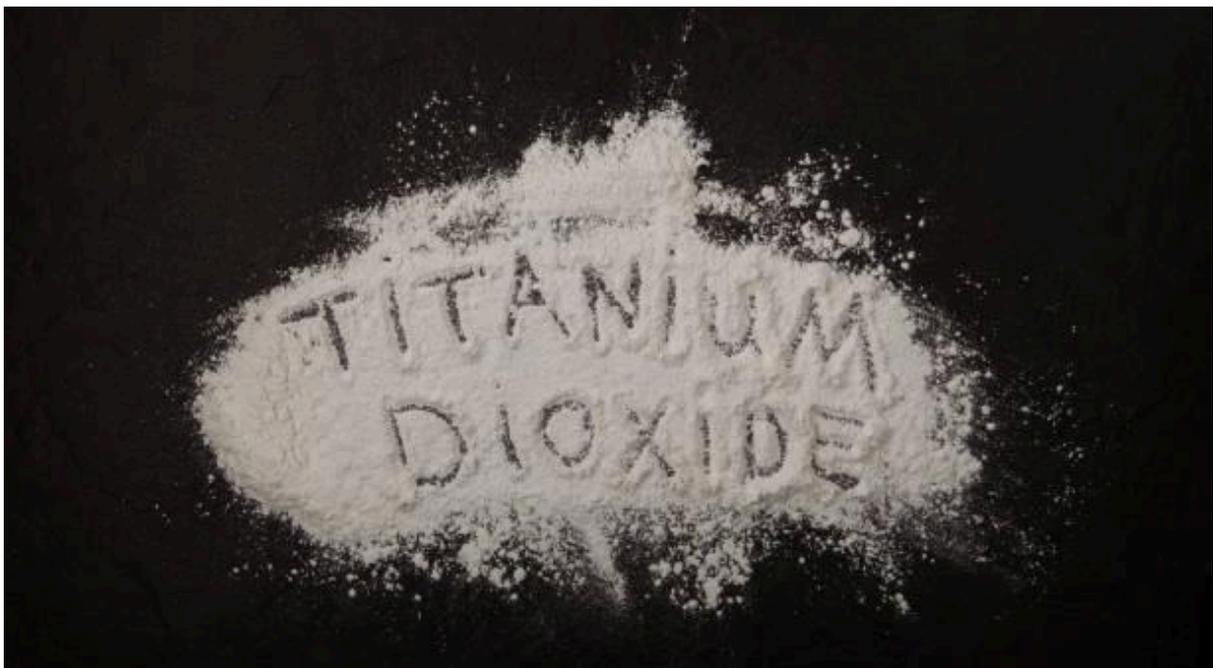


Le dioxyde de titane

Faut-il interdire le dioxyde de titane dans les médicaments ?



Taha Balkhi
Hugo Bessy
Tristan Cotillard
Guillaume Lagasse

Thibaut Millot
Jean Piere Adrian Ramirez Caldas
Louis Simon
Yann Villeminot

2024

Cette publication a été réalisée par des étudiants en troisième année du cycle ingénieur de Mines Paris PSL Research University. Il présente le travail réalisé dans le cours intitulé « Descriptions de controverse », qui a pour objectif d'introduire les étudiants à l'univers incertain de la recherche scientifique et technique et de les sensibiliser aux enjeux de la participation citoyenne.

Mines Paris décline toute responsabilité pour les erreurs et les imprécisions que peut contenir cet article. Vos réactions et commentaires sont bienvenus. Pour signaler une erreur, réagir à un contenu ou demander une modification, merci d'écrire à la responsable de l'enseignement : madeleine.akrich@mines-paristech.fr.

■ Introduction

Dans l'ombre des coulisses réglementaires, une substance a longtemps teinté notre alimentation : le dioxyde de titane, ou TiO_2 , connu sous le code E171. Une couleur, un additif, un acteur silencieux dans l'industrie alimentaire. Pourtant, son utilisation suscite depuis 2015 des inquiétudes majeures en France, menant à une interdiction dans l'alimentation en janvier 2020 au sein de l'hexagone. Cette interdiction s'est étendue à l'ensemble de l'Union européenne début 2022. Ces interdictions reposent sur des suspicions portant sur la cancérogénicité et la génotoxicité de ce composé. En se référant au principe de précaution, les législateurs ont préféré suspendre la consommation de ce composé. Cependant, cette interdiction ne s'étend pas aux médicaments, dans lesquels le TiO_2 est largement présent, ce qui ne manque pas d'étonner un certain nombre d'acteurs comme les associations UFC-Que choisir ou 60 Millions de consommateurs.

Cette situation suscite des interrogations quant aux fondements du principe de précaution et à la façon dont les évaluations de risques sont menées dans des contextes divers. Actuellement, le principe de précaution s'applique pour l'interdiction de l'E171 dans l'alimentation car son utilisation n'a qu'un objectif esthétique : aucun effet éventuel sur la santé des consommateurs n'est toléré pour les additifs alimentaires. Pour les médicaments, la question est plus complexe. Dans la mesure où la question de la toxicité du TiO_2 pour l'homme n'a pas été scientifiquement élucidée, les instances européennes mènent des analyses sur les coûts, les bénéfices et les risques de l'emploi du TiO_2 . Ces analyses semblent pencher en faveur du maintien de l'utilisation du TiO_2 , mais cette dynamique pourrait bien évoluer.

