud avec 930 tonnes et l'Australie avec 800 tonnes. Il n'existe pas de production française de dioxyde de titane malgré le fait qu'il existe des gisements de rutile en Bretagne. [25] D'après le rapport R-Nano de 2019, le volume global des substances nano produites importées déclarées est de 399 717 tonnes. Cela inclus tous les nanomatériaux y compris le dioxyde de titane. Le  $TiO_2$  fait partie des 5 substances les plus produites par tonnage.

### **1.3.2 Consommation de dioxyde de titane**

La consommation française de dioxyde de titane est recensée chaque année dans le registre de déclaration annuelle des nanomatériaux R-Nano, géré par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES). La déclaration 2019 fait état de plus de 10 000 tonnes de dioxyde de titane produites et importées en France. Ainsi, il fait partie des 4 nanomatériaux les plus importés et plus produits en France. [5] [24] [26]

Tout fabricant et importateur de plus de 100 g de substance à l'état nanoparticulaire (nanomatériaux, nanotechnologie ou nanoparticules) par an, a l'obligation, et ce depuis 2013, de déclarer les quantités importées, distribuées ou produites avant le 1<sup>er</sup> mai de chaque année. Cet outil permet également de constituer une base de données plus précise sur la consommation et l'utilisation de nanomatériaux et nanoparticules en France. Cet outil de traçabilité de nanomatériaux permet de constituer un recensement des différents nanomatériaux employés et permet de connaître les habitudes de consommations des industriels concernant les nanomatériaux. [27]

La consommation mondiale de dioxyde de titane en 2017 s'élevait à 7,25 millions de tonnes avec pour répartition 3,4 millions de tonnes destinées à être transformées via le procédé au chlore et les 3,8 millions restants au procédé sulfurique. [25]

### **1.3.3 Utilisations dans l'industrie traditionnelle**

La principale utilisation du dioxyde de titane est sous forme de poudre et réside dans le fait qu'il ait une forte propriété opacifiante et blanchissante. [5] Il détient à lui seul près de 70% de la production mondiale de pigments tels que les peintures, vernis, encres, plastiques, cuir, colorants alimentaires... Il est également présent dans des applications autres que les pigments comme dans les composants électroniques, des produits cosmétiques, des médicaments, du papier, des fibres... Ci-dessous une liste non exhaustive de ses applications et utilisations en industrie [9]:

- Additif alimentaire
- Cosmétique, parfums, vernis à ongles
- Matière première
- Médicaments
- Peinture
- Articles en plastique
- Formulation dans les matériaux
- Colorants
- Produits d'étanchéité
- Encre et toner
- Substance chimique de laboratoire
- Produits de lavage
- Revêtements, solvants, diluants
- Mastics, pâte à modeler
- Aliments pour animaux de ferme
- Fabrication de verre

- Automobiles
- Habillement
- Article de conditionnement
- Produit en caoutchouc
- Bâtiments, construction...

Plus récemment, depuis les années 1990, il est fortement utilisé pour sa capacité d'absorption des rayons UV sous sa forme nanométrique. Ses applications servent notamment aux industries cosmétiques (produits de protection solaire en tant que filtre UV), agro-alimentaire (enrobage de confiseries) ou à l'épuration d'air (via la fabrication de médias photocatalytiques). [9]

#### 1.3.3.1 Alimentation

Le dioxyde de titane sous forme de poudre aussi appelé additif alimentaire E171 est utilisé dans de nombreuses préparations alimentaires industrielles pour ses propriétés colorantes et opacifiantes. On le retrouve notamment dans les pâtisseries, plats cuisinés ou confiseries. Il fait partie de la liste des additifs alimentaires contrôlés par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA). Au sein de l'Union Européenne, tous les additifs alimentaires sont répertoriés grâce à un numéro précédé de la lettre E. Ce sont des codes numériques mis en place depuis 1979 et doivent obligatoirement apparaître sur les emballages des produits finis. Ce sont des substances ajoutées aux procédés de fabrication permettant une meilleure conservation, coloration ou pouvoir sucrant des aliments. Ils sont ajoutés intentionnellement par les industriels afin d'exercer certaines fonctions spécifiques. [28]

### 1.3.3.2 Pigmentation

Le dioxyde de titane est classé dans le Colour index, qui est la base de données de référence des colorants commercialisées, consultable en ligne aussi bien par les fabricants que les consommateurs. Ces colorants sont listés par leur nom avec des préfixes « CI ». Le dioxyde de titane aussi appelé communément le blanc de titane est classé sous la référence PW6 (pigment white 6) ou CL 77891. Il est utilisé pur comme pigment blanc opacifiant. Il a remplacé au fur et à mesure le blanc de plomb utilisé autrefois, mais identifié comme toxique par ingestion générant du saturnisme. Son indice de réfraction élevé lui confère une forte diffusion de la lumière visible. Ainsi, le rendu de la couleur est opaque et donne un aspect blanc extrêmement brillant. Il est ainsi une excellente base de peinture mais aussi un revêtement pour toutes sortes de matériaux.

[29]

### 1.3.3.3 Cosmétique

Au sein de l'industrie cosmétique, le dioxyde de titane est utilisé dans les dentifrices pour sa couleur blanche, dans le maquillage comme colorant, dans les déodorants pour son activité antibactérienne et majoritairement dans les crèmes solaires comme filtre UV. [6] En effet, en absorbant les rayons UVA (longueur d'onde élevée 320-400nm, pénétrant profondément dans la peau) et UVB (longueur d'onde courte 290-320nm, agissant en surface de la peau), le dioxyde de titane permet une protection optimale contre les rayonnements nocifs du soleil. En plus d'absorber tous les rayons UV, le dioxyde de titane est plébiscité car des alternatives au fini blanc sur la peau ont été

trouvées. En effet, maintenant il est utilisé sous forme nanoparticulaire ce qui permet de laisser une couche transparente sur la peau. [30]

Historiquement, le dioxyde de titane est présent dans les crèmes solaires depuis plusieurs années, sous forme micrométrique dont l'efficacité est prouvée comme filtre minéral grâce à son indice de réfraction élevé. Cependant, les textures initialement développées dans les crèmes solaires laissent une sensation pâteuse et collante peu agréable pour le consommateur. Avec l'arrivée des nanoparticules, la granulométrie diminue et la sensation de crème devient réelle.

C'est la forme rutile nanométrique qui a permis d'exclure les filtres organiques suspectés d'être des perturbateurs endocriniens des crèmes solaires. La forme rutile comme vu précédemment, possède le meilleur indice de réfraction (2,76), permettant une protection efficace des rayons UV. Cet indice de réfraction permet à la crème pourvue de dioxyde de titane sous forme nanométrique d'agir comme un miroir vis-à-vis de la lumière et des rayons UV néfastes pour la peau. Ce passage à l'état nanométrique permet également à la crème d'être plus facile à étaler mais également plus efficace grâce à l'augmentation de la surface d'échange disponible via la forme nanométrique. C'est cette propriété « d'écran » des nanoparticules de dioxyde de titane que les industriels utilisent afin d'accroître la protection des crèmes solaires. Grâce aux nanoparticules de  $TiO_2$ , la peau est protégée des UVA et UVB responsables respectivement du bronzage et donc du vieillissement cutané et également des coups de soleil. Ces deux types d'UV augmentent à terme la prévalence des cancers de la peau. [31]

La notion d'indice présente sur les étiquettes des crèmes solaire est le ratio du pourcentage d'UV transmis par le filtre. Ainsi une crème solaire avec un indice de protection ou Sun Protection Factor (SPF) de 30 traduit la quantité d'UVB transmise par le filtre. Soit  $1/30 = 3,33\%$ .

Le dioxyde de titane ne protège que des effets des UVB. Les crèmes solaires sont donc composées de filtres minéraux et d'une combinaison de filtres organiques. Cette synergie permet la double protection UVA et UVB. Cela permet également une meilleure stabilité à la crème solaire et d'éviter le phénomène de dé-mélange. [32] [Annexe III]

Depuis le 18 février 2020 et la publication au journal officiel, le dioxyde de titane est classé officiellement comme cancérogène de catégorie 2 par inhalation. C'est la 14<sup>ème</sup> adaptation au progrès technique et scientifique du règlement de Classification, étiquetage et emballage des substances. [34]

#### 1.3.3.4 Textile

Au sein de l'industrie textile, le dioxyde de titane est utilisé comme antibactérien notamment sur les blouses médicales chirurgicales mais aussi sur les combinaisons des pompiers pour ses propriétés hydrophobes. [6]

#### 1.3.3.5 Dépolluant et autonettoyant

Le dioxyde de titane est largement utilisé comme dépolluant des émanations de soufre et d'oxyde d'azote via la catalyse thermique sur les champs pétrolifères.

Dans le secteur de l'automobile, il est également utilisé pour dépolluer les gaz d'échappement en association à d'autres catalyseurs nanométriques. [35]

Ses propriétés photocatalytiques sont également mises à profit dans le secteur du bâtiment afin de protéger l'aspect des structures et de permettre l'épuration de l'air dans des régions de forte pollution. [35] Aussi, son activité photocatalytique couplée à sa superhydrophilie photo-induite lui confère la propriété de formation d'un film protecteur. En effet, sous les rayons UV, le dioxyde de titane réagit avec l'eau entraînant la production de radicaux libres. Ceux-ci oxydent et provoquent le détachement de toutes les impuretés présentes sur une surface. Les résidus formés sont ensuite détruits lorsque la surface est rincée. Cette propriété est notamment très utilisée dans la production de pare-brises. [36] [37] En conclusion, le dioxyde de titane est hydrophile le jour et hydrophobe dans le noir en l'absence de rayonnements UVs.

#### **1.3.4 Utilisations dans l'industrie pharmaceutique**

Le dioxyde de titane apparaît comme un élément incontournable au sein de la production pharmaceutique. En effet, il est présent dans tout le cycle de vie du médicament allant de la coloration des différentes formes galéniques jusqu'au conditionnement de ces derniers. Du fait de sa pureté, il répond parfaitement aux critères de sécurité exigés par la Pharmacopée française. En effet, le dioxyde de titane accentue la blancheur et les autres couleurs de comprimés ce qui leur confère une meilleure reconnaissance visuelle au niveau de la production mais aussi en tant que produit fini pour les patients ou acteurs de soin. Il est très apprécié des personnes malvoyantes mais

aussi des industriels pouvant décliner plusieurs couleurs rapprochées lors de dosages différents pour un même médicament. Il est aussi utilisé comme revêtement permettant de protéger les molécules photosensibles pouvant être altérées par la lumière ou les rayons UV. Son fort indice de réfraction est également mis à profit en conditionnement, dans les emballages primaires (en contact direct avec le médicament) afin d'optimiser leur durée de conservation et en les protégeant de l'humidité, de la lumière ou de la chaleur mais aussi dans les emballages secondaires afin qu'ils soient lisses et brillants.

[38]

Le dioxyde de titane est également utilisé comme excipient au sein de la production de vaccins. [6]

## 2. Intérêt dans les étapes d'enrobage pharmaceutique

### 2.1 Définition générale

L'enrobage de façon générale, est un procédé permettant de recouvrir un support solide grâce à une couche de produit plus ou moins épaisse. La plupart des formes pharmaceutiques peuvent être enrobées : gélules, comprimés, capsules molles, microgranules... Il existe deux techniques principales d'enrobage :

- La dragéification
- Le pelliculage

Une technique utilise le sucre sous différentes formes, c'est le cas de la dragéification. Le pelliculage consiste à recouvrir le solide à l'aide d'un agent filmogène.

Ces deux techniques sont différentes en tout point : temps de procédés de fabrication, mode opératoire, excipients utilisés et résultats obtenus. L'industrialisation grandissante et les cadences imposées orientent majoritairement les industriels vers le pelliculage. Cette technique correspondant mieux aux objectifs de performance des industries pharmaceutiques. Le fait de recouvrir un comprimé nu possède plusieurs avantages et utilités :

- Observance : En masquant une odeur ou une amertume, et en facilitant la déglutition chez le sujet jeune ou âgé notamment.
- Protection :
  - Des principes actifs/excipients des agents atmosphériques : oxygène, humidité, lumière
  - De l'action des sucs gastriques
  - Contre un autre principe actif (PA) pouvant être présent notamment dans le cas des comprimés bicouches par la réalisation d'une barrière mécanique entre les deux PA.
- Biodisponibilité : Le pelliculage permet de modifier et de contrôler la libération du PA permettant d'obtenir les effets recherchés → effet retard, ralenti, prolongé. Dans certains cas, le polymère filmogène peut également comporter un PA. Ce PA aura alors le rôle de dose de charge ou dose immédiate permettant d'agir rapidement sur l'organisme.
- Sécurité : Coloration par classe médicamenteuse, impression possible à l'encre alimentaire d'un signe ou monogramme.
- Solubilité : Avec différents agents filmogènes permettant une hydrosolubilité rapide à l'insolubilité avec diverses perméabilités. Ces différentes propriétés permettront d'agir sur les profils de libération souhaités.

- Industrialisation : Le pelliculage permet de limiter également l’empoussièvement des machines de conditionnement. Cette fine pellicule à la surface du comprimé octroie un meilleur glissement des comprimés lors de la répartition de ceux-ci dans les machines de conditionnement.
- Dosage : Le pelliculage permet de conserver l’intégrité du comprimé. Grâce à cette protection, le comprimé est moins sensible aux chocs, transport et chargement/déchargement subi lors des différentes étapes de fabrication en aval du pelliculage. De plus la conservation de son intégrité permet de garantir sa masse et donc le dosage en PA présent et contrôlé par différents tests « In Process Control » (IPC).

La coloration réalisée par le pelliculage ou la dragéification permet une meilleure sécurité et une meilleure observance du traitement par les patients. [39]

## 2.2 Pelliculage

Le pelliculage en industrie pharmaceutique est un procédé permettant d’appliquer une ou plusieurs couches de liquide sur la surface d’un produit, généralement un comprimé pour lui conférer des propriétés diverses et variées en formant un film fin transparent ou opaque coloré. En séchant, le ou les agents filmogènes utilisés vont former autour du noyau une fine pellicule de quelques dizaines de microns d’épaisseur. Le liquide de pelliculage, est une suspension pulvérisée sur les noyaux en mouvement dans une turbine.

D'après la Pharmacopée Européenne, un comprimé pelliculé est un comprimé : « Recouvert d'une ou plusieurs couches de mélanges de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommes, gélatines, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants autorisés par l'Autorité compétente ».

La couleur donnée aux comprimés permet de les différencier entre eux en fonction du PA, dosage etc... C'est également un excellent repère pour les centres antipoison dans la gestion et le diagnostic de la classe médicamenteuse ingérée.

Les liquides d'enrobage destinés à être mis en œuvre dans le pelliculage sont généralement constitués d'un filmogène, d'un plastifiant, de colorant et du solvant aqueux ou organique.

Certains de ces nombreux colorants sont des opacifiants qui permettent la protection du PA notamment vis-à-vis de la lumière et plus largement des dégradations extérieures.

Un « code » marketing est également en place de façon empirique permettant de reconnaître rapidement et facilement les classes médicamenteuses :

Couleurs pastel : Sédatif

Rouge : Stimulant (Cardiologie)

Bleu : Anxiolytique

Orange et jaune : Fortifiant

Brun et beige : Digestion

Les colorants utilisés peuvent être issus de synthèse chimique, comme le jaune de quinoléine (E104), de synthèse mais identique aux naturels indigotine (E132) et naturels, le plus souvent végétal, comme le rouge de betterave bétanine (E162) ou encore naturel et minéral, oxyde de fer rouge (E172).

La formulation de la suspension se révèle être composée de plusieurs excipients : Un ou des agents filmogènes, des agents plastifiants, des pigments ou colorants répartis dans un solvant aqueux ou organique. [39] [40]

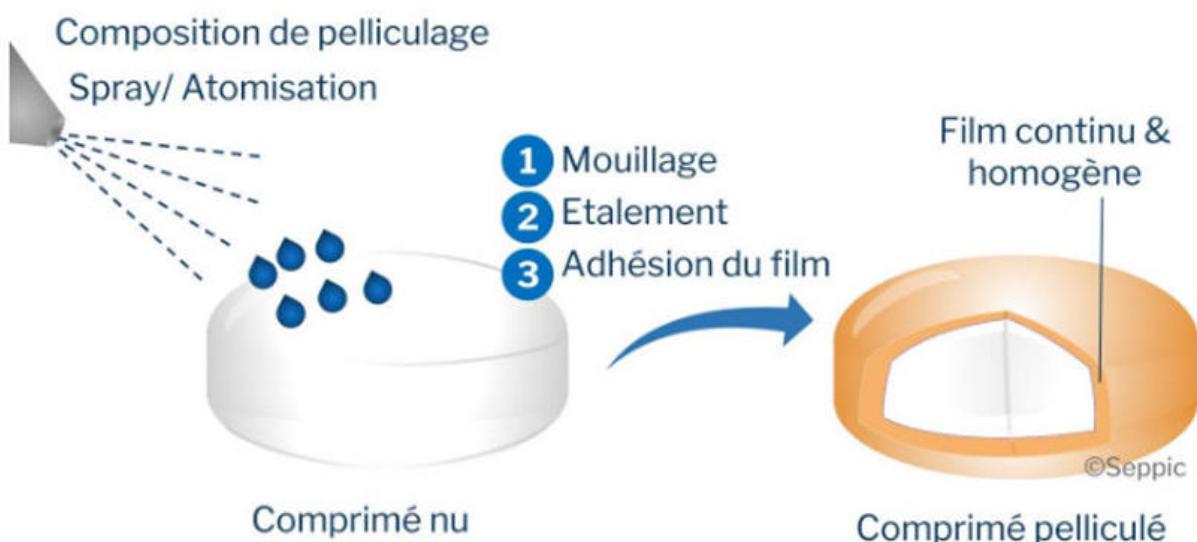


Figure 8 : Schéma d'un comprimé après pelliculage [41]

## 2.3 Dragéification

Cette technique d'enrobage constitue une technique « historique », héritée de la confiserie. Dans ce procédé d'enrobage, le liquide d'enrobage n'est plus un polymère mais essentiellement du sucre sous forme de sirop. Le sucre devient l'élément majoritaire

de la formulation. C'est généralement du sirop de glucose en majorité mélangé avec des pigments qui permet de recouvrir les noyaux. Le sucre va, par évaporation du solvant cristalliser et former au fur et à mesure du process de fabrication différentes couches pour former la dragée. L'opération s'effectue le plus souvent en turbine conventionnelle. [39]

La dragéification utilise des turbines sphériques historiquement en cuivre, plus généralement en inox, qui tourne selon un axe d'environ 45° et permettant un brassage des noyaux. Ces noyaux, appelé des comprimés « nus » sans pelliculage, sont mis en rotation via la turbine. Cette rotation du lit de comprimés permet d'éviter des phénomènes de collage entre les comprimés lors des différentes étapes d'ajout de suspension. Ce système de rotation couplé à un système d'aspiration et soufflage permet de sécher les comprimés et d'éviter le dépôt de poussière ou d'abrasion. Le séchage est essentiel pour permettre aux différentes couches de suspensions de sécher et de recouvrir le comprimé avec la masse souhaitée. Un équilibre est alors défini afin d'optimiser dépôt, séchage et aspect final du comprimé. [39]



Figure 9 : Turbine de dragéification RATTI [42]

Les suspensions sont à préparer extemporanément pour éviter des problèmes de conservation, de sédimentation ou encore de cristallisation dont les solutions de dragéification sont plus sensibles.