À court terme, d'ici avril 2024, de nouvelles évaluations par l'European Medical Agency (EMA) devraient statuer sur l'utilisation du TiO_2 dans les médicaments, alimentant ainsi un débat entre les industriels, qui défendent la nécessité de ce composé dans les médicaments, les associations de consommateurs, préoccupées par ses potentiels effets sur la santé des patients, et les acteurs publics impliqués dans la régulation. Ces organisations professionnelles et ces associations de consommateurs exercent des influences divergentes sur les décideurs politiques théoriquement conseillés par les agences indépendantes (European Food and Safety Authority (EFSA), EMA).

Les associations de consommateurs sont les premières à avoir exposé cette question sur la place publique : par l'intermédiaire de journaux comme UFC-Que Choisir ou 60 millions de consommateurs, elles alertent le grand public sur les dangers potentiels du TiO_2 et jouent un rôle crucial en vulgarisant les articles scientifiques. Ces questions sont reprises par les autres médias qui sensibilisent les consommateurs à la présence de dioxyde de titane dans divers produits, notamment les dentifrices, par exemple en mettant en avant les entreprises ayant volontairement retiré le TiO_2 de leurs produits. La presse traditionnelle qu'elle soit régionale ou nationale commente également les grandes décisions politiques prises au niveau européen et national.

Face à cette pression en faveur du retrait du TiO_2 , les industriels se regroupent dans l'espoir de peser sur les décisions politiques liées au dioxyde de titane. La Titanium Dioxide Manufacturers Association (TDMA), basée à Bruxelles, défend ardemment l'importance du TiO_2 dans les médicaments (TDMA website 2023), mettant en avant ses intérêts chimiques, économiques et les difficultés liés à son remplacement. Ce groupe fondé en 1974 regroupe un grand nombre de membres comme Kronos, Precheza, Tronox, Venator, etc. Les arguments avancés par la TDMA s'appuient sur une variété de sources et notamment la littérature scientifique. Sur le site de la TDMA, l'innocuité du dioxyde de titane n'est plus à prouver. Cette association accuse également les médias et les autorités politiques d'un excès de prudence :

« [...] like many other substances, it has been the subject of regulatory scrutiny and media attention. » (TDMA website 2023)

et veut se positionner comme le défenseur de la science dans le débat public :

« We want to ensure that the relevant regulatory frameworks and policies concerning TiO_2 are guided only by robust science. » (TDMA website 2023)

En attendant la réévaluation de la balance bénéfique/risque du TiO_2 prévue par l'EMA en 2024, ces arguments sont pour l'instant retenus au niveau européen.

Au-delà de l'Europe, les International Pharmaceutical Excipients Councils (IPEC) expriment des arguments soutenant l'utilisation du TiO_2 , (Schoneker 2022) qui est utilisé depuis des décennies sans preuve de danger selon eux. Ils critiquent vivement la réponse jugée excessive de la Commission Européenne, arguant que cette approche préventive n'est pas justifiée selon de nombreux scientifiques dans le monde. L'IPEC insiste sur le coût d'une interdiction du TiO_2 dans les médicaments. Ce coût serait estimé d'après cette agence à 32 milliards de dollars. Leur objectif est de persuader les autorités américaines de ne pas emprunter la voie restrictive adoptée par l'Europe.

La question centrale réside dans la prédominance de l'un de ces groupes et dans leur capacité à influencer de manière significative les décideurs politiques, tant dans l'élaboration de positions législatives que dans l'allocation de fonds pour la recherche sur ces questions.

Ces acteurs débattent autour de différents points saillants que nous avons pu cerner par une analyse d'articles scientifiques, réalisée au moyen de Cortext. Cette analyse repose sur des documents relevant de la littérature du domaine pharmaceutique dont l'abstract contient les mots clés "dioxyde", "titane" et "toxicité". On y distingue quatre clusters thématiques comme montré sur la figure ci-dessous.

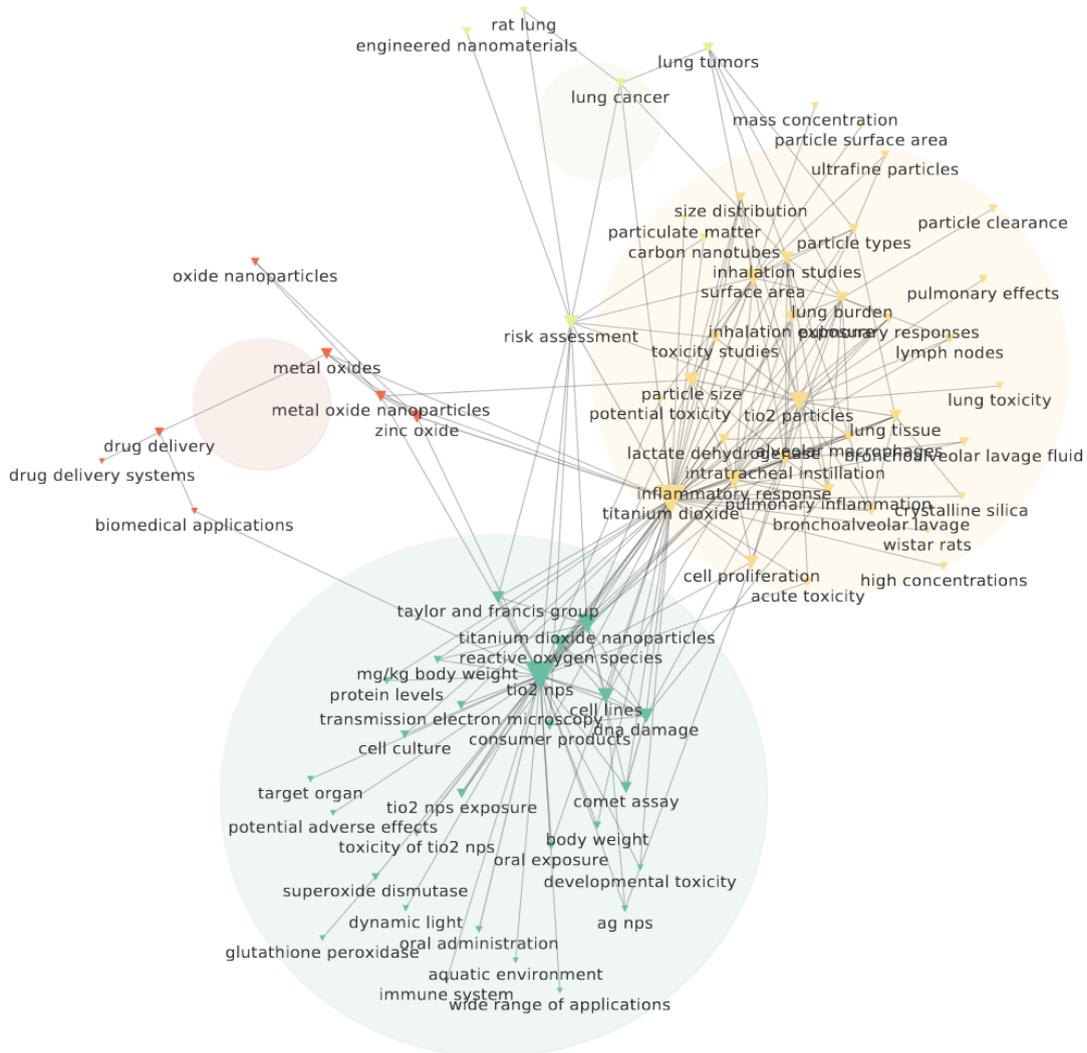


Figure 1: Analyse quantitative du corpus d'articles scientifiques référencés sur Scopus contenant "titanium", "dioxide" et "toxicity" dans leur titre, mots clés ou abstracts

Les clusters jaune et vert clair (respectivement en haut à droite et en haut de la Figure 1) rassemblent des termes génériques autour du dioxyde de titane et son impact sur la santé. Le cluster vert foncé (en bas de la Figure 1) semble le plus important et aborde le champ des nanoparticules de dioxyde de titane. Enfin le cluster rouge évoque des termes d'oxydes de métaux qui peuvent constituer une alternative au TiO_2 et nous pousse à nous interroger sur le rôle de cette molécule et la possibilité de remplacement.

Cette controverse se cristallise donc autour de la question de la preuve de la toxicité du dioxyde de titane. Différentes études parviennent à établir des conclusions sur la toxicité du TiO_2 . Cependant ces études sont menées sur des modèles animaux, avec des doses et des méthodes d'administrations qui ne permettent pas d'affirmer qu'un danger causé par le dioxyde de titane des médicaments existe pour l'homme. La question scientifique de la

toxicité du TiO_2 sera abordée en premier lieu. Nous nous pencherons sur les conclusions tirées par les différents acteurs quant à cette toxicité.

S'ajoute à cette question de la toxicité intrinsèque du dioxyde de titane, la problématique de la taille des particules de TiO_2 . En effet, le dioxyde de titane utilisé dans les médicaments est en partie nanoparticulaire. Cette caractéristique pourrait être à l'origine de certaines formes de toxicité. Les conclusions à ce sujet divergent également. Ces divergences sont dues à la fois à la pluralité des méthodes de mesures de la taille des particules et aussi aux incertitudes quant au lien direct de causalité entre présence de nanoparticules et toxicité.

Nous examinerons enfin si le TiO_2 est véritablement essentiel ou s'il pourrait être remplacé par des alternatives viables, tout en tenant compte des implications socio-économiques de cette transition potentielle.

Ainsi, notre analyse approfondie visera à comprendre comment les différents acteurs ont contribué à façonner une controverse autour du TiO_2 dans les médicaments, mettant en lumière les enjeux complexes qui entourent cette question cruciale pour la santé publique et l'industrie pharmaceutique.