À l'instar des confiseurs et des petites productions, les industries pharmaceutiques utilisent des produits prêts à l'emploi sous forme de poudre à mélanger avec de l'eau. Cette forme permet un gain de temps de préparation et une mise en œuvre facilitée.

La dragéification comprend trois grandes étapes se déroulant dans une turbine à dragéifier [43] :

- Le vernissage
- Le montage
- Le lustrage

### **2.3.1 Le vernissage**

Le vernissage ou scellage sert à isoler et protéger le noyau (comprimé nu) des liquides utilisés lors des étapes suivantes. Par cette étape le noyau est protégé contre l'humidité. Pour cela on recouvre le comprimé d'une pellicule de résine ou vernis. On utilise un solvant et un vernis. Cette première couche hydrophobe permet la protection du noyau. Les solvants les plus utilisés sont l'alcool et l'acétone. Quant aux vernis, les plus couramment utilisés sont les gommes, laques, poly éthylène glycol (PEG) ou l'acétate de polyvinyle. Ensuite, afin d'assouplir ce premier film de protection, on ajoute

un plastifiant. Le plastifiant ajouté est un composant de cette première couche et permet de rendre cette première protection moins cassante. [39]

Cette première étape n'est pas obligatoire pour les comprimés ne craignant pas l'humidité. Ce premier film d'enrobage est important et permet, par le biais de vernis particulier, de conférer au comprimé une gastrorésistance en choisissant, par exemple l'acétophtalate de cellulose.

Le gommage consiste à fixer sur cette première couche hydrophobe, une couche de substances adhésives (gommes) qui permettront une meilleure fixation des couches de montage. Cette étape permet de construire l'adhérence des couches de montage. L'étape de gommage va permettre de faire prendre en masse le noyau par l'alternance de solutions adhésives et un mélange de poudre. Cette partie de la dragéification est la plus longue et permet d'ajouter environ une quinzaine de couches. La solution adhésive constituée de sirop de glucose, de gomme arabique et de gélatine est ajoutée à chaud sur le lit de comprimés préalablement chauffé (50-70°C). Vient ensuite l'ajout de mélange de poudre constitué de talc, amidon, gomme arabique. Cette couche doit être sèche avant de réincorporer de la solution adhésive. [39]

### **2.3.2 Le montage**

Le montage ou grossissage consiste en l'ajout de couches successives de sirop de sucre jusqu'à atteindre le volume de comprimé désiré et donc la masse moyenne de celui-ci en sortie de turbine. Du sirop simple (2/3 de sucre) chaud est additionné à du

dioxyde de titane à hauteur de 3-4%. Le dioxyde de titane va permettre de créer l'opacité recherchée sur le comprimé. [39]

Entre chaque arrosage avec du sirop, on procède à une étape de séchage pour évaporer l'eau et obtenir ainsi des couches successives de sucre. Cette opération de montage se poursuit jusqu'à obtenir la taille désirée de dragée et un aspect régulier qui conditionnera les étapes suivantes. L'air chaud est employé dans cette étape permettant de faire cristalliser le sucre à la surface des comprimés.

Le montage se termine par une étape de lissage permettant un enrobage lisse. Ce lissage permet de combler les éventuelles irrégularités à la surface du comprimé par une cristallisation lente et fine de sucre. Pour cette étape le sucre est plus dilué que précédemment ce qui permet de combler les interstices ayant pu se former lors de l'étape de montage. Dans cette étape, c'est de l'air froid qui est employé pour permettre une cristallisation plus lente du sucre sur la surface. À la suite de cette étape, les dernières couches pourront être colorées suivant la couleur souhaitée pour le produit. À la fin du montage, le comprimé dragéifié a atteint sa taille définitive. [39]

L'étape suivante est la coloration finale du comprimé. Durant cette étape on utilise du sucre dilué selon des concentrations similaires à celui employé dans le lissage. Pour obtenir la coloration désirée on ajoute un colorant à cette solution sucrée. Les concentrations de colorants sont définies et permettent l'obtention de la teinte souhaitée en fin de coloration.

### **2.3.3 Le lustrage**

Le lustrage ou polissage ou cirage est la troisième étape permettant de donner au produit fini un aspect brillant. Cette étape permet l'application de la couche finale grâce à des produits « lustrant ». L'essentiel des produits utilisés est à base de cire naturelle ou synthétique. On retrouve notamment la cire blanche aussi appelée cire de Carnauba issue du *Copernicia prunifera*, un palmier brésilien. [44]

Cette cire est solubilisée dans un solvant volatile, généralement de l'alcool, pour permettre son application. Des cires en copeaux peuvent aussi être mises en contact direct avec les comprimés dans la turbine de dragéification, ce qui évite l'utilisation d'un solvant organique. Cette méthode est toutefois délaissée par les industriels car elle demande un certain temps de contact avec les dragées.

L'aspect brillant conféré par cette étape présente un intérêt esthétique. D'autre part, le film hydrophobe déposé dans cette dernière étape a également un intérêt mécanique en permettant une meilleure déglutition lors de l'absorption du comprimé dragéifié par le patient. En effet, grâce à cette surface lisse, le comprimé à la facilité de glisser dans l'œsophage pour atteindre l'estomac. Cette couche finale hydrophobe protège également l'enrobage de l'humidité. [39]

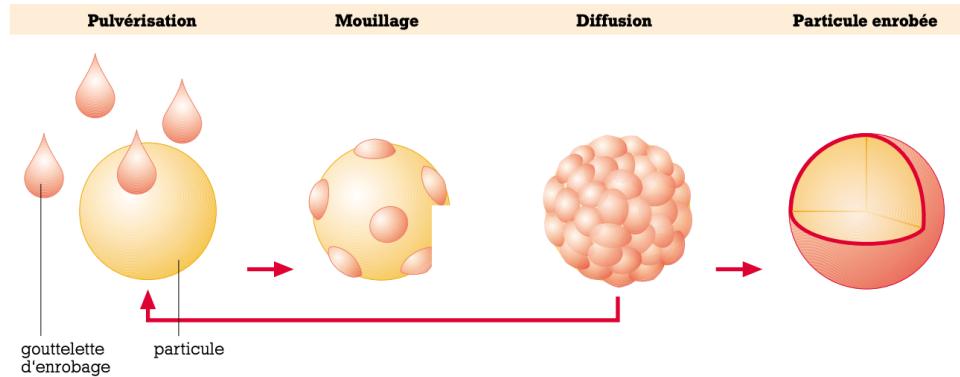


Figure 10 : Schéma d'un comprimé après dragéification/enrobage [45]

La dragéification pharmaceutique comprend plusieurs formes (tablettes, sucre cuit...) Ces formes pharmaceutiques confectionnées à partir d'excipients simples (sucre, miel...) possèdent plusieurs fonctions : La première, leur rôle thérapeutique. Historiquement, on les utilisaient dans les affections bucco-dentaires, rhino-pharyngées, en tant que laxatif ou encore comme pansement gastrique. [46]

La seconde fonction de ces sucres, sirop de glucose, gomme arabique, colorants et parfums vont permettre de masquer la sensation désagréable de certaines préparations et d'associer à l'effet thérapeutique un goût agréable. Les pharmaciens de l'époque s'appropriaient les méthodes de production de l'industrie alimentaire pour confectionner leurs médicaments. [39]

L'efficience des machines utilisées est faible, les quantités produites sont de quelques kilos à une dizaine de kilos. On parlait véritablement de « confiserie ». Les pharmaciens n'hésitent pas à inscrire sur les boîtes en vente, la mention : « bonbon ». [47]



Figure 11 : Publicité pour « bonbons-pastilles » Fructines VICHY [47]

Il faut attendre le XIXème siècle et le dépôt de brevet n°9977(3) du britannique William Brockedon en 1843 pour parler de comprimés. Brockedon a imaginé, fatigué par la qualité médiocre des mines de crayon qu'il utilisait pour dessiner, un procédé permettant d'agréger de la poudre par compactage, entre deux poinçons. Cette invention est ensuite transposée au domaine pharmaceutique. Brockedon réalise un compactage de poudre et n'utilise ni excipients, ni colorant ou arôme. Il signe ainsi la naissance du comprimé. [47]

Les comprimés vont alors succéder aux tablettes et bonbons en raison de nombreux avantages [47] :

- une forme régulière
- un meilleur aspect
- un dosage plus précis
- ils permettent de compacter des produits sensibles à la chaleur ou à l'humidité
- ils assurent un meilleur rendement

## **2.4 Avantages et inconvénients de la dragéification**

### **2.4.1 Avantages**

Les intérêts de la dragéification sont multiples. Tout d'abord, cela concerne le côté esthétique du comprimé. La dragéification permet d'obtenir des comprimés brillants et parfaitement lisses. Toutefois le résultat de la dragéification est personne dépendant en raison du savoir-faire requis pour cette étape.

Tout comme le pelliculage, la dragéification permet également d'atténuer le goût d'un comprimé, notamment grâce aux excipients utilisés : Sucre, gomme, sirop, cire d'abeille... Grâce à leur aspect brillant et lisse, les comprimés enrobés seront plus facilement déglutis par le patient. La biodisponibilité de l'actif peut également être modulée par la dragéification avec des effets retardés, prolongés... [39]

### **2.4.2 Inconvénients**

Les inconvénients de la dragéification sont le temps de processus assez long et peu reproductible à l'échelle industrielle. Elle demande un savoir-faire conséquent de la part des opérateurs en production. Et elle utilise principalement des sucres contre-indiqués dans certaines pathologies. [39]

# **PARTIE II : ÉVOLUTION DE LA RÈGLEMENTATION ET ÉTUDES DE TOXICITÉ**

## 1. Définition et instances réglementaires

Dans les produits alimentaires, (fruits, légumes, boissons, desserts, plats, bonbons), toutes substances intégrées intentionnellement (additif) sont régies par des normes et des directives inscrites dans le Codex Alimentarius. Ce Codex est appliqué par 188 pays dans le monde. Ce codex, créé en 1962, permet d'élaborer des normes, des lignes directrices et des codes d'usages internationaux. Son objectif est de protéger la santé des consommateurs, des travailleurs et de l'environnement en assurant des pratiques loyales dans le commerce de l'alimentation. Les consommateurs y participent également par le biais d'organisations non gouvernementales (ONG). [48]

En France, l'ANSES a pour mission d'évaluer les risques dans le domaine de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Elle contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire humaine dans les domaines de l'environnement, de l'alimentation et du travail. Elle intervient donc dans les différentes étapes de la « chaîne alimentaire ».



Figure 12 : Logo de l'ANSES [49]

L'EFSA est la version Européenne de l'ANSES. C'est une agence indépendante de la Commission Européenne, du parlement européen et des états membres de l'Union Européenne créée en 2002. [50]



Figure 13 : Logo de l'EFSA [51]

## 2. Effets néfastes du dioxyde de titane

Longtemps considéré comme une poussière sans effet nocif, le dioxyde de titane est aujourd'hui classé comme cancérogène dans le groupe 2B selon le Centre International de Recherches sur le Cancer (CIRC), comme évoqué précédemment. En effet, il pénètre principalement dans l'organisme par inhalation quelle que soit sa forme. Cette voie d'entrée dans l'organisme expose particulièrement les travailleurs mettant en œuvre ou produit du dioxyde de titane. Les consommateurs sont eux exposés au dioxyde de titane par ingestion dans les différents produits contenant du dioxyde de titane. Nous allons voir la par suite que le dioxyde de titane possède un effet délétère plus conséquent sous forme de nanoparticule. [9]

Lors de l'absorption, le dioxyde de titane sous forme de nanoparticule, a la capacité à former des agglomérats. Cela conditionne l'absorption par les différentes voies

d'exposition. Plusieurs études ont pu identifier une voie spécifique d'absorption : c'est le cas de la voie intranasale. [52]

Lors des expositions par inhalation, les nanoparticules se distribuent préférentiellement dans les ganglions lymphatiques, le foie et les reins. Le passage de la barrière hémato-encéphalique a également été établi. La demi-vie pulmonaire a été estimée à 550 jours pour une exposition de 18 mois à des concentrations de  $10 \text{ mg.m}^{-3}$  à des particules de  $\text{TiO}_2$  de type P25 Degussa (nanoparticules de 21nm possédant les formes cristallines anatase et rutile avec majoritairement la forme Anatase (entre 70 et 85%)): Largement utilisées dans les différentes études expérimentales. Cette très longue demi-vie pulmonaire met donc en avant le stockage à long terme du dioxyde de titane dans l'organisme. Ce stockage à long terme expose de façon privilégiée les travailleurs en contact avec le dioxyde de titane. [53]

## **2.1 Toxicité aigue**

En aigu, les poussières de dioxyde de titane causent principalement une irritation mécanique au niveau cutané et plus particulièrement au niveau oculaire en cas de projection. En effet, les poussières agissent comme corps étranger et peuvent provoquer un larmoiement ainsi qu'une douleur temporaire cédant au rinçage de l'œil. L'ingestion fortuite quant à elle, ne présente pas de danger immédiat. [9] [54]

Pour ce qui est de la voie respiratoire, de nombreuses études ont démontré la toxicité des particules de  $\text{TiO}_2$  ultrafines, sous la forme nanométrique. Ces différentes

études seront détaillées dans la suite de ce travail. C'est la surface spécifique relative aux nanoparticules qui joue un rôle important, avec comme hypothèse la libération de radicaux libres. [53]

Concernant la voie orale, les effets toxiques sont beaucoup plus rares. L'un des effets principaux est l'augmentation statistique de la masse du foie chez les femelles exposées au risque par rapport au groupe témoin. Les nanoparticules sont à l'origine d'une réaction hépatique lorsque leur taille est comprise entre 25 et 80 nm. Cette réponse inflammatoire hépatique n'est pas la seule réaction, de légères altérations histopathologiques du foie ont également pu être observées, ainsi qu'au niveau des reins. Une augmentation des biomarqueurs enzymatiques cardiaques est également mise en évidence. [55]

Enfin, par voie cutanée, aucun cas de sensibilité particulière ou d'irritation n'ont été rapporté. [53]

## **2.2 Toxicité chronique**

Différents effets ont pu être observés au niveau des poumons, notamment des effets inflammatoires, prolifératifs et des altérations histologiques. Une fois de plus, l'importance des effets est conditionnée par la taille des particules du dioxyde de titane. La forme cristalline et sa capacité à former des agglomérats est également un paramètre à prendre en compte. La forme anatase du dioxyde de titane forme spontanément des

espèces réactives de l'oxygène. Cela contribue à l'augmentation de la toxicité du TiO<sub>2</sub> sous forme anatase. [53]

Une étude datant de 2015, relate les effets du dioxyde de titane de 19,3 nm ± 5,4nm et de diamètre aérodynamique moyen de 470 ± 3,09 nm. L'exposition de souris 6h par jour et 5 jours par semaine pendant 28 jours à différentes concentrations (0 – 2,5 – 5 et 10 mg.m<sup>3</sup>) démontre des effets doses dépendants. [56]

Dès 2,5 mg.m<sup>3</sup>, des effets d'hyperplasie et d'hémorragie pulmonaire ont été observés. Cette dose constitue d'ailleurs le Lowest observable adverse effect concentration (LOAEC). À la concentration de 5 mg.m<sup>3</sup>, une hyperémie, une atélectasie ont été observées. Les effets les plus significatifs sont apparus à 10 mg.m<sup>3</sup>, avec une hyperplasie multifocale également mise en évidence.

Il est à noter que des biopsies histologiques pulmonaires de salariés ayant été exposés au dioxyde de titane ont pu mettre en évidence des dépôts de particules associés non de façon systématique à des lésions inflammatoires ou de fibrose interstitielle. [9]

Une étude menée chez la souris femelle a montré que les animaux présentant des pathologies allergiques sont susceptibles d'être atteints d'aggravation des symptômes respiratoires par rapport aux animaux sans pathologie. [57]

## 2.3 Effets cancérogènes

Les données actuelles diffusées par l'ANSES mettent en évidence l'effet cancérogène du dioxyde de titane chez le rat. Chez l'Homme, la limite actuelle méthodologique des études épidémiologiques disponibles ne permet pas d'étendre cette affirmation. [5]

## 2.4 Autres effets

À ce jour, aucune donnée n'indique un lien de causalité entre le dioxyde de titane et de possibles effets néfastes sur la reproduction, tératogènes ou mutagènes sur l'intégrité génomique. [9] [54]

## 3. Études préliminaires

La plupart des études épidémiologiques analysées font état d'une augmentation significative ou non de la mortalité des cancers du poumon. Aucune d'entre elle n'a permis de mettre en évidence une relation de cause à effet entre l'exposition au dioxyde de titane et l'apparition de cet effet. Plusieurs biais de sélection, de classification mais également de confusion ne permettent pas l'obtention de résultats robustes pour conclure à l'absence ou l'existence d'effet cancérogène chez l'Homme. La majeure partie de ces études est ancienne et ne prend pas en compte la taille et la forme particulière d'exposition au TiO<sub>2</sub>. La première étude réalisée date de 1988.

L'étude de cohorte rétrospective de 1992 réalisée par Chen JL et Fayerweather entre 1935 et 1983 sur des milliers de travailleurs américains exposés à un moment donné au TiO<sub>2</sub>, n'a pas permis de mettre en évidence une augmentation significative du risque de cancer du poumon après exposition au dioxyde de titane. [58] [59]

L'étude de cas-témoins de Boffetta sur 15 000 travailleurs de six pays européens est intéressante du fait de la grande proportion analysée. Les conclusions de cette étude sont : une légère augmentation du risque de cancer du poumon comparativement à la population générale. Les conclusions de cette étude sont biaisées par la proportion de fumeurs inclus dans l'étude. Toutefois l'absence d'augmentation de la mortalité est démontrée dans cette étude datant de 2004. [60]

La prise de conscience réapparaît en 2006 avec le classement du dioxyde de titane dans le groupe 2B – Potentiel cancérogène pour l'homme par le CIRC. Il est classé dans le groupe des substances cancérogènes possible chez l'Homme par voie pulmonaire. Cette classification fait suite à l'examination de deux études rétrospectives sur des travailleurs d'usines de production de TiO<sub>2</sub>. [9]

Dans ces premières études, la taille des particules de dioxyde de titane n'est pas prise en compte ce qui est également un biais dans l'interprétation finale et les conclusions qui en découlent.