■ L'impact du TiO_2 sur la santé

■ Des études scientifiques aux conclusions à géométrie variable et remises en cause par les industriels

En 2006, le dioxyde de titane inhalé est classé comme cancérigène probable par l'IARC (International Agency for Research on Cancer). Cette décision reposait sur les données venant d'études sur des modèles murins, loin d'être entièrement unanimes (IARC 2006). En revanche, les études sur les humains ou d'autres espèces animales n'avaient jusque-là pas montré de cancérigénicité particulière. Cette publication a significativement augmenté l'intérêt de la communauté scientifique sur le sujet.

Documents by year

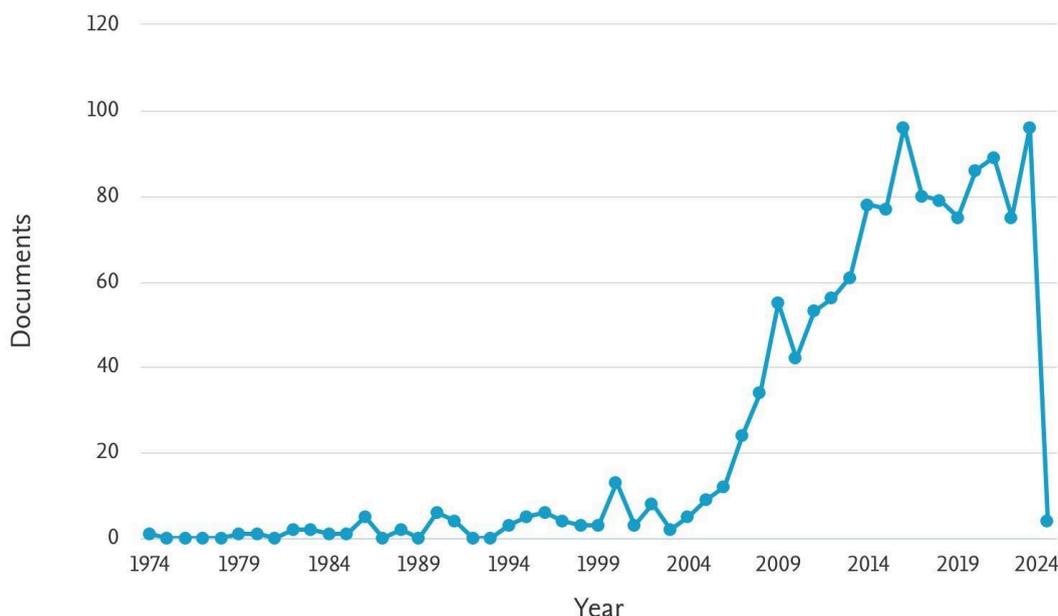


Figure 2: Evolution du nombre de documents référencés sur Scopus contenant "titanium", "dioxide" et "toxicity" dans leur titre, mots clés ou abstracts

On peut ainsi voir sur la Figure 2 ci-dessus une augmentation du nombre d'études publiées par an à partir de 2006. Cet intérêt s'est stabilisé aux alentours de 2014 et a permis la production de beaucoup d'études, certaines ayant des impacts importants sur le public. Par exemple, en 2017, une étude de l'INRA (Bettini et al. 2017), conduite également sur des rats, montre que le dioxyde de titane provoquerait des troubles du système immunitaire et pourrait être carcinogène par voie orale.

Au vu de la pression en faveur d'une régulation stricte du TiO_2 qui était de plus en plus forte, les critiques de ces études ont commencé à se multiplier. En tête, les industriels (TDMA, IPEC, Fédération européenne des associations et industries pharmaceutiques (EFPIA)) utilisant ou produisant le dioxyde de titane défendent le dioxyde de titane comme une molécule sans effet néfaste démontré sur la santé. Par exemple, la TDMA souligne que

« E171 has gone through rigorous testing and classification throughout the years, which have repeatedly confirmed its safety for consumers. » (TDMA s. d.)

Ils mettent en avant les articles qui ne montrent pas d'effets chez les animaux (Baek et Park 2022; Jensen et al. 2019; National Toxicology Program 1979; Warheit, Brown, et Donner 2015), ni chez les humains (Boffetta et al. 2004; Dorier et al. 2019; Kirkland et al. 2022). Ils s'appuient également sur les avis des différents organismes régulateurs

« Health Canada, FSANZ and the UK's FSA address the uncertainties raised by the EFSA in their opinions, concluding that there are no health concerns related to the use of TiO_2 as a food additive. » (TDMA s. d.)

Une bataille émerge alors entre les industriels qui défendent fermement l'utilisation du dioxyde de titane, en se basant sur des articles démontrant une absence d'effets nocifs, et

ceux qui se réfèrent aux études mettant en évidence divers effets. Malgré l'absence de résultats significatifs dans les études sur les humains, celles portant sur les animaux se multiplient car plus rapides et faciles à réaliser. Au départ centrées sur l'évaluation de la génotoxicité sur des modèles murins, elles s'intéressent maintenant à l'évaluation de la toxicité en général et s'étend à d'autres animaux, comme les porcs ayant une biologie plus proche de celle de l'homme (Vignard et al. 2023). Le rat reste toutefois favori car plus facile d'utilisation et un modèle moins coûteux. La multiplication des études montrant un impact sur la santé semble indiquer une toxicité de plus en plus avérée. Cependant la situation n'est pas si simple, comme le montrent les prises de positions des organismes régulateurs comme l'EFSA, la Food and Drug Administration (FDA) ou encore l'OMS, pour lesquels l'impact sur la santé humaine n'est pas avéré. L'Union Européenne a quant à elle banni le dioxyde de titane en se basant sur le principe de précaution (TFUE, 2016) car bien que l'effet nocif n'ait pas été démontré, l'EFSA n'a pas pu non plus infirmer son existence, plus particulièrement la génotoxicité (EFSA 2021). Comme évoqué en introduction, cette interdiction ne concerne que l'additif alimentaire E171.

De plus, les méthodologies et conclusions de beaucoup d'études sont également parfois remises en question. En effet, selon l'EFSA qui, dans son avis de 2021 a condamné le dioxyde de titane, seulement 20% des études en rapport avec le sujet étaient modérément fiables (problème de biais, ...). Sur certains sujets populaires comme la toxicité dans les organes où le dioxyde de titane a tendance à s'accumuler (foie, rate, pancréas), seulement 3 études sur 32 sont acceptables (EFSA 2021). L'OMS précise également avoir

« reviewed all available research on genotoxicity risk and determined that the evidence is insufficient, owing mostly to the lack of suitable testing methodologies for nanoparticles » (WHO 2023)

soulignant encore une fois des problèmes de méthodologie.

On peut également souligner les doses dans les études qui ne sont pas représentatives d'une consommation réelle. Pour atteindre la dose la plus faible administrée dans ces études, il faudrait qu'un français moyen ingère plus de 60 cachets par jour. D'après certains calculs qui prennent en compte l'accumulation dans les organes, il serait nécessaire d'ingérer 681 cachets de médicaments toutes les 6h pendant plus de 8 ans pour atteindre les doses qui montrent une génotoxicité dans les organes en question (Burgoon 2022)¹. D'autres études, qui montrent une absence d'effet, ont de clairs conflits d'intérêts car financés par les industriels du secteur (Kirkland et al. 2022). Beaucoup d'études se contredisent donc entre elles, ce qui explique également la difficulté à établir une conclusion claire sur la question.

■ Dommages majeurs suspectés provoqués par le TiO₂

Parmi les impacts sur la santé mis en évidence se retrouve principalement la cancérogénicité (Bischoff et al. 2021), la génotoxicité (Jugan et al. 2012; Sallam et al. 2023; Vieira et al. 2022; Vignard et al. 2023) et la cytotoxicité (Vignard et al. 2023). La

¹ Le docteur M. Burgoon, outre sa fonction de Adjunct Associate Professor à la Michigan State University, est aussi consultant et Executive Chairman and Chief Scientific Officer of Raptor Pharm & Tox Ltd, un cabinet de conseil sur des problématiques pharmaceutiques.

cancérogénicité est la capacité d'une substance à provoquer un cancer à une personne exposée. La génotoxicité, quant à elle, est la propension d'une substance à induire des modifications irréversibles sur le génome d'une cellule. C'est ainsi une forme de cytotoxicité, celle-ci étant la capacité à altérer une cellule vivante pouvant aboutir jusqu'à sa destruction.

De plus, la génotoxicité est souvent reliée à un stress oxydatif qui peut entraîner des dégâts sur les chromosomes et briser des brins d'ADN, ce qui peut alors aboutir à une augmentation des chances de développer un cancer (EFSA 2021; Bischoff et al. 2021). En effet, il arrive que les mécanismes de réparation de l'ADN mis en place par la cellule dysfonctionnent, provoquant une mutation au niveau du code génétique qui peut alors perdurer sur plusieurs générations de cellules. Si cette mutation se produit au niveau de gènes suppresseurs de tumeurs ou sur des gènes oncogènes, elle peut alors provoquer une croissance forte et incontrôlée des cellules conduisant à une tumeur. Le mécanisme de la génotoxicité identifié dans cette étude serait donc plutôt secondaire que primaire.

Finalement, les études les plus nombreuses sont celles montrant la génotoxicité et donc le potentiel cancérogène ; la classification en tant que cancérogène probable par l'IARC en 2006 a sans doute suscité un intérêt particulier sur la question. Les autres études montrent des effets variés, comme un impact sur le diabète (Lamas, Evariste, et Houdeau 2023), sur les allergies (Issa et al. 2022) ou encore comme perturbateur endocrinien (Priyam, Singh, et Gehlout 2018) mais le nombre faible d'études sur chacun de ces effets ne permet pas forcément de conclure.