## 4. Premières alertes

En mars 2009, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) appelle à la prudence concernant les nanoparticules dans l'alimentation. Cependant dans son rapport « nanoparticules dans l'alimentation », l'agence conclue que les études de toxicité menées par voie orale sont trop lacunaires et peu documentées concernant les caractéristiques des nanoparticules employées. [61]

En octobre 2009, différentes ONGs ont demandé un moratoire sur les nanoparticules dans l'alimentation dans le cadre du débat public national sur les nanotechnologies. Il s'agit des ONGs « France Nature Environnement » et « les Amis de la Terre ». [61]

En 2011, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) diligente des études/rapports qui ne concluent pas sur la dangerosité du dioxyde de titane. [62]

Depuis 2013, la réglementation Européenne oblige les fabricants à apposer la mention (nano) avant le nom de l'ingrédient concerné si celui-ci est composé au minimum de 50% de nanoparticules. Cela s'applique aux produits alimentaires et cosmétiques pour le moment mais pas aux médicaments donc l'étiquetage est contre toute attente moins encadrée.

La Commission Européenne définit un matériau comme nano dès lors qu'il contient au minimum 50% de particules de dimensions comprises entre 1nm et 100nm. Les

industriels ont donc détourné cette règle pour ne pas apposer la mention légale lorsque le dioxyde de titane utilisé ne contient pas plus de 49% de nanoparticules. [64]

En mars 2015 le député européen José Bové appelle au boycott des produits alimentaires contenant l'additif E171 : pour se faire, il brandit sur un plateau de télévision, des paquets de M&M's® et de chewing-gums contenant cet additif alimentaire. [65]

En avril 2016 le dioxyde de titane est inscrit à la feuille de route de la conférence environnementale de 2016 afin d'accélérer l'encadrement de l'usage des nanomatériaux dans les filtres UV des produits cosmétiques. Cette mesure vise notamment l'entrée en vigueur au niveau national de mesures concernant l'emploi du dioxyde de titane sous forme nanométrique. [66]

En juin 2016, l'association Agir pour l'environnement publie également un article attestant de la présence de nanoparticules non étiquetées dans l'alimentation en France. Comme l'association UFC que choisir et 60 millions de consommateurs, les associations font pression sur les pouvoirs publics afin d'interdire au plus vite l'utilisation de l'additif E171 dans l'alimentation. [67]

Il faut attendre 2017 en France et l'arrêté du 5 mai 2017 portant sur les conditions d'étiquetage des nanomatériaux dans les aliments. Le nom des ingrédients présents sous forme de nanoparticules doit être inscrit suivi du mot « nano » entre crochets. [68]

Cette obligation légale d'étiquetage comporte malgré tout quelques limites. L'association 60 millions de consommateurs a testé durant l'été 2017, 18 produits alimentaires et a démontré que tous ces aliments contenaient un taux élevé de dioxyde de titane sous formes de nanoparticules, mais sans mention sur l'étiquetage. [69]

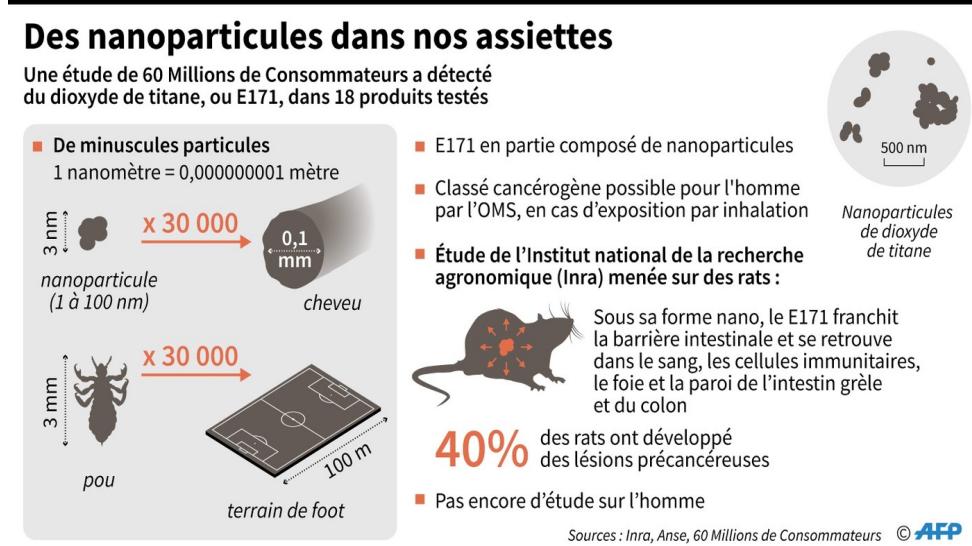


Figure 14 : Résultat de l'étude 60 millions de consommateurs [70]

L'association UFC que choisir a procédé à un test similaire sur 16 produits alimentaires/cosmétiques en janvier 2018 et a pris le parti de déposer plainte contre 9 fabricants pour non-respect de l'obligation de signalement sur l'emballage. [71]

## 5. Cadre juridique

Afin de mieux connaître les quantités et l'utilisation des nanoparticules, la France fut le premier pays européen à légiférer sur les nanoparticules par le biais de la loi Grenelle I du 3 août 2009 à la suite du Grenelle de l'environnement (engagement 159). Ainsi l'article 185 de la loi Grenelle II du 12 juillet 2010 reprend les termes de déclarations

d'utilisation, d'identité, de quantité et d'usage des nanoparticules par les professionnels de l'agroalimentaire La loi numéro 2010-788 du 12 juillet 2010 dite loi « Grenelle II » portant sur l'engagement national pour l'environnement a fixé les objectifs d'obtenir :

- Une meilleure connaissance des nanomatériaux
- Leur traçabilité entre le fabricant, l'importateur, le distributeur et l'utilisateur professionnel
- Une synthèse des connaissances sur les nanomatériaux

Cette loi a permis d'introduire dans le code de l'environnement les articles L.523-1 et L.523-2 qui prévoit une déclaration annuelle. L'article L.523-1 prévoit qu'une partie des informations déclarées soient rendues publiques. L'ANSES a été déclarée gestionnaire des déclarations et des données qu'elles contiennent.

Les professionnels sont contraints de déclarer l'ensemble de leur utilisation à partir de 100g de substance, le tout dans un souci de traçabilité. Ainsi les déclarations doivent être saisies chaque année sur le site R-nano.fr. Le site R-nano recense depuis 2013 l'ensemble de ces déclarations. [72]

Depuis juillet 2016, la réglementation des cosmétiques a évolué. Les fabricants de cosmétiques ne sont plus autorisés à dépasser une concentration de 25% en dioxyde de titane dans la formulation de leur produit. De plus la forme nanoparticulaire est bannie d'utilisation dans les sprays. [73]

En septembre 2016, l'EFSA donne son feu vert à la poursuite de l'utilisation de l'additif E171 malgré l'absence de données fiables, de tests et d'études robustes permettant d'évaluer les effets de cet additif alimentaire. [74]

En novembre 2016, l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS) fourni une valeur repère de 3 microgrammes par kilo et par jour de dioxyde de titane dans l'alimentation. Cette valeur fait suite au rapport d'étude du 4/11/2016. [74] [75]

Dans son rapport, INERIS ne cherche pas à déterminer une valeur toxicologique de référence avec certitude car la variabilité des formes de nanoparticules de dioxyde de titane est à l'origine d'une multitude d'effets observés. Cette variabilité les oblige à proposer une valeur repère. [75]

## 6. Études de toxicité

Pour donner suite à la classification en 2006 par le CIRC du dioxyde de titane dans le groupe 2B, de nouvelles études sur la toxicité du dioxyde de titane sont apparues.

### 6.1 Chez l'animal

Parmi ces études, il y a l'étude de Zhen *et al* de 2012. Dans cette étude portant sur les lésions chroniques de rate de souris après exposition à long terme a des

nanoparticules de dioxyde de titane, il n'est pas démontré d'effet induit par les nanoparticules de dioxyde de titane. [76]

Le 20 janvier 2017, des chercheurs de l'Institut National de Recherche Agronomique (INRA), mettent en garde à la suite de l'étude NANOGUT sur des lésions colorectales précancéreuses et problèmes immunitaires identifiés chez le rat après exposition orale au TiO<sub>2</sub>. Dans cette étude, la question principale est la relation de cause à effet entre le dioxyde de titane alimentaire et l'apport quotidien dans l'alimentation. Cet apport quotidien exposerait les populations à un risque accru d'inflammation intestinale chronique et de cancérogénèse.

Des rats ont été exposés oralement pendant une semaine. Suite à cette exposition, du TiO<sub>2</sub> a été détecté dans des cellules immunitaires observées dans le modèle TiO<sub>2</sub>-NPNM-105. Cette exposition au TiO<sub>2</sub> n'a pas déclenché d'inflammation intestinale. Cependant il a été mis en évidence qu'une exposition plus longue favorise la micro-inflammation du côlon. [77]

Suite à cette alerte de chercheurs de l'INRA, le gouvernement a saisi l'ANSES. C'est en avril 2017 que l'ANSES confirme que l'étude de l'INRA publiée en janvier met en évidence des effets qui n'avaient pas été identifiés auparavant. Parmi les effets identifiés, on retrouve des effets promoteurs de la cancérogenèse et confirme la volonté de conduire des études supplémentaires permettant la parfaite caractérisation des effets sanitaires potentiels dus à l'ingestion de l'additif alimentaire E171. C'est l'étude de Bettini *et al.* de janvier 2017 qui met en avant les potentiels effets promoteurs de la cancérogenèse par l'alimentation et donc la voie orale. [77]

La grande partie des études de toxicité sur l'animal menées se sont intéressées à la voix respiratoire. Dans ces études, des animaux de trois espèces rats, souris et hamsters ont été soumises à différentes concentrations respiratoires. Les concentrations nominales de nanoparticules de dioxyde de titane inhalées par le nez sont de 0,5 ; 2,0 et 10 mg.m<sup>3</sup> pendant 90 jours.

Les hamsters ne présentaient pas d'effets pulmonaires, les souris ont présenté une inflammation pulmonaire avec la plus forte concentration de 10mg.m<sup>3</sup>. Des effets histopathologiques ont également été observés au niveau du poumon chez les rats dès l'utilisation de la concentration 2,0 mg.m<sup>3</sup>. Le rat est l'espèce la plus sensible dans le cadre de ces différentes études, avec des métaplasies et effets néoplasiques ont été observés à la concentration la plus élevée. Ces métaplasies sont la résultante de transformation de cellules matures et spécialisées en une forme qui est anormale pour le tissu observé. En d'autres termes, les cellules apparaissent normales au microscope mais ne constituent pas le type de cellules normalement présentes dans le tissu observé.

Des effets néoplasiques ont également pu être observés aux concentrations élevées, c'est-à-dire la formation pathologique d'un tissu nouveau. D'autres effets comme des hypertrophies, hyperplasies à cellules alvéolaires de type II ont pu être observés à la concentration de 2 mg.m<sup>3</sup>. La dose de 0,5 mg.m<sup>3</sup> peut ici, dans le cadre de ces études identifiée comme No Observed Adverse Effect Concentration (NOAEC). En parallèle, les auteurs de ces études ont pu mettre en évidence une LOAEC de 2 mg.m<sup>3</sup>.

[78]

Les concentrations utilisées pour mettre en évidence des effets cardio-vasculaires sont 10 à 20 fois plus élevés que les concentrations mises en œuvre dans les études de toxicité respiratoire. Les concentrations utilisées par inhalation sont de l'ordre de 10 à 42mg.m<sup>3</sup>. Ces différences ne permettent donc pas de comparer quantitativement les effets cardio-vasculaires et pulmonaires. Il est à noter l'apparition d'une altération de la vasodilatation dès 6 mg.m<sup>3</sup> dans les études par inhalation. Les études portant sur l'immunotoxicité potentielle du dioxyde de titane sont importantes, mais l'hétérogénéité des différentes protocoles et résultats ne permettent pas de mettre en évidence des relations de causes à effet. [78]

## 6.2 Chez l'Homme

Chez l'Homme, plusieurs études ont été conduites afin de statuer sur l'apparition d'effets induits par le dioxyde de titane.

Une étude de Zhen, se concentre sur les effets cardio-vasculaires et pulmonaires à court terme après une exposition dans un atelier de production de produits finis. Cependant des biais de sélection viennent remettre en cause les principales conclusions de cette étude. [79]

L'étude de Bettini S *et al* de 2014, fait état de l'exposition orale aux nanoparticules de dioxyde de titane, du franchissement de l'épithélium buccal et intestinal ainsi que du devenir du TiO<sub>2</sub> et de ces effets sur l'organisme. Jusqu'à cette étude, la voie orale reste

la voie la moins documentée. La voie pulmonaire ou par inhalation fait partie des voies privilégiées d'études. Il y est démontré que les nanoparticules de titane traversent les muqueuses buccales et intestinales pour se retrouver dans la circulation systémique. La quantité de particules de  $TiO_2$  ingérée par un adulte au quotidien a été estimée à 2,5 mg par individu via la consommation alimentaire uniquement. La consommation orale de  $TiO_2$  est la plus importante chez l'enfant de moins de 10 ans en raison d'une consommation plus importante de gâteaux et confiseries. L'exposition au  $TiO_2$  dépend donc en grande partie du régime alimentaire mais également des chewings-gums utilisés ou non ainsi que l'utilisation de dentifrice possédant du dioxyde de titane. [80] Le dioxyde de titane est plus souvent référencé sur l'étiquette des dentifrices par le raccourci : CL77891. [80]

L'évaluation de l'impact du dioxyde de titane sur l'organisme est difficile à cerner car toutes les formes de dioxyde de titane ne sont pas identiques entre elles. Qui plus est, celles-ci diffèrent suivant l'approvisionnement des industriels et les méthodes de fabrication. L'évaluation de sa toxicité s'avère complexe car le dioxyde de titane utilisé lors des différentes études doit être normé afin de satisfaire les différents biais de l'étude. De plus les consommations quotidiennes étudiées sont le reflet de la présence de dioxyde de titane dans les aliments transformés mais ne prennent pas en compte l'eau et d'autres aliments (blé, colza...) considérés comme plus sain mais accumulant du dioxyde de titane. [80]

Enfin, Pelclova *et al* réalisent entre 2015 et 2017, 5 études portant sur des travailleurs exposés, tous issus de la même usine de production de peintures et de pigments contenant du dioxyde de titane. Les études ont été subdivisées afin que chaque groupe de recherche se concentre sur un type d'effet donné et la durée dans le temps de cet effet. [81] [82]

Ces études évoquent de potentiels effets sur les fonctions respiratoires et cardio-vasculaires. Cependant aucune de ces n'études n'a permis de démontrer de lien de cause à effet entre une exposition au dioxyde de titane sous forme micro ou nanométrique et l'apparition d'effets respiratoires ou cardio-vasculaires. Des biais de sélection ne peuvent être exclus car différentes contraintes vis-à-vis de la direction de l'usine se sont ajoutées durant ces études. [78]

Aucune des études chez l'Homme ne permettent d'établir une relation causale entre l'exposition à une fraction respirable de nanoparticules de TiO<sub>2</sub> et l'apparition d'effets biologiques ou sur la santé chez les différents travailleurs étudiés. Des effets sont notamment possibles sur la fonction respiratoire et cardiovasculaire dont certains mécanismes peuvent inclure des réactions de stress oxydatif ou d'inflammation.

Cependant, aucun effet n'inclut d'analyses doses/réponses dépendantes concernant les concentrations de TiO<sub>2</sub> mesurées aux postes des ouvriers. L'exposition de différents individus à leur poste de travail est un biais pour l'étude, avec l'impossibilité

de comparer des concentrations nanométriques de dioxyde de titane similaires ainsi que par le bruit de fond dû aux autres particules présentes dans l'air intérieur. [83]

Au cours de l'année 2017, le 9 juin, l'Agence Européenne des Produits Chimiques (ECHA) suspecte le dioxyde de titane d'être cancérogène et demande des études complémentaires afin de statuer sur cet effet cancérogène. [84]

Durant l'année 2018, les autorités françaises demandent la suspension du dioxyde de titane à la Commission Européenne. L'ANSES n'est toujours pas certaine et convaincue de l'innocuité du dioxyde de titane en 2019. L'interdiction du TiO<sub>2</sub> dans l'alimentation en France est votée et prend effet le 1<sup>er</sup> janvier 2020. [85]

## 7. État des déclarations de l'utilisation de nanoparticules

Après huit années d'existence, le registre R-nano est encore mal tenu. Les déclarations ne sont pas fiables et ne permettent pas une réconciliation à 100% de la fabrication/utilisation de nanoparticules. R-Nano a reçu 52 000 déclarations entre 2013 et 2017. Toutes ces déclarations traduisent une grande diversité d'utilisation de nanomatériaux en France. Les quantités déclarées sont également révélatrices de notre industrie. Plus de 400 000 tonnes ont été déclarées au cours de ces 5 ans de collectes d'informations. L'ANSES exige pour les déclarations futures des données fiables et de qualité. Aujourd'hui, seuls les nanomatériaux de plus de 50% de nanoparticules avec une taille comprise entre 1 et 100 nanomètres sont soumis à déclaration. [86]

Afin de recueillir des données robustes, l'ANSES propose plusieurs points [86] :

- L'élargissement de l'obligation de déclaration à l'ensemble des acteurs de nanomatériaux, à savoir producteurs, importateurs, distributeurs, consommateurs industriels.
- Recenser les travailleurs exposés au quotidien par la manipulation de nanoparticules.