■ Mécanisme de la toxicité

L'une des caractéristiques de la toxicité du dioxyde de titane est sa capacité à s'accumuler dans le corps de la personne. Parmi les organes exposés la rate, le foie ou les poumons le sont particulièrement. Toutefois, les études menées qui montrent une accumulation de TiO_2 soulignent également la faible biodisponibilité de cette substance par voie orale ainsi qu'une demi-vie n'excédant pas les 2 ans (Geraets et al. 2014; Jovanović 2015). Ainsi la question de l'accumulation dans le corps semble relative étant donné le faible taux d'absorption par le corps humain et une demi-vie à l'échelle d'une vie humaine plutôt courte mais probablement suffisante pour causer des lésions au sein de l'ADN d'une cellule.

Le fait qu'il puisse y avoir une accumulation dans le corps humain du TiO_2 est dû en grande partie au fait que la particule puisse passer les barrières de notre corps. Plusieurs études se sont penchées sur le sujet, démontrant le passage de la particule au niveau pulmonaire (Bermudez et al. 2004), buccal (Vignard et al. 2023), placentaire (Guillard et al. 2020) et gastro-intestinal (EFSA 2016; Heringa et al. 2016; EFSA 2021). La multiplicité des passages du TiO_2 dans notre organisme à travers ces différentes barrières pourraient alors favoriser l'accumulation de cette particule dans notre organisme.

Selon les scientifiques, le passage du TiO_2 par de nombreuses portes d'entrée au sein de notre organisme pourrait être favorisé par la fraction non négligeable sous laquelle il se trouve sous forme nanoparticulaire. En effet, l'EFSA prend en compte à partir de 2016 les impacts de la présence de particules nanos dans le matériau TiO_2 pour sa toxicité. Il apparaît

alors important de comprendre comment ce caractère a une influence sur la toxicité du matériau en lui-même. De leur côté, les industriels remettent en question les matériaux utilisés pour ces études en avançant que le TiO_2 de grade pharmaceutique contient largement moins de particules nanos que celui utilisé dans les études citées par le rapport.

En définitive, plusieurs mécanismes peuvent entraîner une accumulation dans le corps du dioxyde de titane. Toutefois, il n'y a pas de certitudes quant à un potentiel effet indésirable de cette accumulation. Le risque ne semble pas nul mais reste faible, ce qui conduit à des tensions entre les différents protagonistes au sujet de son interdiction dans les produits que l'on utilise et en particulier dans les médicaments.

■ Focus sur la forme nano: analyse des risques associés aux nanoparticules de TiO_2

■ Risques liés à la forme nanoparticulaire du TiO_2

En plus des dommages majeurs suspectés du TiO_2 décrit dans la section précédente, la forme spécifiquement nanoparticulaire du TiO_2 pourrait être également responsable de certains effets délétères.

Le rapport d'AVICENN² met en avant les effets indésirables associés aux nanoparticules de TiO_2 (AVICENN 2022). Des études sur animaux mettent en avant que pour l'inhalation de TiO_2 sous forme nano

« est susceptible de provoquer des dysfonctionnements cardiovasculaires, des effets neurotoxiques, des perturbations du système immunitaire et, chez le rat à forte exposition, des inflammations pulmonaires et des tumeurs. »

Dans sa thèse, Lucas Givelet (Givelet 2019) explique que

« le TiO_2 inhalé sous forme nanoparticulaire peut avoir un effet qui entraîne une vulnérabilité aux inflammations, ainsi qu'une hypersensibilité des voies respiratoires »

et que

« certaines études ont même mis en avant l'augmentation du risque d'asthme lors du développement pulmonaire. »

En ce qui concerne l'ingestion, les nanoparticules de TiO_2 pourrait entraîner des altérations de la barrière et du microbiote de l'intestin, des inflammations et problèmes du système immunitaire, voire d'après certaines expériences sur les rat, des lésions précancéreuses du côlon (Rapport AVICENN 2022).

² Créée en 2010, l'association AVICENN réalise un travail de veille et d'information sur les nanos et les risques associés, disponible sur le site <https://veillenanos.fr> et sur les réseaux sociaux @VeilleNanos. AVICENN mène également un travail de plaidoyer pour une plus grande transparence et vigilance sur les nanos. Elle suit, attentivement, entre autres sujets, la controverse liée au risque et à la potentielle suppression du dioxyde de titane dans les médicaments depuis une dizaine d'années (VeilleNanos 2023a).

Lucas Givelet (Givelet 2019) dans sa thèse ajoute même que

« Les NPs de TiO_2 peuvent pénétrer rapidement la muqueuse au niveau buccal et se retrouver dans les tissus inférieurs en quelques minutes »

et que

« Cette accumulation pouvant être chronique pose la question sur les risques sanitaires puisque les NPs de TiO_2 peuvent également avoir un impact sur la fertilité masculine de rats, ainsi que sur leur foie. Ces NPs peuvent aussi perturber le microbiote intestinal. »

Enfin

« un impact sur la carcinogenèse colorectale »

semble possible.

L'association AVICENN balaye de multiples nanomatériaux (nanoargent, nanoparticules de silice) mais insiste sur le fait que

« les nanoparticules de TiO_2 restent suspectées d'être particulièrement dangereuses ».

La question de la quantité absorbée de nanoparticules de TiO_2 semble fondamentale. Comme énoncé précédemment, un toxicologue a montré que des quantités très importantes seraient nécessaires pour que les effets soient effectivement visibles (Burgoon 2022).

Cet argument est notamment repris par les industriels qui expliquent que les doses de nanoparticules de titane sont *infinitésimales* dans le secteur pharmaceutique par rapport au secteur alimentaire (Thomas Borel 2021).

■ Qu'est-ce qu'une nanoparticule de dioxyde de titane?

Définir ce qu'est un nanomatériau au niveau réglementaire n'est pas une tâche facile. La définition est le fruit d'un long débat entre industriels, associations et agences gouvernementales ; elle doit être facile à implémenter et contrôler pour les agences réglementaires, la plus large possible pour protéger au mieux la population pour les associations, et enfin suffisamment précise pour ne pas impacter les industriels sans raison valable. Une définition qui a du poids, dans le paysage européen tout du moins, est celle de la Commission européenne qui a mis à jour cette dernière en 2022 (Commission européenne 2022):

« On entend par «nanomatériau» un matériau naturel, formé accidentellement ou manufacturé, constitué de particules solides qui sont présentes soit individuellement soit en tant que particules constitutives identifiables dans des agrégats ou des agglomérats, 50 % au moins de ces particules, dans la répartition numérique par taille, répondant au moins à l'une des conditions suivantes:

une ou plusieurs dimensions externes de la particule se situent dans la fourchette de 1 nm à 100 nm; »

Cette recommandation de définition n'est pas contraignante juridiquement. Ainsi, certains règlements européens s'en inspirent largement comme le règlement REACH (Règlement UE n°2018/1881) sur les substances chimiques ou celui sur les produits biocides (Règlement UE n°528/2012). A l'inverse, plusieurs règlements s'en éloignent comme indiqué par l'ANSES qui a fourni un rapport d'expertise sur la définition des nanomatériaux (ANSES 2023). Ainsi, le règlement relatif aux nouveaux aliments (Règlement UE n°2015/2283) identifie un matériau comme nanoparticulaire plus sévèrement, dès lors que des nanoparticules sont présentes, sans seuil de répartition numérique. Un autre exemple est le règlement cosmétique (Règlement (CE) n°1223/2009) qui ne concerne que les matériaux fabriqués intentionnellement. Cette pluralité de définitions amène à une situation incohérente selon l'ANSES dans laquelle un matériau peut être défini comme nanomatériau dans un secteur et pas dans un autre.

Malgré un travail important, de nombreux acteurs ne sont pas d'accord sur certains points de la définition. L'association AVICENN déplore l'existence d'un seuil ne reposant pas sur des bases scientifiques, tout comme la catégorie de taille (de 1 nm à 100 nm). Dans un entretien avec cette association (Entretien AVICENN 2023), certaines études nous ont été partagées montrant l'existence de risques pour des particules plus larges que 100 nm (Vignard et al. 2023).

L'ANSES regrette par exemple que la définition soit très restrictive. En effet, la définition de 2008 prévoyait que le taux de nanoparticules qui définit un nanomatériau (50%) pourrait être modifié pour certains secteurs, ce qui n'est plus possible dans la définition actuelle, dans un but d'homogénéisation selon la Commission Européenne.

Cependant, cette définition n'est pas contraignante : certains secteurs décident de la suivre et d'autres non. Ce manque de cohérence a été relevé par AVICENN (Rapport AVICENN 2022).

Finalement, nous pouvons nous demander si la présence de nanoparticules de TiO_2 expose à des dangers plus importants. Nous pouvons par exemple nous appuyer sur un article qui étudie la toxicité du TiO_2 pour différentes tailles de particule (Vignard et al. 2023). Les tailles de particules montrant une toxicité est très variable et se situe en général entre une dizaine de nanomètres et quelques centaines de nanomètres. L'étude en conclut que le TiO_2 ne serait pas toxique pour des particules inférieures à 1 nm, et serait toxique pour des particules de plus de 100 nm. Le risque lié aux propriétés du matériau est donc en cours d'identification. La distinction entre nanoparticules et particules non nanoparticulaires n'est pas faite dans les rapports des agences européennes, montrant qu'il est difficile d'identifier la toxicité liée à la taille, ce qui est également validé par l'association AVICENN.

La question des nanoparticules est en fait assez récente et les méthodes de mesures et de caractérisation ne cessent d'évoluer.

■ Mesures et conséquences réglementaire

Les informations de cette partie proviennent majoritairement du site de LNE (laboratoire national de métrologie et d'essais). Nous invitons les lecteurs qui souhaitent en savoir plus à se référer au site internet du LNE³. La caractérisation de la taille des particules de TiO₂ en nanoparticule est un enjeu extrêmement important. Au-delà des potentiels effets sur la santé propres aux nanoparticules (voir supra), des obligations légales peuvent découler de la présence de nanoparticules de TiO₂ dans les produits de consommation.