Concernant le point de vue de l'Europe vis-à-vis des nanomatériaux, son encadrement réglementaire est toujours en cours de construction. Le règlement européen Registration, Evaluation and Autorisation of Chemicals (REACH), adopté afin de protéger la santé humaine et l'environnement des dégâts engendrés par les substances chimiques, exige de fournir des informations concernant les substances à l'état nanoparticulaire. Cependant, le règlement REACH est moins exhaustif que le site de déclaration français R-nano. En effet, REACH impose une déclaration à tous utilisateurs de nanoparticules à partir de 1 tonne de matière versus 100 g pour les autorités françaises. [64]

## 8. Évolution de la réglementation

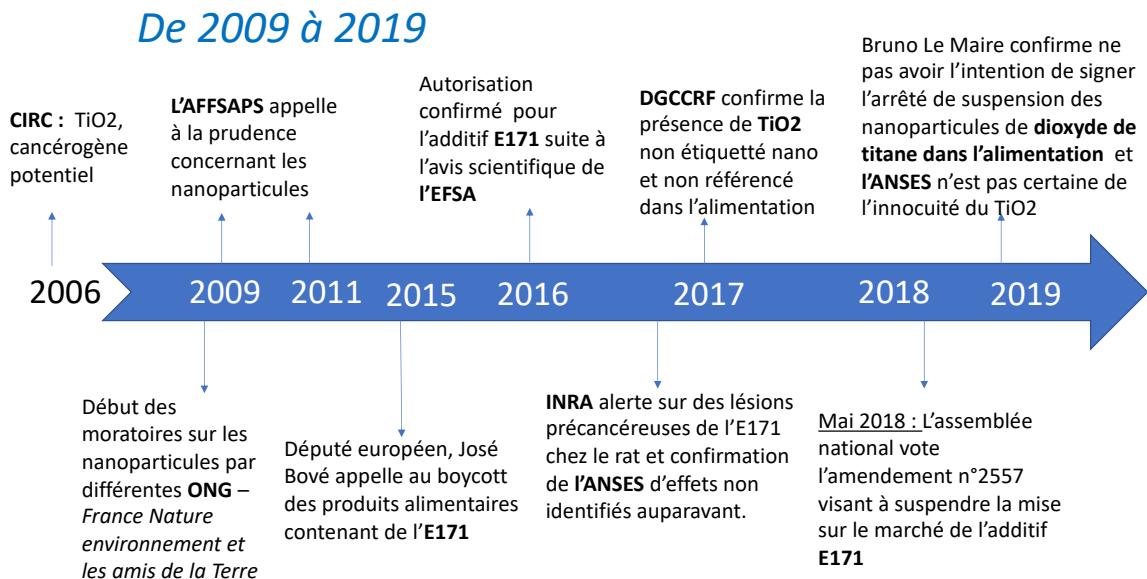


Figure 15 : Frise chronologique sur l'évolution de la réglementation du dioxyde de titane de 2009 à 2019 [61]

En 2006, le TiO<sub>2</sub> a été classé par le CIRC comme additif potentiellement cancérogène. De plus, l'ANSES mène une évaluation des dangers du TiO<sub>2</sub> pour la santé humaine et l'environnement dans le cadre du règlement REACH entré en vigueur le 1er juin 2007. Ce règlement a pour objectif « d'améliorer la protection de la santé humaine et de l'environnement tout en garantissant la compétitivité et en renforçant l'esprit d'innovation de l'industrie chimique Européenne ». Cette harmonisation permet la refonte du système réglementaire européen en matière de produits chimiques en remplaçant bon nombre de règlements et directives existants. Dans ce contexte d'agrégation de données sur les dangers du TiO<sub>2</sub>, l'ANSES prévoit des demandes d'informations constantes auprès des industriels. [87]

L’AFFSAPS ne conclut pas sur la dangerosité du TiO<sub>2</sub> en 2011.

Suite au règlement UE 257/2010, la sécurité de cet additif alimentaire a été réévaluée par le groupe scientifique ANSES à la demande de l’EFSA. Dans cet avis datant de 2016, l’ANSES demande des données supplémentaires permettant de statuer sur les effets possibles de cette substance concernant le système reproducteur humain. Ces données seraient cruciales et permettraient de mettre en évidence une dose journalière admissible (DJA). [5]

Sur la base des informations récoltées lors des études chez l’animal, le dioxyde de titane sous forme de nanoparticules induit des effets au niveau pulmonaire, cardiovasculaire, encéphalique, hépatique et rénale. L’ensemble des études converge vers une toxicité avérée au niveau pulmonaire lors de l’inhalation. Les symptômes se traduisent par une inflammation pulmonaire. Ces effets apparaissent à des concentrations faibles (environ 2 mg.m<sup>3</sup>). Les études ciblant les autres organes n’ont été réalisées qu’à concentration constante et supérieure à 2 mg.m<sup>3</sup>. Ces études chez le rat sont extrapolées à l’Homme malgré les différences anatomiques entre ces deux espèces. Les réactions physiopathologiques entre ces deux espèces sont comparables. L’inflammation pulmonaire chez le rat est donc retenue comme critique dans le cadre de ces études et extrapolable à l’Homme. De nouvelles valeurs d’exposition pour le dioxyde de titane sous sa forme nanomatériaux sont en cours d’évaluation. Cette expertise permettra de déterminer de façon robuste, les méthodes à utiliser pour mesurer les concentrations de TiO<sub>2</sub>-NP dans l’air suite aux recommandations des VLEP par l’agence.

Dans la continuité des travaux de prévention des risques en milieu professionnel, l'ANSES recommande pour le TiO<sub>2</sub>-NP une valeur limite d'exposition professionnelle (VLEP) sur 8h de 0,80 µg.m<sup>-3</sup>. [54] [88]

L'ANSES a été saisie le 4 juillet 2017 par la direction générale de la santé (DGS) ainsi que la direction générale de la prévention des risques et de la direction générale du travail. Dans cet avis, l'ANSES rend compte d'une valeur toxicologique de référence chronique par inhalation concernant le dioxyde de titane sous forme nanométrique. Avant cet avis du 17 décembre 2020, le dioxyde de titane disposait une valeur moyenne d'exposition VME pour une fraction inhalable de 10 mg.m<sup>-3</sup> fixé par circulaire du 13 mai 1987. L'ensemble de cet avis porte sur le dioxyde de titane sous forme nanométrique sous la forme P25.

L'ANSES recommande donc pour la forme P25 du TiO<sub>2</sub> sous forme nanoparticulaire, une valeur limite professionnelle sur huit heures : (VLEP-8h) de 0,80µg.m<sup>-3</sup> ainsi qu'une valeur limite court terme (VLCT-15min) de 4µg.m<sup>-3</sup>.

L'ANSES précise par ailleurs que malgré la constitution de ces valeurs limites professionnelles, la recommandation de l'agence vise à limiter les expositions de tous les travailleurs au dioxyde de titane sous toutes ces formes.

Dans ce rapport, la génotoxicité a également été prise en compte et les conclusions de l'agence sont similaires à celles du CIRC (2010), du rapport de l'ANSES de 2016 et de l'Organisation de Coopération et de Développement Économique (OCDE) de 2018, le TiO<sub>2</sub>-NP présente une faible génotoxicité sur la base des différents résultats. Des effets cancérogènes peuvent apparaître toutefois à forte dose et induisent une réponse inflammatoire du sujet. C'est le cas chez le rat, où il est considéré comme agent cancérogène à haute dose induisant une réponse inflammatoire pulmonaire. Les données épidémiologiques restent trop faibles afin de conclure à l'effet cancérogène chez l'Homme. [89]

D'après la Commission Européenne en 2011, un nanomatériau est défini par : « Un matériau naturel formé accidentellement ou manufacturé contenant des particules libres sous forme d'agrégat ou sous forme d'agglomérat, dont au moins 50% des particules dans la répartition numérique par taille, présentent une ou plusieurs dimensions externes se situant entre 1nm et 100nm. » [64]

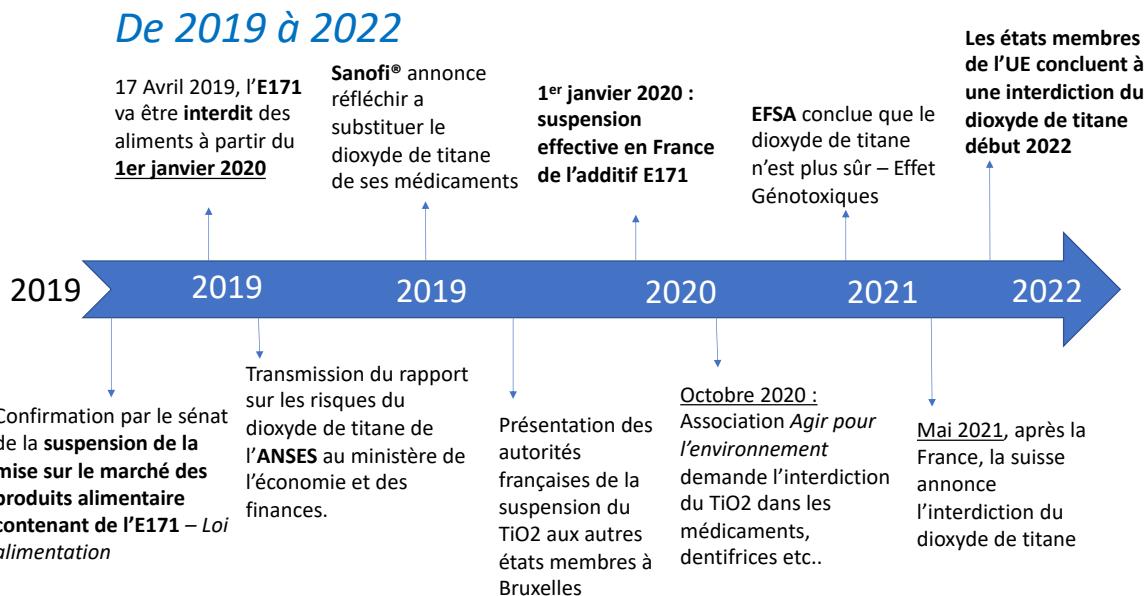


Figure 16 : Frise chronologique sur l'évolution de la réglementation du dioxyde de titane de 2019 à 2022 [61]

Le dioxyde de titane a été autorisé comme additif alimentaire jusqu'au 1<sup>er</sup> janvier 2020. C'est l'arrêté du 17 avril 2019 qui a suspendu la mise sur le marché des denrées contenant l'additif E171. Les conditions d'arrêt d'utilisation du dioxyde de titane sont prévues par l'article L.521-17 du code de la consommation, conformément à l'article 53 de la loi n° 2018-938 du 30 octobre 2018 afin de contribuer à une alimentation saine, durable et accessible à tous à l'issue des États généraux de l'alimentation lancés en 2017. Cette mesure de suspension de l'utilisation du dioxyde de titane fait suite à une étude de l'INRA publiée en janvier 2017 et qui indique que l'utilisation du dioxyde de titane en tant qu'additif dans les denrées alimentaires est susceptible de générer des effets promoteurs de la cancérogénèse colorectale. [90] [91]

L'ANSES a constitué un groupe de travail « Nanos et alimentation ». En parallèle de ce groupe de travail l'agence a été saisie en février 2019 pour faire le point des études

de toxicologie par voie orale du E171 afin d'actualiser ses recommandations. Suite à cette expertise, l'agence a conclu : « Qu'elle ne disposait pas d'éléments nouveaux permettant de lever les incertitudes sur l'innocuité de l'additif E171 et qu'elle réitérait ses recommandations générales de limitation des expositions pour les travailleurs, consommateurs et l'environnement en favorisant des alternatives sûres et équivalentes en matière d'efficacité. »

À la suite de cette expertise, la Commission Européenne a demandé à l'EFSA de conduire un rapport scientifique et technique urgent. Dans sa déclaration du 10 mai 2019, l'EFSA conclut que l'expertise de l'ANSES n'identifie pas de nouvelle découverte majeure qui irait à l'encontre des deux avis scientifiques de 2016 et 1018 sur la sécurité du dioxyde de titane.

En parallèle de la demande d'expertise initiée à l'ANSES, l'agence a été chargée de définir une valeur toxicologique de référence (VTR) pour le dioxyde de titane sous forme de nanoparticule.

L'agence recommande ainsi une VTR chronique par inhalation pour la forme P25 du TiO<sub>2</sub> nanoparticulaire de 0,12 µm<sup>-3</sup> afin de prévenir de l'inflammation pulmonaire. Il s'agit de la première VTR définie pour un nanomatériau en France. Cette valeur de référence va permettre d'établir les risques professionnels encourus dans le cadre d'installation de nouveaux sites industriels en France.

Son utilisation est encadrée par le règlement européen : CE n° 1333/2008 sur la base d'études et d'évaluation des risques réalisées par l'EFSA.

Dans ses recommandations, l'EFSA n'indique pas de quantité maximale autorisée. Cependant, l'Autorité Européenne autorise son utilisation dans la base de préparation d'aliments assortie de la mention « Quantum satis » qui signifie en quantité suffisante. Ainsi l'industriel doit employer le TiO<sub>2</sub> « conformément aux bonnes pratiques de fabrication et dans des quantités n'excédant pas celles nécessaires pour obtenir l'effet escompté », à savoir la coloration de l'aliment.

L'ANSES, dans son avis (saisine n° 2019-SA-0036) du 12 avril 2019 recense 25 nouvelles études relatives à la toxicité E171 par voie orale.

Des modifications de la régulation des histones ou des anomalies de développement chez les invertébrés après 7 jours de traitement sont observées. De plus, ces différentes études signalent des modifications d'expression des gènes suivant un modèle d'inflammation. Toutes ces modifications seraient en faveur d'effet promoteur potentiel évoqué dans les études d'Ortega *et al* (2016) et Bettini *et al* (2017). Dans l'étude le colorant E171 induit l'augmentation de l'expression de p65-NF-kB, un facteur exprimé dans l'inflammation. [92] Des effets génotoxiques *in vitro* via le stress oxydant sont également observés dans la liste des 25 études passées au crible.

Ces différents éléments, ne permettant pas de lever les incertitudes et l'innocuité de l'E171, l'ANSES réitère ses recommandations : caractériser précisément sur le plan physico-chimique le E171. Les différentes études regroupent une hétérogénéité entre les différents lots de dioxyde de titane utilisé. [93]

Suite à une demande de mise à jour de la Commission Européenne en mars 2020, l'EFSA a elle-même mis à jour son évaluation concernant la sécurité du dioxyde de titane, l'additif alimentaire E171. Cette mise à jour remet en cause les principales données publiées en 2016 qui nécessitaient des recherches approfondies afin de combler les lacunes concernant cet additif. Le président du groupe scientifique de l'ANSES a tenu compte de l'ensemble des études et des données scientifiques disponibles. Dans ses conclusions, le professeur Maged Younes et le groupe de travail concluent que cet additif alimentaire ne pouvait plus être considéré comme sûr. Ce sont notamment des données concernant les problèmes de génotoxicité qui ont remis en cause le statut du dioxyde de titane. C'est après l'ingestion orale d'une petite quantité de particules de dioxyde de titane, que celui-ci est susceptible de se retrouver dans certaines cellules de l'organisme. Le dioxyde de titane E171 contient en moyenne 50% de particules de taille nanométrique c'est-à-dire des particules inférieures à 100 nanomètres. Ce sont notamment ces particules nanométriques qui viennent s'accumuler chez les consommateurs. Les résultats de cette étude ne permettent pas de conclure ni même d'exclure un problème de génotoxicité. Par conséquent ces mêmes experts ne peuvent pas établir de concentration maximale et minimale concernant l'apport quotidien de cet additif alimentaire. Le groupe scientifique a estimé d'après le règlement de l'Union Européenne UE 231/2012 qu'il n'y a actuellement pas de limitation concernant la teneur en nanoparticules dans le E171. Cette partie floue de la réglementation conditionne une grande partie des études scientifiques concernant la génotoxicité probable du dioxyde de titane. En effet, ce sont majoritairement les particules inférieures à 100 nanomètres qui seraient potentiellement les plus délétères. Le pourcentage de particules inférieures à 30 nanomètres retrouvées dans les échantillons de dioxyde de titane analysés d'aliments représenterait 1% de l'ensemble des particules, une majorité de particules se situe entre

30 et 100 nanomètres. Il est probable que la majorité des petites particules de dioxyde de titane inférieures à 50 nm forment entre elles de grands agglomérats. Si une dispersion est appliquée, ces agglomérats viennent à disparaître ce qui entraîne une augmentation du nombre de particules nanométriques inférieures à 50 nanomètres libres.

Dans les études récentes, l'absorption des particules de TiO<sub>2</sub> après ingestion est faible. Cependant c'est l'accumulation de ces mêmes particules qui pose un problème. Une nouvelle étude vise à comprendre et analyser les effets de ces nanoparticules sur l'organisme. Cette étude EOGRT n'a pas démontré d'effet indésirable jusqu'à une dose de 1000 mg.kg. Outre cette nouvelle étude, la littérature scientifique n'a pas démontré d'effets sur la reproduction ou le développement jusqu'à des doses de 1000mg.kg/jour. Toutefois, il est quand même cité dans cette étude que les particules de dioxyde de titane ont le potentiel d'induire des cassures de brins d'ADN et des dommages chromosomiques, le tout sans mutation génétique apparente. Suite à l'ensemble de ces incertitudes, le groupe scientifique a conclu que le dioxyde de titane ne peut plus être considéré comme sûr lorsqu'il est utilisé comme additif alimentaire. [94]

Le 23 décembre 2020, la France a reconduit (suspension initialement prévue par l'arrêté du 17 avril 2019) cette mesure de suspension de l'utilisation de l'additif E171 sur le marché des denrées alimentaires suite à l'arrêté du 21 décembre 2020 entrant en vigueur le 1<sup>er</sup> janvier 2021 et pour une durée d'un an. [95]

Dans le cadre de l'évaluation des substances sous le règlement REACH, l'ANSES a publié un avis le 9 mars 2021 relatif à l'évaluation du dioxyde de titane. Cette substance

est enregistrée auprès de l'ECHA dans le cadre du programme REACH. La France fait office de précurseur avec l'inscription du dioxyde de titane au Plan d'Action Continu Communautaire (CoRAP). La préoccupation des autorités se focalise notamment sur son potentiel cancérogène mutagène et génotoxiques de par son très fort tonnage annuel, ses usages dispersifs et l'exposition des travailleurs mais aussi et surtout des consommateurs. Les informations disponibles via la littérature scientifique se basent principalement sur les nanoformes de dioxyde de titane également appelé TiO<sub>2</sub> NPs. Cette forme nanoparticulaire peut entraîner une toxicité via une exposition répétée par inhalation. Cette exposition au dioxyde de titane par inhalation provoque des inflammations pulmonaires et des effets néfastes sur le système cardio-vasculaire. Le système nerveux central, le foie et les reins sont également impactés. [96] [97]

L'Union Européenne va interdire le dioxyde de titane E171 comme additif alimentaire en 2022 par souci de sécurité alimentaire. En mai 2021, la Commission Européenne a proposé aux états membres l'interdiction de cet additif controversé dans les préparations alimentaires. Les états membres ont approuvé récemment (8 octobre 2021) la proposition visant à bannir l'utilisation du TiO<sub>2</sub> en tant qu'additif alimentaire à partir de 2022. Cette proposition repose sur la base de données scientifiques de l'EFSA datant du 6 mai 2021 que l'additif E171 n'est plus considéré comme sûr en tant qu'additif alimentaire. Dans cette évaluation de la sécurité alimentaire de l'E171, l'EFSA amende les résultats de sa précédente évaluation de 2016. Ainsi l'évaluation de la génotoxicité rentre en compte dans cette évaluation. Dans ce rapport, les risques sur le dioxyde de titane sont évalués dans son usage d'additif alimentaire et non liés aux risques d'autres utilisations. À l'heure actuelle, les cosmétiques et les médicaments ne semblent pas entrer dans le cadre de cette interdiction. La Commission rappelle bien que : « Au total,

le bénéfice avéré apporté par la prise d'un médicament contenant du TiO<sub>2</sub> comme excipient est largement supérieur à ce risque non confirmé. La Commission recommande aux patients de ne pas arrêter leur traitement sans avis médical préalable ». [98]

D'autres études sont en cours et financées par l'appel à projets PNR-EST – sur la thèse « Environnement santé-travail » par l'ANSES. Cet appel à projet a été lancé en octobre 2020 et vise à prioriser les recherches concernant les plans nationaux santé environnement, santé au travail, cancer et Ecophyto. Parmi ces études, certaines sont en cours de publication et décrivent d'autres effets du TiO<sub>2</sub>, notamment le potentiel passage de la barrière hémato-encéphalique. L'ensemble de ces études feront l'objet de vérification par l'EFSA. [5]

Concernant la réglementation des pays frontaliers : La Suisse va suivre l'exemple de la France en interdisant l'utilisation du dioxyde de titane comme additif dans l'alimentation d'ici fin 2021. Cette interdiction fait suite à la réévaluation de l'EFSA. L'absence de risque sur la génotoxicité et donc de cancer potentiel a conduit les autorités helvétiques à proposer l'interdiction de cet additif dans l'alimentation. Malgré cette absence d'interdiction à ce jour, des produits exempts de l'E171 existent. En effet, certaines marques de chewing-gum ont fait le pari d'exempter leurs produits de dioxyde de titane avant l'interdiction. [99]

En date du 8 octobre 2021, la Commission Européenne a publié officiellement le texte final de l'amendement concernant la liste des additifs alimentaires. L'Agence Européenne des médicaments (EMA) également a publié dans le même laps de temps

son rapport sur les médicaments humains et vétérinaires. Cet amendement à la législation maintient provisoirement l'inclusion de l'E171 dans la liste des colorants utilisés et autorisés pour permettre son utilisation dans les médicaments. Les rapports soulignent l'intérêt et l'utilité de ce colorant dans les médicaments humains et vétérinaires en justifiant du manque d'alternative développée afin de pallier cette perte d'exploitation du TiO<sub>2</sub>. L'EMA s'engage à réévaluer l'impact et le risque dans 3 ans. L'agence souligne que l'industrie pharmaceutique a un devoir d'identification et de recherches d'alternatives le tout en conservant la qualité, la sécurité et l'efficacité.

Les prochaines étapes prévues par les différentes institutions sont :

- 4<sup>ème</sup> trimestre 2021, période d'examen par le parlement européen et le conseil européen
- D'ici fin 2021 : si absence de véto, adoption formelle du texte par la Commission Européenne.

Le 11 octobre 2021, des experts en sécurité de l'European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA) se sont réunis pour discuter des prochaines mesures à prendre par l'industrie conformément aux attentes énoncées dans le texte adopté. [100]

# **PARTIE III :**

## **ALTERNATIVES AU**

## **DIOXYDE DE TITANE**

## **DANS L'INDUSTRIE**

## 1. Généralités

Les réglementations évoluent rapidement, comme nous avons pu le voir dans la partie précédente. Suite à l'interdiction du dioxyde de titane en France récemment, c'est désormais l'Union Européenne qui souhaite suivre cette démarche pour 2022. Les nouvelles études scientifiques viennent également démontrer pour la plupart, une absence d'innocuité de ce produit. De plus le principe de précaution domine de plus en plus en matière de sécurité des consommateurs.

Les industriels français de l'alimentaire ont ainsi été obligés de faire face en palliant le retrait du dioxyde de titane de leur formulation. Nous verrons dans cette partie les parades trouvées par les industriels français et européens afin d'anticiper l'interdiction de mise en œuvre de l'additif E171 à compter de mi-avril 2022. Nous nous intéresserons aussi aux industriels alimentaires car bien que les secrets de l'industrie alimentaire soient conservés et les dépôts de brevets présents, leur mise en place est facilitée par une réglementation plus souple comparativement aux dossiers fastidieux d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments (AMM) des produits pharmaceutiques.

Les fournisseurs d'excipients ainsi que les laboratoires cosmétiques sont également dans des phases de Recherche & Développement (R&D) afin d'envisager une interdiction future de l'excipient.

## 2. Contexte

Il est important de comprendre l'utilité du dioxyde de titane et les difficultés de son remplacement. Si l'indice de réfraction est faible, la couleur visible du comprimé pelliculé sera une combinaison de la couleur du comprimé et de celle du film déposé via pelliculage/enrobage. Si certaines variations de couleurs du noyau (points noirs ou tâches) surviennent, la couleur du comprimé pelliculé sera impactée. La couleur d'un même film de pelliculage sera différente selon la couleur du noyau. Il sera notamment plus difficile de pelliculer un comprimé de noyaux d'une autre couleur que blanc.

Actuellement, les fabricants de suspensions ne donnent aucune garantie de reproduire sans  $\text{TiO}_2$ , une coloration et un pouvoir opacifiant identique à une composition avec  $\text{TiO}_2$ .

Pour se rapprocher d'un résultat identique avec le  $\text{TiO}_2$  dans la composition, il faut gagner en masse de film de pelliculage. Pour uniformiser la couleur d'un comprimé sans dioxyde de titane, l'ensemble des acteurs s'accordent sur une prise en masse minimum de 5% versus 2 à 3% avec dioxyde de titane.

Cette envie de se rapprocher de la couleur d'origine n'est pas sans conséquence, un gain en masse trop important peut avoir plusieurs effets sur les contrôles réalisés avant libération. De plus les études de stabilité se retrouvent également impactées. Les actions de l'environnement extérieur tel que l'air, le dioxygène et de la lumière se retrouvent modifiés. Les différents essais menés montrent qu'il est difficile d'obtenir une teinte similaire sans dioxyde de titane, qui plus est avec des couleurs claires ou pastels.

Les essais sont plus concluants sur l'opacité dès lors que les teintes travaillées sont plus foncées. Les pigments sont utilisés en plus grande quantité pour obtenir des résultats similaires.

La modification de la couleur des comprimés sans dioxyde de titane risque également de poser différentes problématiques directement liées à l'aspect de celui-ci. L'impact sera visible pour les études cliniques en double aveugle. Ces études cliniques nécessitent que les patients et médecins participants n'aient pas connaissance de la caractérisation du comprimé étudié. Hélas, un changement de teinte pourrait alerter/éveiller/fausser la neutralité des médecins et patients dans ces études.

### **3. Alternatives dans l'industrie alimentaire**

Chez les industriels de l'alimentaire, avec l'interdiction de l'E171 de la liste des ingrédients depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2020, les grands groupes industriels sont contraints de revoir leurs recettes afin de pouvoir vendre leurs produits.

Depuis l'interdiction d'utiliser le dioxyde de titane en tant qu'additif alimentaire, l'entreprise Mars incorporated<sup>®</sup> et son produit M&M's<sup>®</sup> s'est vu obligée de modifier sa recette. Ils ont remplacé donc l'additif E171 par de l'amidon de riz. Cette modification de recette n'est pas anodine puisque près de 40000 heures de recherche et de développement ont été nécessaires afin d'aboutir à une recette efficiente. Cette déconvenue a entraîné l'entreprise à investir du temps et également de l'argent afin de pouvoir continuer à produire et à vendre sur le marché européen. En France, c'est d'un

total de 70 millions d'euros pour arriver au résultat final. Des brevets ont été déposés afin de protéger la fabrication d'encre alimentaire à base de carbonate de calcium. [101]

D'autres industriels alimentaires réfléchissent également à des alternatives au dioxyde de titane E171. Des solutions ont été trouvées afin de rendre brillants les glaçages, ou encore d'augmenter la couleur de certains bonbons. Certains proposent de le remplacer dans la pâtisserie par des glaçages miroir à base de chocolat blanc. Le chocolat blanc va venir remplacer le dioxyde de titane afin d'obtenir un aspect attrayant. [102]

D'autres proposent de simplement retirer le dioxyde de titane sans chercher à le remplacer. C'est le cas de l'entreprise Sucralliance® qui en rachetant l'entreprise Verquin® ayant comme bonbon phare les « têtes brûlées » a décidé après plusieurs tentatives de remplacement infructueuses de ne pas remplacer le dioxyde de titane. Ainsi le produit se veut plus terne et moins brillant qu'avec l'ancienne formule. Pour le directeur marketing en place, il s'agit d'une demande des consommateurs et ceux-ci sont avertis que le dioxyde de titane n'a qu'un effet blanchissant sans pouvoir nutritif ou gustatif. Cela a impliqué au démarrage une augmentation des réclamations pour défauts d'aspect du produit. En conclusion les changements opérés par l'entreprise n'ont pas affecté son chiffre d'affaires global. [103]

Le syndicat national de la confiserie a déposé un engagement écrit de leur nouvelle charte de déontologie en juin 2018 où 100% des confiseurs se sont engagés à supprimer le dioxyde de titane de leurs produits. En pratique, cet engagement date de 2017, et à

la veille de la publication de cette charte, 90% des confiseurs ont éliminé la substance E171 de la liste de leurs ingrédients. [104]

## 4. Brevets déposés

Le brevet WO2018112288/A1 traite des compositions opacifiantes stables au processus pour produits et procédés alimentaires. Dans ce brevet, il est indiqué les différents modes d'opacifications et les excipients utilisés en remplacement du dioxyde de titane. Il est cité : « un amidon alimentaire modifié avec au moins 70% de poids de fibres et un concentré minéral de lait d'au moins 24% en poids de calcium ». L'ensemble confère à l'aliment une valeur de brillance : L\* du produit alimentaire transformé supérieure à 70%. Ce brevet traite d'alternative au TiO<sub>2</sub> par des essais à base d'amidon de riz conjugué avec du carbonate de calcium sous certaines proportions.

L'avantage principal est de s'affranchir du TiO<sub>2</sub> de plus en plus décrié par les consommateurs. Les inconvénients sont une mauvaise résistance à la chaleur de ces deux composés, l'influence sur le pH des systèmes alimentaires pour le carbonate de calcium, et cela confère un aspect blanc terne dans le temps ainsi qu'une saveur désagréable. Enfin, si l'amidon de riz se gélatinise, cela entraîne une perte de son pouvoir opacifiant. [105]

## 5. Alternatives dans l'industrie pharmaceutique

Les solutions actuellement disponibles sur le marché des fabricants d'agent de pelliculage seront trop peu nombreuses et répondent difficilement à la demande croissante en naturalité et neutralité des consommateurs. Toutefois, certains laboratoires ont réussi à outrepasser l'utilisation de dioxyde de titane. Démonstration.

### 5.1 SEPPIC® – SEPIFLIM™ WHITE TF

L'entreprise SEPPIC® a annoncé en novembre 2017, la disponibilité sur le marché de son nouvel agent de pelliculage sans dioxyde de titane, le SEPIFLIM™ WHITE TF. Cette nouvelle suspension de pelliculage possède un fort pouvoir couvrant et blanchissant. Elle permet de réaliser des comprimés blancs tout en s'approchant des résultats obtenus avec TiO<sub>2</sub>. Cette formulation a été mise au point à la suite de la demande grandissante des industriels d'obtenir une alternative aux solutions de pelliculage sans TiO<sub>2</sub>. Cette formulation peut être préparée de façon extemporanée. Elle est dépourvue de TiO<sub>2</sub> et d'aluminium. La préparation est sous forme de poudre. La solution d'enrobage est gastrosoluble pour un profil biopharmaceutique similaire aux autres suspensions. L'entreprise promet un gain de seulement 5 % en poids du comprimé nu avec des propriétés de dissolution et de désagrégation similaires. [106]

De plus l'aspect esthétique s'approche d'un comprimé pelliculé avec une solution contenant du dioxyde de titane et avec un gain en masse de 4%. L'opacité est considérée comme correcte sur la base d'un comprimé de placebo jaune. [106]



Figure 17 : Comparatif de pelliculage avec du dioxyde de titane et du SEPIFILM™ TF

[106]

Les résultats sont confirmés dans une étude avec méthode CIELAB. La méthode CIELAB également appelée  $L^*a^*b^*$  CIE 1976 est un espace de couleur permettant de caractériser les couleurs de surface. Cette méthode reproductible est donc adaptée à l'évaluation de la couleur des comprimés. La valeur  $L^*$  représente la clarté (Lightness), les valeurs  $a$  et  $b$  expriment l'écart de la couleur par rapport à une surface grise de même clarté (témoin). Cette méthode permet notamment de mesurer et évaluer la blancheur d'un comprimé. Les valeurs vont de 0 = noir à 100 = blanc. La valeur  $L^*$  obtenue pour la solution SEPIFILM™ WHITE TF est sensiblement équivalente aux valeurs obtenues avec une suspension contenant du dioxyde de titane. [106]

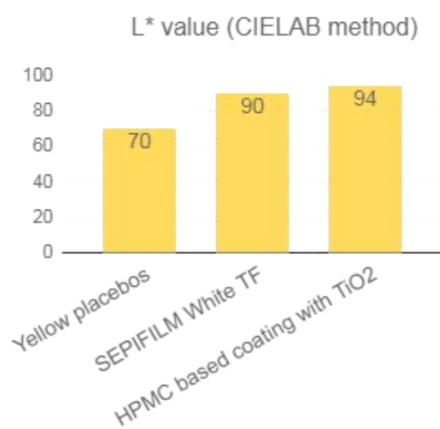


Figure 18 : Comparatif des valeurs  $L^*$  avec du dioxyde de titane et du SEPIFILM™ TF

[106]

## **5.2 SEPPIC® – SEPIFLIM™ NATURALLY COLORED**

De plus, la recherche et le développement de chez SEPIFILM™ ont permis d'y ajouter des additifs colorants. Ainsi cette nouvelle gamme permet d'élargir la palette de couleurs dont les fabricants industriels disposent pour l'enrobage de leurs spécialités. L'avantage de cette gamme de pelliculage est qu'elle est uniquement colorée par le biais de colorants alimentaires. On retrouve notamment dans les aliments suivants : concentrés de fruits, légumes, plantes mais également des algues. Toutes ces différentes sources sont des éléments attrayants pour le consommateur en terme d'étiquetage. Plusieurs couleurs ont été développées par SEPPIC® : il existe du rouge, du rose, du bleu, du jaune et du vert. La présence des 3 couleurs primaires permet ensuite de les mélanger pour obtenir un nombre de teintes importantes. Les principaux avantages de cette suspension de pelliculage sont :

- Un pré-mélange prêt à l'emploi, permettant d'être préparé extemporanément au plus près de la production en fonction des aléas. De plus, sa manipulation est aisée car présent sous forme de mini-granules et non sous forme de poudre. Cette différence permet de contrôler l'empoussièvement de la zone de préparation.
- Pelliculage aqueux de haute qualité permettant de s'affranchir de solvants différents de l'eau. Avantage bien perçu par le consommateur en terme de transparence.
- Dans les différents tests et études comparatives menés par SEPPIC®, l'adhésion du film est satisfaisante et permet une bonne délimitation des contours des logos éventuellement présents si comprimés gravés.

Toutes ces propriétés font que le SEPIFILM™ NATURALLY COLORED est pour le moment majoritairement utilisé pour les compléments alimentaires et les confiseries car il respecte la réglementation Européenne. Cette gamme est certifiée sans aluminium, sans TiO<sub>2</sub>, sans colorants artificiels et azoïques, mais également sans Organismes Génétiquement Modifiés (OGM). Les équipes de SEPPIC® indiquent sur leur site internet qu'un dépôt de brevet est en cours pour cette formulation. [107]

### **5.3 SEPPIC® – SEPIFLIM™ SC NUTRITION**

Cet agent de pelliculage est dédié à la dragéification. Il est également conçu prêt à l'emploi. Il est adapté pour les dragées et comprimés utilisant le procédé de dragéification pour recouvrir les noyaux. Il possède un agent à base de sucre et d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC). Ces deux agents garantissent un pelliculage reproductible et homogène. Sa formulation à base de mini-granules permet à ce pré-mélange de se disperser rapidement et facilement dans l'eau. Le tout sans produire de poussière et de grumeau. Cet agent de dragéification est seulement disponible en couleur blanche. Il est utilisé en majorité dans les compléments alimentaires et en confiserie. Il est conforme aux réglementations Européennes et Américaines concernant les compléments alimentaires et confiseries. [108]

## 5.4 COLORCON®

Un nouveau système de pelliculage blanc sans dioxyde de titane est en phase expérimentale depuis octobre 2020. Ce nouveau mélange pour suspension de pelliculage est testé uniquement sur complément alimentaire. Le lancement de cette nouvelle alternative est prévu pour 2021. La certification pharmaceutique est espérée par l'entreprise COLORCON® pour 2021. L'ensemble des matières premières rentrant dans cette composition sont pharmaceutiques.



Figure 19 : Extrait des teintes par COLORCON® sans dioxyde de titane [109]

L'entreprise COLORCON®, leader dans les préparations de pelliculage a développé deux solutions afin de répondre aux préoccupations croissantes de formulation sans dioxyde de titane :

- OPADRY® TF : TF signifiant TiO<sub>2</sub> Free, soit en français sans dioxyde de titane.
- NUTRAFINISH® : Solution de pelliculage pour compléments alimentaires.

Ces deux formulations utilisent une palette de coloration possible le tout en utilisant des pigments non synthétiques comme l'oxyde de fer. Cependant, l'entreprise précise bien sur son site internet qu'il n'existe pas de solution avec comme alternative directe, un autre excipient aussi opacifiant que le dioxyde de titane. Les solutions

proposées sont des alternatives permettant de se rapprocher au maximum des standards de couleur et donc d'aspect initialement présent sur les comprimés avec un mélange contenant du dioxyde de titane. Bien qu'il n'y ait pas d'alternative directe au TiO<sub>2</sub> avec un facteur d'opacification équivalent et aspect aussi brillant, COLORCON® a formulé des préparations pour la plupart des applications de pelliculage industriel. Avec le retrait du marché potentiel de l'opacifiant star, les pigments utilisés dans ces formulations ne reprennent pas d'agent opacifiant. La résultante de ce retrait d'excipient entraîne des couleurs plus vives suivant les pigments utilisés. Ces nouvelles formulations proposées en anticipation permettent au fabricant une finition de pelliculage afin de répondre aux préoccupations actuelles des consommateurs. L'entreprise assure pouvoir se rapprocher de chaque couleur déjà existante avec les formulations sans dioxyde de titane. La différence entre ces deux solutions est la présence de pigments naturels dans la formulation NUTRAFINISH®. Cette formulation est destinée aux compléments alimentaires [109]

Ces deux formulations sans dioxyde de titane ont plusieurs avantages :

- Permettent une finition et un aspect du comprimé pelliculé proche des solutions de pelliculage actuelles avec TiO<sub>2</sub>
- Une formulation pouvant être envisagée avec différents pigments afin d'obtenir la teinte souhaitée
- Répondent aux préoccupations grandissantes des consommateurs vis-à-vis des formulations.
- Possibilités d'anticipation de l'évolution de la réglementation concernant le marché des médicaments.

## 5.5 HARKE PHARMA GMBH®

Harke Pharma® est un revendeur d'excipients, il ne fabrique pas à proprement parler de suspension et privilégie donc la préparation par l'utilisateur. Cependant leurs propositions d'alternatives sont issues de leur catalogue produits et semblables aux autres alternatives proposées à base de carbonate de calcium, cellulose microcristalline, L-HPC, isomalt, talc). Là aussi, la réfraction de la lumière n'est pas aussi performante qu'avec le dioxyde de titane. [110]

Préambule : Dans les deux cas suivants nous allons détailler comment l'entreprise de compléments alimentaires Arkopharma® a fait le pari d'adapter deux références de leur catalogue aux attentes des consommateurs.

## 5.6 ARKOPHARMA®

Le laboratoire Arkopharma s'est également empressé de modifier la composition de ses compléments alimentaires. C'est le cas d'Arkorelax sommeil fort®.



Figure 20 : Complément alimentaire Arkorelax® - sommeil fort [111]

En regardant de plus près la composition de ce complément alimentaire, il est indiqué sans dioxyde de titane. Ce complément alimentaire est un mélange de plantes et de mélatonine pour aider à un sommeil réparateur. Sa composition sans dioxyde de titane s'explique par l'utilisation de différents agents d'enrobage : hydroxypropylméthylcellulose, hydroxypropylcellulose, acide stéarique, cellulose, éthylcellulose et cire de carnauba. [111]

Si l'on s'intéresse à sa composition : « (...) **Concentré colorant de spiruline – Amidon de riz (...)** ». Le concentré colorant de spiruline vient jouer ici le rôle de colorant naturel afin de colorer le comprimé dans sa masse avec une teinte de vert prépondérante. [111]

C'est également le cas dans un autre complément alimentaire de ce laboratoire, l'Arkorelax cannabis sativa®. Sa composition est la suivante : « (...) **Pelliculage : Agents d'enrobage : hydroxypropylméthylcellulose, talc, hydroxypropylcellulose – (...)**. [112]

Ici dans cette formulation les agents d'enrobage utilisés sont l'HPMC, le talc et l'hydroxypropylcellulose. [112]

Le consommateur est ici sensibilisé dans cette gamme de complément alimentaire à acheter un produit qui, à cause de l'absence de dioxyde de titane, peut présenter esthétiquement quelques imperfections. Ces imperfections ne sont pas visibles dans les produits à base de dioxyde de titane. [112]



Figure 21 : Complément alimentaire Arkorelax cannabis sativa® [112]

## 6. Alternatives alimentaires transposables à l'industrie pharmaceutique

### 6.1 SENSIENT FOOD COLORS<sup>©</sup>

L'entreprise Sensient food colors<sup>®</sup> a développé une gamme de produits permettant de s'affranchir du dioxyde de titane : La gamme Avalanche<sup>®</sup>. Dans cette gamme de produits, 3 solutions sont disponibles pour différentes applications : l'alimentation et l'obtention d'un effet glaçage avec la préparation Avalanche Xtra NB/NBS.

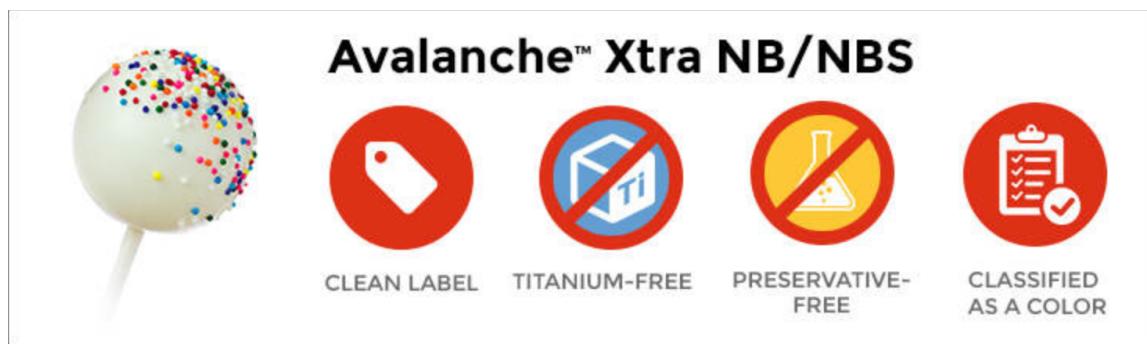


Figure 22 : Catalogue alimentaire Sensient Food Colors® [113]

Le pelliculage avec la préparation Avalanche Xtra CS NB/NBS permet l'enrobage des chewing-gums. La suspension serait transposable dans l'enrobage de médicaments dragées.

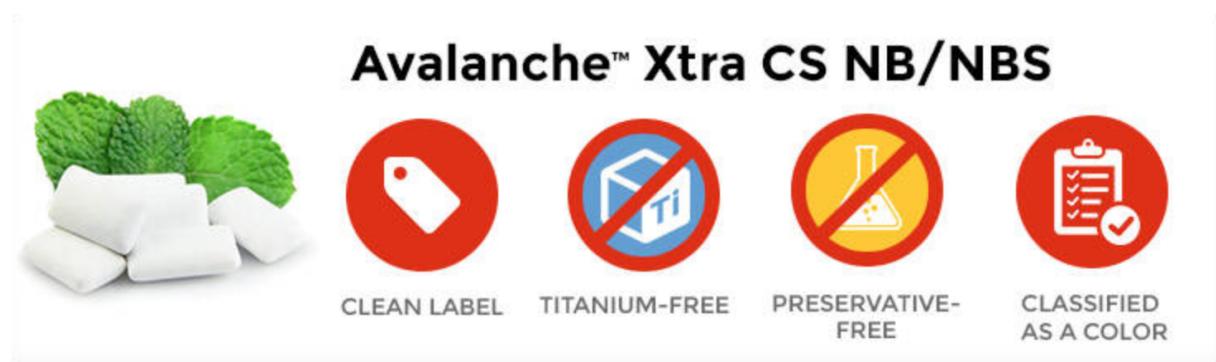


Figure 23 : Catalogue d'enrobage Sensient Food Colors® [113]

Ces différentes solutions sont sans dioxyde de titane, sans conservateurs et pour celles destinées à l'alimentation, sont considérées et classifiées comme une couleur. Avec ces formulations, l'entreprise offre la possibilité aux industriels de s'affranchir du dioxyde de titane dans les produits. La liste des excipients utilisés pour obtenir les résultats cités n'est pas communiquée. L'équipe de recherche et développement de l'entreprise Sensient Food Colors® travaille actuellement sur une formulation toujours sans dioxyde de titane mais avec une proportion plus importante d'eau, ce qui laisse à

penser que ces premières alternatives soient une réponse rapide mais non optimale aux différents problèmes soulevés par le dioxyde de titane.[113]



Figure 24 : Catalogue de pelliculage Sensient Food Colors® [113]

Au-delà de ces différentes alternatives, Sensient Food Colors® se veut être un des pionniers du remplacement du dioxyde de titane. La gamme Avalanche est en majeure partie constituée d'amidon et de minéraux simples. Le portefeuille de solutions proposées permet de répondre aux différents besoins des industriels en pigments. En fonction de l'application souhaitée, cuisson, glaçage, nourriture pour animaux, etc... La marque Avalanche™ est déposée depuis le 31 mars 2021 et atteste des préoccupations grandissantes des industriels sur le devenir du dioxyde de titane. [114]

Il en résulte plusieurs avantages comme différentes nuances de blanc brillant, bonne stabilité à la chaleur, lumière et pH, certification casher et halal, opacification accrue sur des supports difficile à masquer, texture améliorée, opacification des crèmes ou applications comportant de l'eau etc...

On retrouve dans la gamme Avalanche™ [115] :

- Avalanche fusion™

- Avalanche<sup>TM</sup> Xtra
- Avalanche<sup>TM</sup> Xtra CS
- Avalanche<sup>TM</sup> ultra
- Avalanche<sup>TM</sup> MB

## 6.2 BENEOP<sup>®</sup>

L'entreprise Beneo GmbH est une entreprise fournissant des ingrédients fonctionnels ou des excipients à base de plantes pour l'alimentation humaine, animale ou pharmaceutique. L'entreprise possède 175 ans d'expertise dont 80 ans sur l'alimentation et propose des ingrédients et excipients à base de riz qui sont utilisés comme texturant pour des formulations sans gluten et sans lactose. C'est à partir de ce postulat des questions croissantes sur le dioxyde de titane que l'entreprise s'est mise en quête d'une formulation à base d'amidon de riz pouvant remplacer le rôle du dioxyde de titane. Dans ce portefeuille d'amidons indigènes et modifiés, les amidons se caractérisent par de petites particules de 2 à 8 micromètres.

	Amidon de riz	Amidon de blé	Amidon de maïs	Amidon de tapioca	Amidon de pomme de terre
<b>Taille <math>\mu\text{m}</math></b>	2-8	3-40	15-25	20-35	15-80
<b>Forme</b>	hexagonal	Ovale	hexagonal	hexagonal	Ovale
<b>Couleur</b>	très blanc	blanc grisâtre	blanc jaunâtre	blanc grisâtre	blanc
<b>Goût</b>	Neutre	goût de céréales	goût protéiné	léger sur le goût	goût de pomme de terre
<b>Structure en gel</b>	doux et crémeux	doux et crémeux	Entreprise	collant	collant
<b>Photos</b>					

Tableau 1 : Comparaison des différents amidons naturels [116]

Ce pouvoir opacifiant est en partie dû à la taille des particules d'amidon de riz, celles-ci sont beaucoup plus petites que celles d'autres céréales comme la pomme de terre ou le maïs. Ainsi, plus la granulométrie est fine, plus cela permet d'obtenir un aspect lisse comme pour les surfaces de revêtements des gâteaux ou de la confiserie. Cette alternative est considérée comme une « solution propre » pour les étiquettes des confiseries. En effet en tant qu'agent blanchissant, l'amidon de riz ordinaire offre une alternative naturelle à d'autres colorants artificiels. L'argument supplémentaire est l'absence de gluten pour cet agent blanchissant alternatif. Cet argument peut être apposé sur l'étiquette et ainsi attirer l'œil du consommateur. [116]

L'ensemble des alternatives proposées et disponibles est synthétisé dans le tableau ci-joint. [Annexe IV]

## DISCUSSION ET CONCLUSION

Ce travail a eu pour but de mettre en lumière la controverse actuelle sur le dioxyde de titane et plus particulièrement les nanoparticules le composant. On observe au travers de ce travail que le sujet est soumis à la controverse. En effet, d'un côté, le marché du dioxyde de titane pèse lourd dans l'économie mondiale et de l'autre, les associations de consommateurs et de patients font pression sur les pouvoirs publics et prônent son interdiction.

Le dioxyde de titane est utilisé depuis plusieurs dizaines d'années comme pigment et opacifiant dans les formulations de pelliculage notamment afin d'obtenir une large palette de couleurs ainsi qu'une consistance et un revêtement lisse permettant un aspect attractif. Tous les types de formulations ne permettent pas d'être pelliculés avec des suspensions sans dioxyde de titane. L'aspect d'une formulation galénique peut être plus ou moins difficile à pelliculer. Par exemple, les comprimés nus de couleur blanche seront recouverts de façon efficace par les solutions de pelliculage sans dioxyde de titane. À l'inverse, les comprimés avec des nuances de couleurs dues à certains excipients devront obtenir un gain en masse de suspension supérieur. De plus, toutes les formulations existantes contenant du dioxyde de titane ne sont pas si facilement transposables et efficaces sans utilisation de cet opacifiant. Toutefois, avec désormais deux ans de recul, les fabricants de suspension ont réussi à obtenir des solutions avec un pouvoir opacifiant robuste.

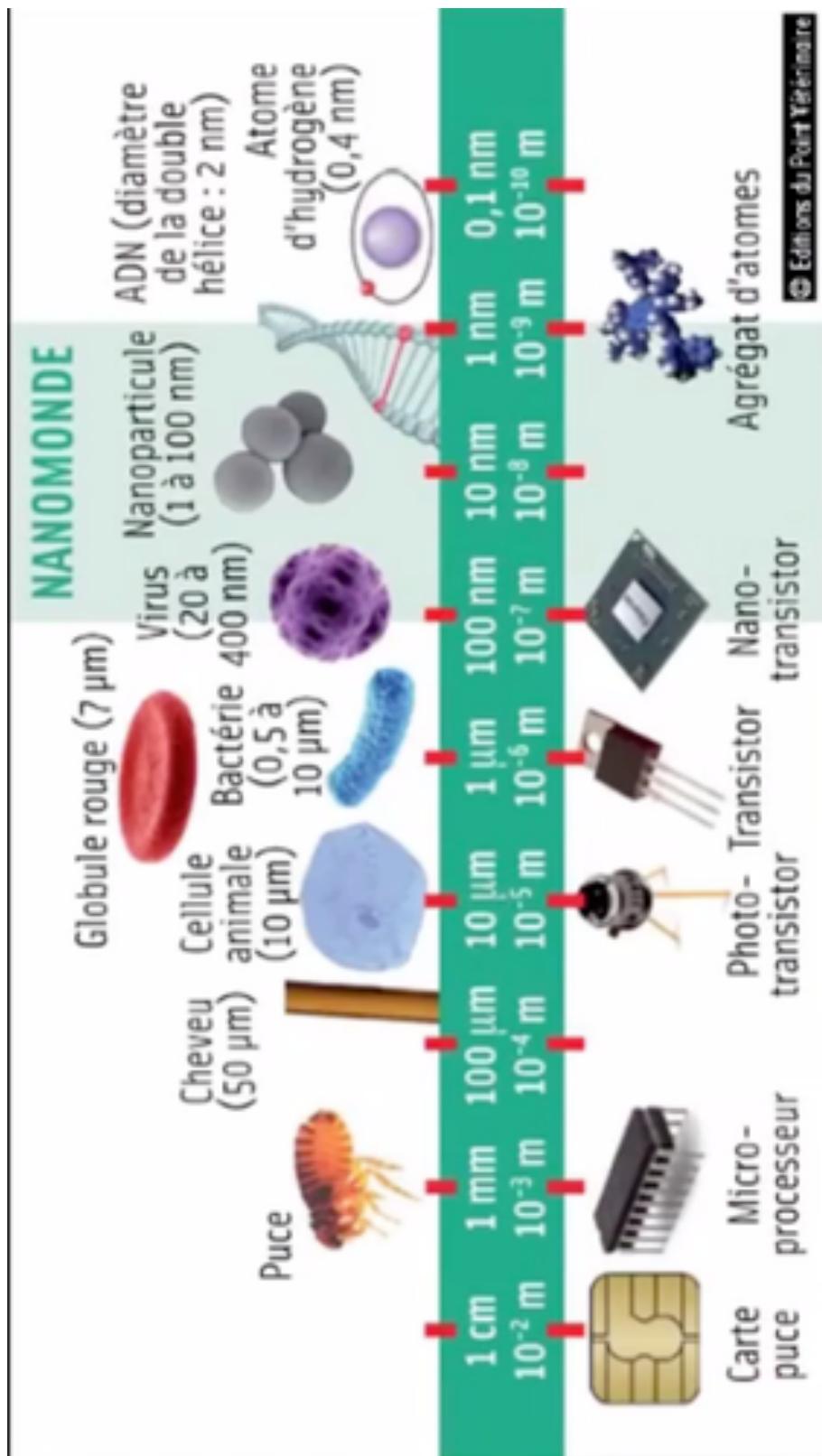
Le prochain défi de l'industrie pharmaceutique va être d'anticiper les éventuelles demandes d'arrêt d'utilisation du dioxyde de titane émanant des différentes instances ou

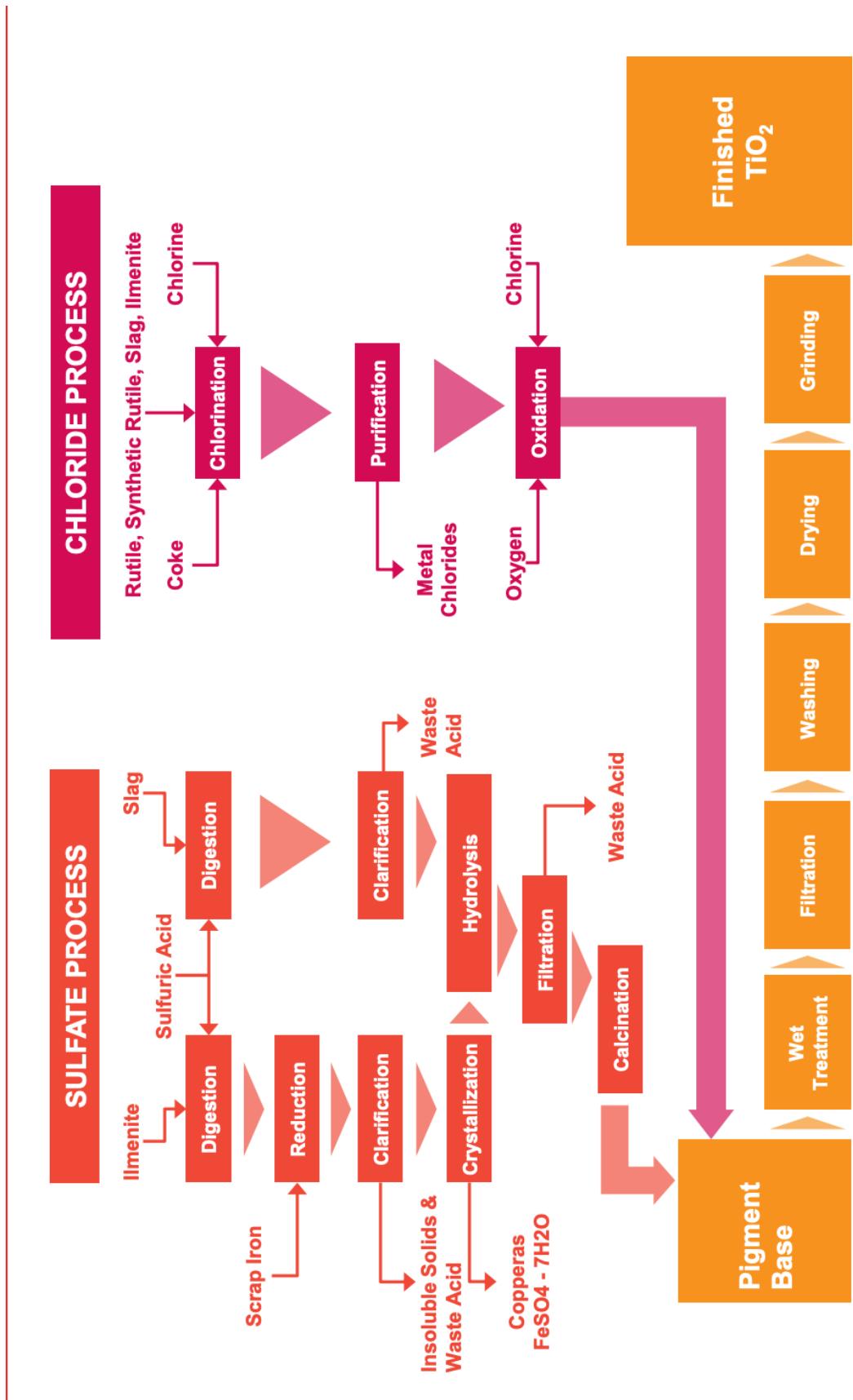
des pressions exercées par les associations de patients. Pour ce faire, des variations au niveau réglementaire seront nécessaire afin de faire évoluer la plupart des dossiers AMM. Ces variations engendrent des coûts importants pour la recherche et le développement avec obligation de modifier le dossier AMM du médicament. A l'heure actuelle, seuls les médicaments OTC ont fait le choix de retirer le TiO<sub>2</sub> de leur formulation en réponse au marché concurrentiel des médicaments sans ordonnance. Pour conclure, les solutions de pelliculage sans dioxyde de titane existent. Désormais, il reste la certification pharmaceutique de leur solution et la mise à jour des dossiers AMM afin de pouvoir entériner ce changement majeur.

Dans l'attente d'études plus probantes et d'injonctions de la part des autorités, les industries pharmaceutiques continuent de pelliculer avec du dioxyde de titane.

## ANNEXES

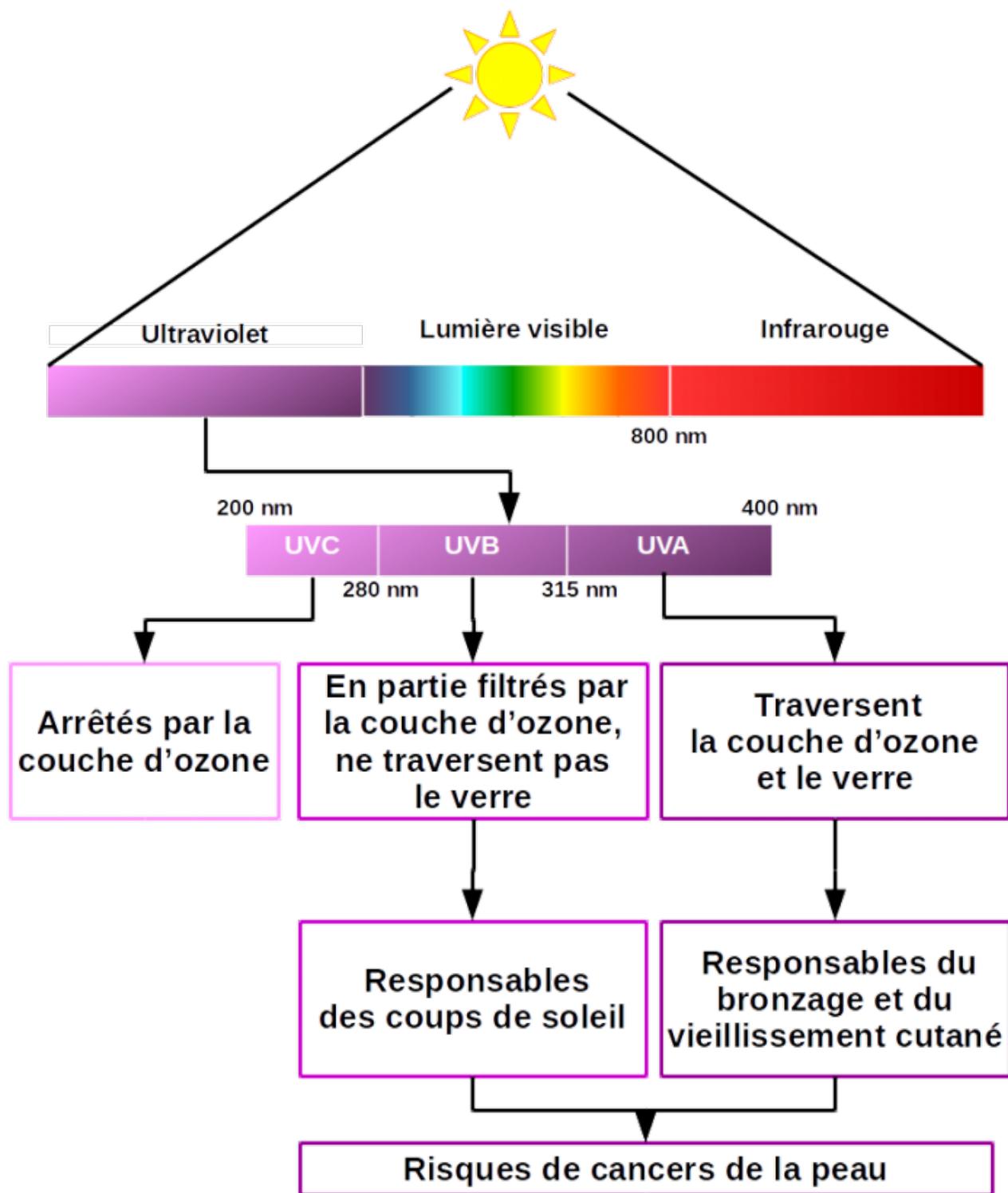
### ANNEXE I : Différents éléments sous forme nanoparticulaire [12]





ANNEXE III : Figure simplifiée du spectre de la lumière et des effets UVA, UVB et UVC

[33]



ANNEXE IV : Tableau synthétique des suspensions disponibles pour l'industrie pharmaceutique et agro-alimentaire

Liste des solutions disponibles	Industrie pharmaceutique	Industrie agro-alimentaire	pH dépendant	Base naturelle	Certification	Sensibilité à la chaleur
<b>Avalanche fusion™</b>	-	X	Non	Amidon + minéraux	Casher Halal	Non
<b>Avalanche™ Xtra</b>	-	X	-	-	Casher Halal	Non
<b>Avalanche™ Xtra CS</b>	(X)	X	-	-	Casher Halal	Non
<b>Avalanche™ ultra</b>	-	X (Reste en suspension en milieu liquide)	Non	-	Casher Halal	Non
<b>Avalanche™ MB</b>	-	X	Stable ++	-	Casher Halal	Stable ++
<b>SEPIFLIM™ WHITE TF</b>	(X)	X	-	-	-	-
<b>SEPIFLIM™ NATURALLY COLORED</b>	-	X	-	Oui, fruits, légumes	Sans OGMs, sans aluminium, sans colorants artificiels	-
<b>SEPIFLIM™ SC NUTRITION</b>	X	X	-	Sucre et HPMC	Excipact	Non
<b>OPADRY® TF</b>	X	X	-	Oui	-	Non
<b>NUTRAFINISH®</b>	-	X	-	Oui	Colorants naturels, sans OGMs	Non

(X)\* : Application transposable à l'industrie pharmaceutique

# BIBLIOGRAPHIE

[1] Le comptoir géologique. Anatase, rutile et brookite [en ligne] <https://www.le-comptoir-geologique.com/index.html>, consulté le 3 novembre 2021.

[2] Pelaez M., Nolan N., Pillai S., et al. A review on the visible light active titanium dioxide photocatalysts for environmental applications. *Applied catalysis B : Environnemental*, **2012**, 125, 331-349 p.

[3] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement du Travail. Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. *Le dioxyde de titane sous forme nanométrique*. **2020**, 115 p.

[4] European Chemicals Agency. Substance infocards [en ligne] <https://echa.europa.eu/fr/substance-information/-/substanceinfo/100.033.327>, consulté le 3 novembre 2021.

[5] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement du Travail. Dioxyde de titane [en ligne] <https://www.anses.fr/fr/content/dioxyde-de-titane>, consulté le 3 novembre 2021.

[6] Ecologie.gouv. Le dioxyde de titane en 10 points [en ligne] [https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/Dioxyde%20de%20Titane%20en%2010%20points\\_0.pdf](https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/Dioxyde%20de%20Titane%20en%2010%20points_0.pdf), consulté le 3 novembre 2021.

[7] Le nano dioxyde de titane dans les colorants. Le nano dioxyde de titane [en ligne] <https://nanodioxydedetitane.wordpress.com/2017/12/12/le-nano-dioxyde-de-titane/>, consulté le 3 novembre 2021.

[8] Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E., Handbook of pharmaceutical excipients. 6<sup>ème</sup> édition, *Pharmaceutical Press*, **2009**, 944 p.

[9] Institut National de Recherche et de Sécurité. Dioxyde de titane – fiche toxicologique n°291 [en ligne] [https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_291](https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_291), consulté le 3 novembre 2021.

[10] Institut national de recherche et de sécurité. Terminologie et définitions [en ligne] <https://www.inrs.fr/risques/nanomateriaux/terminologie-definition.html>, consulté le 3 novembre 2021.

[11] Recommandations de la Commission du 18 octobre 2011 relative à la définition des nanomatériaux. *Journal officiel de l'Union Européenne*, **2011**, 696, p 38-40.

[12] Le web pédagogique - Qu'est-ce qu'une nanoparticule ? [en ligne] <https://lewebpedagogique.com/doitonavoirpeurdesnanoparticules/2017/11/15/i-quest-ce-quune-nanoparticule/>, consulté le 3 novembre 2021.

[13] Titanium Dioxide Manufacturers Association. Qu'est-ce que le dioxyde de titane ? [en ligne] <https://tdma.info/fr/quest-ce-que-le-dioxyde-de-titane/>, consulté le 3 novembre 2021.

[14] Mo S-D., Ching W.Y. Electronic and optical properties of three phases of titanium dioxide. *Physical Review B*, **1995**, 51, 23-32.

[15] Culture sciences chimie. Le dioxyde de titane, une céramique semi-conductrice d'avenir 2/2 [en ligne] <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-physique/photochimie/le-dioxyde-de-titane-une-ceramique-semi-conductrice-d>, consulté le 3 novembre 2021.

[16] Titanium dioxide Manufacturers Association. Qu'est-ce que le dioxyde de titane ? [en ligne] <https://tdma.info/fr/quest-ce-que-le-dioxyde-de-titane/>, consulté le 3 novembre 2021.

[17] Daragnes, Laura. Les nanoparticules de dioxyde de titane, leur place dans l'industrie cosmétique et ses dangers. **2018**. Thèse d'exercice Pharmacie, Université de Bordeaux, n° 84. 107 p.

[18] International Atomic Energy Agency. Naturally Occuring Radioactive Material (NORM V). **2007**, 549 p.

[19] Titanium Dioxide Industry Consortium. Analysis of the socio-economic impacts of a harmonised classification of carcinogen category 3 for titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>). **2017**, 324 p.

[20] Batiactu. Le dioxyde de titane va devenir rare et cher [en ligne] <https://www.batiactu.com/edito/dioxyde-titane-va-devenir-rare-et-cher-48582.php>, consulté le 3 novembre 2021.

[21] Rescoll, Centre Technologique. Dossier Technique : le procédé sol-gel. **2009**, 15 p.

[22] Nanosciences et innovation pour les matériaux, la biomédecine et l'énergie. Nanoparticules par pyrolyse laser [en ligne] [https://iramis.cea.fr/nimbe/Phocea/Vie\\_des\\_labos/Ast/ast\\_visu.php?id\\_ast=706](https://iramis.cea.fr/nimbe/Phocea/Vie_des_labos/Ast/ast_visu.php?id_ast=706), consulté le 3 novembre 2021.

[23] Begin-Colin S, Wolf F, Le Caër G. Mécanosynthèse d'oxydes nanocristallins. *Journal de Physique III*, **1997**, 473-482.

[24] Cancer – Environnement. Le dioxyde de titane (TiO<sub>2</sub>), additif alimentaire (E171) [en ligne] <https://www.cancer-environnement.fr/559-Dioxyde-de-titane-E171.ce.aspx>, consulté le 3 novembre 2021.

[25] L'élémentarium. Tableau périodique dioxyde de titane [en ligne] <https://lelementarium.fr/product/dioxyde-de-titane/>, consulté le 3 novembre 2021.

[26] Ministère de la transition écologique et solidaire. Éléments issus des déclarations des substances à l'état nanoparticulaire. **2019**, 304 p.

[27] Service public. Déclaration en ligne des substances à l'état nanoparticulaire (R Nano) (Service en ligne) [en ligne] <https://www.service-public.fr/professionnels-entreprises/vosdroits/R31565>, consulté le 3 novembre 2021.

[28] European Food Safety Authority. Additifs alimentaires [en ligne] <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/food-additives>, consulté le 3 novembre 2021.

[29] Techno science. Colour Index – définition et explications [en ligne] <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Colour-Index.html>, consulté le 3 novembre 2021.

[30] Titanium Dioxide Manufacturers Association. Comment fonctionne votre crème solaire anti-UV ? [en ligne] <https://tdma.info/fr/comment-fonctionne-votre-creme-solaire-anti-uv/>, consulté le 3 novembre 2021.

[31] CosmeticOBS. L'observatoire des cosmétiques, Dioxyde de titane – Titanium dioxide. [en ligne] <https://cosmeticobs.com/fr/articles/1ingredient-du-mois-10/le-dioxyde-de-titane-titanium-dioxide-3538/>, consulté le 3 novembre 2021.

<https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:8340d6bVbxcJ:https://www.helsana.ch/dam/fr/pdf/blog/faq-protection-solaire.pdf+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr>, consulté le 3 novembre 2021.

[33] LMC. Pourquoi choisir une crème solaire bio et sans nanoparticules ? [en ligne]

<https://www.lamarmottechuchote.fr/pourquoi-choisir-une-creme-solaire-bio-et-sans-nanoparticules/>, consulté le 3 novembre 2021.

[34] Commission de régulation du 4 Octobre 2019. Journal officiel de l'Union Européenne.

**2020**, 44/1.

[35] Honnert B, Mater G. Utilisation du dioxyde de titane nanométrique – Cas particulier de la filière BTP. **2012**, 6 p.

[36] Koci K., Lacny Z., Photocatalytic reduction of CO<sub>2</sub> over TiO<sub>2</sub> based catalysts.

*Chemical Papers*, **2008**, 62, 1-9.

[37] Pour la science. Les deux faces du dioxyde de titane [en ligne]

<https://www.pourlascience.fr/theme/le-soleil/les-deux-faces-du-dioxyde-de-titane-14947.php>, consulté le 3 novembre 2021.

[38] Titanium Dioxide Manufacturers Association. Le rôle crucial du dioxyde de titane dans les produits pharmaceutiques modernes [en ligne] <https://tdma.info/fr/le-role-crucial-du-dioxyde-de-titane-dans-les-produits-pharmaceutiques-modernes/>, consulté le 3 novembre 2021.

[39] Levacher E. Pharmacotechnie industrielle phi 41, édition IMT, **2006**, 673 p.

[40] Petit J., Roire J., Valot H., Encyclopédie de la peinture : formuler, fabriquer, appliquer, édition Puteaux, **2005**, 487 p.

[41] Société d'exploitation de produits pour les industries chimiques. Pelliculage [en ligne] <https://www.seppic.com/fr/technologies/pelliculage>, consulté le 3 novembre 2021.

[42] Frogerais H. Histoire de la fabrication des saccharures granules. **2016**, 20 p.

[43] Académie nationale de pharmacie. Dragéification [en ligne] <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Dragéification#:~:text=La%20dragéification%20comprend%20trois%20étapes,comprimé%20souhaité%20%2D%20le%20lustrage%20qui>, consulté le 3 novembre 2021.

[44] Lecomte J. Les cires végétales : sources et applications. **2009**, 262-266 p.

[45] Société Gatt. Technologies innovantes pour granulés et pellets [en ligne] [https://www.pharmatronic.ch/docs/technologien\\_f.pdf](https://www.pharmatronic.ch/docs/technologien_f.pdf), consulté le 3 novembre 2021.

[46] Lafont O. Dictionnaire d'histoire de la pharmacie, ed Pharmathèmes, **2003**, 435 p.

[47] Frogerais A. La confiserie pharmaceutique. **2016**. 27 p.

[48] ministère de l'Agriculture et de l'alimentation. Qu'est-ce que le codex alimentarius ?

[en ligne] <https://agriculture.gouv.fr/quest-ce-que-le-codex-alimentarius>, consulté le 3 novembre 2021.

[49] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail [en ligne] <https://www.anses.fr/fr>, consulté le 3 novembre 2021.

[50] European Food safety Authority. A propos de l'EFSA, [en ligne] [https://www.efsa.europa.eu/fr/aboutefsa?fbclid=IwAR3J49u3r7kgGz9G21e0Dqut1OpckAF-QuGSH3e\\_vUzPrhRE1oBoePuzXPU](https://www.efsa.europa.eu/fr/aboutefsa?fbclid=IwAR3J49u3r7kgGz9G21e0Dqut1OpckAF-QuGSH3e_vUzPrhRE1oBoePuzXPU), consulté le 3 novembre 2021.

[51] European Food Safety Authority [en ligne] <https://www.efsa.europa.eu/fr>, consulté le 3 novembre 2021.

[52] Wang Y., Chen Z., Ba T., et al. Susceptibility of young and adult rats to the oral toxicity of titanium dioxide nanoparticles. *Nanotoxicology*. **2013**, 9, 1742-1752.

[53] Institut National de l'environnement industriel et des risques. Rapport N° DRC-16-157027-10246A – Proposition d'un repère toxicologique pour l'oxyde de titane nanométrique pour des expositions environnementales par voie respiratoire ou orale [en ligne]

[https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_291](https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_291), consulté le 3 novembre 2021.

[54] Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail. Dioxyde de titane [en ligne]

[https://www.cchst.ca/oshanswers/chemicals/chem\\_profiles/titanium\\_dioxide.html](https://www.cchst.ca/oshanswers/chemicals/chem_profiles/titanium_dioxide.html), consulté le 3 novembre 2021.

[55] Wang J., Zhou G., Chen C., et al. Acute toxicity and biodistribution of different sized titanium dioxide particles in mice after oral administration. *Toxicology Letters*, **2007**, 168, 176-185.

[56] Yu K-N., Sung J.H., Lee S., et al. Inhalation of titanium dioxide induces endoplasmic reticulum stress-mediated autophagy and inflammation in mice. *Food and Chemical Toxicology*, **2015**, 85, 106-113.

[57] Jonasson S., Gustafsson A., Koch B., et al. Inhalation exposure of nano-scaled titanium dioxide ( $TiO_2$ ) particles alters the inflammatory responses in asthmatic mice. *Inhalation Toxicology*, **2013**, 25, 179-191.

[58] Chen JL., Fayerweather W.E. Epidemiologic study of workers exposed to titanium dioxide. *Journal of Occupational Medicine*, **1988**, 30, 937-942.

[59] Fryzek J.P., Chadda B., Marano D., *et al.* A cohort mortality study among titanium dioxide manufacturing workers in the United States. *Journal of Occupational Medicine*, **2003**, 45, 400-409.

[60] Boffetta P., Soutar A., Cherrie J.W., *et al.* Mortality among workers employed in the titanium dioxide production industry in Europe. *Cancer causes and control*, **2004**, 15, 697-706.

[61] Veille Nanos. Suspension du dioxyde de titane dans l'alimentation (E171) : suivi des avancées & rappels des épisodes précédents [en ligne]

<http://veillenanos.fr/wakka.php?wiki=SuspensionE171>, consulté le 3 novembre 2021.

[62] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Recommandations relatives à l'utilisation des nanoparticules de dioxyde de titane et d'oxyde de zinc en tant que filtres ultraviolets dans les produits cosmétiques, **2011**, 1 p.

[63] Association de Veille et d'Information Civique sur les Enjeux des Nanosciences et des Nanotechnologies. Association de Veille et d'Information Civique sur les Enjeux des Nanosciences et des Nanotechnologies [en ligne]

<http://avicenn.fr/wakka.php?wiki=PagePrincipale>, consulté le 3 novembre 2021.

[64] Service National d'assistance réglementaire REACH. REACH et les nanomatériaux [en ligne], <https://reach-info.ineris.fr/focus/reach-et-les-nanomatériaux>, consulté le 3 novembre 2021.

[65] Le nouvel Observateur. José Bové appelle au boycott des M&M's et des chewing-gum Hollywood®, [en ligne]  
<https://www.nouvelobs.com/planete/20150317.OBS4823/jose-bove-appelle-au-boycott-des-m-m-s-et-des-chewing-gum-hollywood.html>, consulté le 3 novembre 2021.

[66] ministère de l'Environnement, de l'Energie et de la Mer. Conférence environnementale 2016. **2016**, 54 p.

[67] Agir pour environnement. Enquêtes exclusives – Des analyses révèlent la présence de nanoparticules dans des aliments [en ligne],  
<https://www.agirpourlenvironnement.org/communiques-presse/enquete-exclusive-des-analyses-revelent-la-presentation-de-nanoparticules-dans-3980/>, consulté le 3 novembre 2021.

[68] Arrêté du 5 mai 2017 portant les conditions d'étiquetage des nanomatériaux. *Journal Officiel de la République Française*. **2017**, 0109.

[69] 60 Millions de consommateurs. Bonbons, gâteaux stop aux nanoparticules [en ligne] <https://www.60millions-mag.com/kiosque/bonbons-gateau-stop-aux-nanoparticules>, consulté le 3 novembre 2021.

[70] Actu.fr. Des nanoparticules de dioxyde de titane dans toutes nos sucreries : quels effets pour la santé ? [en ligne] [https://actu.fr/societe/des-nanoparticules-dioxyde-titane-dans-toutes-sucreries-effets-la-sante\\_11639620.html](https://actu.fr/societe/des-nanoparticules-dioxyde-titane-dans-toutes-sucreries-effets-la-sante_11639620.html), consulté le 3 novembre 2021.

[71] Que choisir. Dioxyde de titane (E171) [en ligne] <https://www.quechoisir.org/action-ufc-que-choisir-dioxyde-de-titane-e171-alors-que-le-danger-est-confirmed-passons-immEDIATEMENT-a-l-interdiction-pour-les-aliments-les-medicaments-et-les-cosmetiques-n65803/>, consulté le 3 novembre 2021.

[72] Ministère de la transition écologique. Nanomatériaux [en ligne] <https://www.ecologie.gouv.fr/nanomateriaux>, consulté le 3 novembre 2021.

[73] Règlement du 13 Juillet 2016 modifiant l'annexe VI du règlement (CE) n°1223/2009 du Parlement européen et du Conseil relatif aux produits cosmétiques. *Journal officiel de l'Union Européenne*, **2016**, 4 p.

[74] European Food Safety Authority. Dioxyde de titane – Un jalon dans le programme de réévaluation des colorants alimentaires [en ligne], <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/160914>, consulté le 3 novembre 2021.

[75] Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques. Rapport d'étude – Proposition d'un repère toxicologique pour l'oxyde de titane nanométrique pour des expositions environnementales par voie respiratoire ou orale. **2016**, 41 p.

[76] Sang X., Zheng L., Sun Q., et al. The chronic spleen injury of mice following long-term exposure to titanium dioxide nanoparticles. *Journal of Biomedical Materials Research*, **2012**, 100, 894–902.

[77] Bettini S., Boutet-Robinet E., Cartier C., et al. Food-grade TiO<sub>2</sub> impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. *Scientific reports*. **2017**, 7, 13 p.

[78] Binet S., Guseva Canu I., Emond C., et al. Le dioxyde de titane sous forme nanoparticulaire. Valeurs toxicologiques de référence. Avis de l'ANSES. Collective expert appraisal report. *Rapport de recherche ANSES*. **2019**, 120 p.

[79] Zhen S., Qian Q., Jia G., et al. A panel study for cardiopulmonary effects produced by occupational exposure to inhale titanium dioxide, *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, **2012**, 54, 11, 1389-1394.

[80] Bettini S., Houdeau E. Exposition orale aux nanoparticules de dioxyde de titane (TiO<sub>2</sub>) : du franchissement de l'épithélium buccal et intestinal au devenir et aux effets dans l'organisme. *Biologie Aujourd'hui*. **2014**, 208, 167-175.

[81] Pelclova D., Zdimal V., Fenclova Z., et al. Markers of oxidative damage of nucleic acids and proteins among workers exposed to TiO<sub>2</sub> (nano) particles. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. **2016**, 73, 110-118.

[82] Pelclova, D., Zdimal V., Kacer P., et al. Markers of lipid oxidative damage in the exhaled breath condensate of nano TiO<sub>2</sub> production workers. *Nanotoxicology*. **2017**, 11, 52-63.

[83] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l’alimentation de l’Environnement et du travail. Valeurs limites d’exposition en milieu professionnel – Le dioxyde de titane sous forme nanométrique (TiO<sub>2</sub>-NP, P25) <https://www.actu-environnement.com/media/pdf/news-37157-avis-anse-vlep-TiO2-NP.pdf>, consulté le 3 Novembre 2021.

[84] European chemicals agency. Titanium dioxide proposed to be classified as suspected of causing cancer when inhaled [en ligne] <https://echa.europa.eu/fr/-/titanium-dioxide-proposed-to-be-classified-as-suspected-of-causing-cancer-when-inhaled>, consulté le 3 novembre 2021.

[85] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l’Alimentation de l’Environnement et du Travail. Dioxyde de titane : point sur l’actualisation de l’évaluation de l’EFSA pour l’additif alimentaire E171 [en ligne] <https://www.anse.fr/fr/content/dioxyde-de-titane-point-sur-l-actualisation-de-l-evaluation-de-l-additif>, consulté le 3 novembre 2021.

[86] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l’Alimentation, de l’Environnement et du Travail. Nanomatériaux – évaluation du dispositif national de déclaration R-nano [en ligne] <https://www.anse.fr/fr/content/nanomatériaux-evaluation-du-dispositif-national-de-déclaration-r-nano>, consulté le 3 novembre 2021.

[87] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement du Travail. Règlement REACH : enregistrement, évaluation et autorisation des substances chimiques [en ligne] <https://www.anses.fr/fr/content/règlement-reach-enregistrement-évaluation-et-autorisation-des-substances-chimiques>, consulté le 3 novembre 2021.

[88] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement du Travail. Dioxyde de titane sous forme nanoparticulaire : recommandation de valeurs limites d'exposition professionnelle [en ligne] <https://www.anses.fr/fr/content/dioxyde-de-titane-sous-forme-nanoparticulaire-recommandation-de-valeurs-limites-d'exposition>, consulté le 3 novembre 2021.

[89] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement du Travail. Avis et Rapport de l'ANSES relatif à l'évaluation des effets sur la santé sur le lieu de travail pour le dioxyde de titane sous forme nanométrique (TiO<sub>2</sub>-NP, P25) (CAS n°13463-67-7) [en ligne] <https://www.anses.fr/fr/content/dioxyde-de-titane>, consulté le 3 novembre 2021.

[90] Arrêté du 17 avril 2019 portant sur l'arrêt de la commercialisation des denrées alimentaires contenant du Dioxyde de Titane. *Journal Officiel de la République Française. 2019*, texte n°20.

[91] Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement du Travail. Nanoparticules de dioxyde de titane dans l'alimentation (additif E 171) : des effets biologiques qui doivent être confirmés [en ligne] <https://www.anses.fr/fr/content/nanoparticules-de-dioxyde-de-titane-dans-lalimentation-additif-e-171-des-effets-biologiques>, consulté le 3 novembre 2021.

[92] Urrutia-Ortega I. *et al.* Food-grade titanium dioxide exposure exacerbates tumor formation in colitis associated cancer model. *FoodChem Toxicol.* **2016**, 93, 20-31 p.

[93] Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement et travail, Avis de l'ANSES relatif aux risques liés à l'ingestion de l'additif alimentaire E171 [en ligne] <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2019SA0036.pdf>, consulté le 3 novembre 2021.

[94] EFSA. Safety assessment of titanium dioxide (E171) as a food additive. *EFSA journal.* **2021**, 130 p.

[95] Arrêté du 21 décembre 2020 portant sur l'arrêt de la commercialisation des denrées alimentaires contenant du Dioxyde de Titane. *Journal Officiel de la République Française.* **2020**, texte n°23.

[96] Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation des substances inscrites au programme de travail 2018- 2019 de l'Agence dans le cadre de l'évaluation des substances sous REACH : le n-butyl trichloride (n° CAS 1118-46-3) et le dioxyde de titane (n° CAS 13463- 67-7). **2021**, 12 p.

[97] Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. **2019**, 76 p.

[98] Commission Européenne. Sécurité alimentaire : l'UE interdira le dioxyde de titane (E171) comme additif en 2022 [en ligne] [https://france.representation.ec.europa.eu/news/securite-alimentaire-lue-interdira-le-dioxyde-de-titane-e171-comme-additif-en-2022-2021-10-08\\_fr](https://france.representation.ec.europa.eu/news/securite-alimentaire-lue-interdira-le-dioxyde-de-titane-e171-comme-additif-en-2022-2021-10-08_fr), consulté le 3 novembre 2021.

[99] Ma santé Dioxyde de titane, on peut déjà s'en passer [en ligne] <https://www.bonasavoir.ch/930221-dioxyde-de-titane-on-peut-deja-sen-passier>, consulté le 3 novembre 2021.

[100] Règlement du 16 décembre 2008 portant sur les additifs alimentaires. *Journal Officiel de l'Union Européenne*. **2008**, L-354, p.16.

[101] L'info durable. La production française de M&M's se fera sans dioxyde de titane [en ligne] <https://www.linfodurable.fr/sante/la-production-francaise-de-mms-se-fera-sans-dioxyde-de-titane-8490>, consulté le 3 novembre 2021.

[102] Puratos. Nos solutions de pâtisserie et de chocolat sans dioxyde de titane [en ligne]

<https://www.puratos.fr/fr/about-puratos/our-commitments/cleaner-label/nos-solutions-patisserie-et-chocolat-sans-dioxyde-de-titane>, consulté le 3 novembre 2021.

[103] Le Monde. Comment l'industrie agroalimentaire se passe de l'additif E171 [en ligne]

[https://www.lemonde.fr/economie/article/2020/01/27/comment-l-industrie-agroalimentaire-se-passe-du-dioxyde-de-titane\\_6027355\\_3234.html](https://www.lemonde.fr/economie/article/2020/01/27/comment-l-industrie-agroalimentaire-se-passe-du-dioxyde-de-titane_6027355_3234.html), consulté le 3 novembre 2021.

[104] Charte d'engagements des confiseurs de France [en ligne]

[https://www.confiseursdefrance.fr/wp-content/uploads/2019/07/Charte\\_Engagements\\_Confiseurs-2018-06-29-web.pdf](https://www.confiseursdefrance.fr/wp-content/uploads/2019/07/Charte_Engagements_Confiseurs-2018-06-29-web.pdf), consulté le 3 novembre 2021

[105] Office européen des brevets. Description WO2018112288(A1) – 2018-06-21 [en ligne]

[https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails\(description?CC=WO&NR=2018112288A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20180621&DB=EPODOC&locale=en\\_EP](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails(description?CC=WO&NR=2018112288A1&KC=A1&FT=D&ND=3&date=20180621&DB=EPODOC&locale=en_EP), consulté le 3 novembre 2021.

[106] SEPPIC. SEPIFILM™ WHITE TF [en ligne] <https://www.seppic.com/fr/sepfilm-white-tf-nutrition>, consulté le 3 novembre 2021.

[107] SEPPIC. SEPIFILM™ NATURALLY COLORED [en ligne]

<https://www.seppic.com/fr/sepfilm-naturally-colored>, consulté le 3 novembre 2021.

[108] SEPPIC. SEPIFILM™ SC NUTRITION [en ligne]

<https://www.seppic.com/fr/sepfilm-sc-nutrition>, consulté le 3 novembre 2021.

[109] COLORCON. Opadry TiO<sub>2</sub> free coating options [en ligne]

<https://www.colorcon.com/products-formulation/all-products/film-coatings/immediate-release/opadry-tf/item/3817-opadry-tio2-free-coating-options>, consulté le 03 novembre 2021.

[110] Harke Pharma. Alternatives to Titanium dioxide For Pharmaceutical & Nutraceutical Applications. [en ligne] <https://shop.harke.com/medias/Flyer-Titanium-Dioxide-211013.pdf?context=bWFzdGVyfHJvb3R8MTg3OTgxMnxhcHBsaWNhdGlvbi9wZGZ8aDc1L2gzNy84ODUwODgwMDA0MTI2LnBkZnxjOTIwMDU5MDQ0OTgwNzdINTkzNmQ2YjA4NDIxYzZmYWJjNDM4MWfkZWU0OGRjNjk3YzQxNTVmNTEzNzE0Mzc5>, consulté le 3

novembre 2021.

[111] ARKOPHARMA. Arkorelax sommeil fort® [en ligne]

[https://fr.arkopharma.com/products/arkorelax-sommeil-fort-8h?\\_pos=1&\\_sid=56687602c&\\_ss=r](https://fr.arkopharma.com/products/arkorelax-sommeil-fort-8h?_pos=1&_sid=56687602c&_ss=r), consulté le 3 novembre 2021.

[112] ARKOPHARMA. Arkorelax cannabis sativa® [en ligne]

<https://fr.arkopharma.com/products/arkorelax-cannabis-sativa>, consulté le 3 novembre 2021.

[113] Sensientfoodcolors. Deux nouvelles solutions pour remplacer le dioxyde de titane [en ligne] <https://sensientfoodcolors.com/en-us/research-development/two-new-solutions-replace-titanium-dioxide/>, consulté le 3 novembre 2021.

[114] Sensientfoodcolors. Avalanche™, [en ligne] <https://sensientfoodcolors.com/en-us/color-solutions/avalanche/>, consulté le 3 novembre 2021.

[115] Sensientfoodcolors. Avalanche™, Alternatives purement brillantes au dioxyde de titane [en ligne] <https://sensientfoodcolors.com/en-us/color-solutions/avalanche/>, consulté le 3 novembre 2021.

[116] Beneo. Amidons de riz, texture crémeuse et sensation agréable en bouche, [en ligne] <https://www.beneo.com/ingredients/human-nutrition/specialty-rice-ingredients/rice-starches>, consulté le 3 novembre 2021.

## RÉSUMÉ

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2020, le dioxyde de titane (E171) est interdit comme additif alimentaire dans les aliments sur le sol Français. Après les consommateurs, ce sont les patients qui se questionnent de plus en plus sur la composition des produits qu'ils ingèrent afin de suivre l'observance de leur traitement. Ainsi les industriels du médicament s'appuient sur les recherches effectuées par les industries alimentaires afin de trouver une solution de remplacement au dioxyde de titane.

Des alternatives existent et sont désormais disponibles sur le marché des suspensions de pelliculage, là où le TiO<sub>2</sub> est omniprésent. Les suspensions proposées ne sont pas en tout point équivalentes. Les patients accepteront-ils un changement d'aspect de leur traitement ? Ce travail expose les caractéristiques, les controverses, et l'état de la réglementation du dioxyde de titane d'une part et d'autre part les différentes alternatives disponibles et celles encore en voie de développement.

**Mots-clés : dioxyde de titane, E171, TiO<sub>2</sub>, alternatives, industrie, réglementation.**

## ABSTRACT

Since January 1<sup>st</sup> 2020, titanium dioxide (E171) has been banned as a food additive in French food. After consumers, then it is patients turn who are increasingly questioning about product's composition. Drug manufacturers are relying on research and development carried out by food company to find an alternative to titanium dioxide.

Alternatives exist and are available on market. Coating suspensions without TiO<sub>2</sub> are not completely equivalent. The question is : will patients accept a variation in tablet colors? Will they accept a change in aspect of their treatment?

This work exposes the characteristics, controversies and state of titanium dioxide regulation on one hand and on the other hand the various alternatives available and others under development.

**Keywords : Titanium dioxide, E171, TiO<sub>2</sub>, alternatives, industry, regulations.**

**Faculté de Santé Département pharmacie**

**16 boulevard Daviers 49100 Angers**

**Tél. 02 41 22 66 00 | Fax 02 41 22 66 34**