La norme ISO 80004-1:2023 définit clairement les termes «cœur» dans le domaine des nanotechnologies dont l'échelle de longueur des nanoparticules s'étendant approximativement de 1 nm à 100 nm ce qui explique la difficulté inhérente à leur mesure. La norme ISO 19749:2021 spécifie des méthodes permettant de déterminer les distributions de taille et de forme des nanoparticules, par l'acquisition et l'évaluation d'images obtenues avec un microscope électronique à balayage. En pratique, l'objectif est de déterminer la distribution des diamètres de Férét Minimum (le *diamètre de Feret minimum* est la plus petite distance entre deux plans parallèles qui englobent complètement un objet, généralement utilisé pour mesurer la taille d'une particule ou d'une forme, voir figure ci-dessous) afin d'estimer la part de cette population dont le diamètre est inférieur à la limite de taille nanoparticulaire i.e 100 nm.

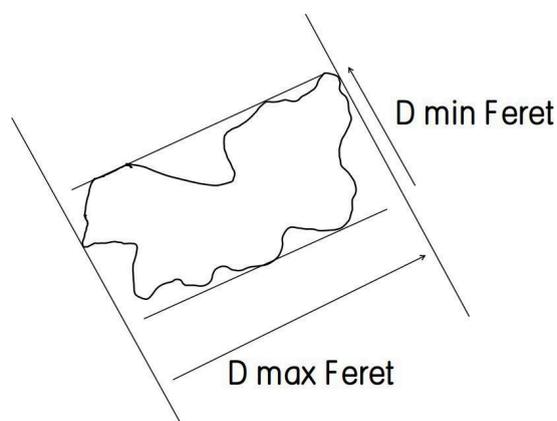


Figure 3: Mesures qui définissent la taille d'une nanoparticule

Les normes ISO permettent une uniformisation dans la caractérisation des nanoparticules (taille, distribution en taille, forme, agglomérat/agrégat).

Les industriels sont obligés légalement en Europe d'étiqueter les produits contenant des nanoparticules (les cosmétiques depuis juillet 2013, on pensera notamment à la crème

³ <https://www.lne.fr/fr/focus-classification-substances-chimiques-nanomateriaux>

solaires contenant du TiO_2 sous forme nano, l'étiquetage est également obligatoire pour les biocides depuis septembre 2013, enfin une obligation existe aussi dans l'alimentation depuis 2014). La DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) est chargée de vérifier que ces obligations sont bien respectées. En pratique, elles ne le sont pas comme le montrent les enquêtes de la DGCCRF et des associations telles que VeilleNanos (VeilleNanos 2023c). Dans les autres secteurs, la mention n'est pas encore obligatoire et les industriels ne font donc pas l'effort de l'indiquer sur leurs produits.

On observe donc que l'inquiétude liée à la présence de nanoparticules dans les produits en contact avec les consommateurs est préalable aux inquiétudes concernant le TiO_2 (peu importe sa taille). Il est d'ailleurs complexe d'isoler les effets liés à la molécule de TiO_2 même ou liés à sa taille nanoparticulaire sur la santé.

Pour normer l'identification et la mesure des particules pour les industriels et leur permettre de répondre à cette obligation d'étiquetage, le JRC (Joint Research Center) a publié en 2019 deux rapports faisant office de guideline. Le premier: *"An overview of concepts and terms used in the European Commission's definition of nanomaterial"* permet une définition des termes clés pour caractériser un nanomatériau. Le second: *"Identification of nanomaterials through measurements"* correspond à une liste de techniques d'analyse disponibles pour déterminer la distribution de taille en nombre de particules ainsi que leurs limites (Laboratoire national de métrologie et d'essais).

Les progrès récents dans la mesure des nanoparticules ont permis une évaluation plus précise de leur dimension. Deux catégories principales de caractéristiques dimensionnelles pour les nanoparticules sont identifiées : les techniques directes, telles que la microscopie électronique à transmission et la microscopie à balayage, qui consistent à compter et mesurer directement les nanoparticules, et les techniques indirectes, dont un exemple est la méthode de diffusion de rayonnement X aux petits angles développée notamment au CEA pour caractériser les nanoparticules de TiO_2 (Entretien CEA 2023). Cette méthode indirecte mesure une grandeur physique pour remonter aux propriétés nanométriques.

Les techniques directes analysent de 1000 à 2000 particules, tandis que les méthodes indirectes peuvent analyser jusqu'à 10^{11} particules par mesure, offrant une analyse beaucoup plus approfondie de la taille des nanoparticules et de leur distribution. Cependant, bien que les méthodes indirectes offrent des avantages significatifs, elles ne sont actuellement pas reconnues par une norme ISO (Entretien CEA 2023). Les entités publiques ainsi que les industrielles continuent donc d'utiliser les méthodes directes pour prendre des décisions.

Il est à souligner que malgré cette préférence actuelle pour les méthodes directes, l'avancée technique rapide dans le domaine des méthodes indirectes pourrait rapidement changer cette dynamique, ouvrant ainsi la voie à une reconnaissance plus large de ces approches pour la mesure des nanoparticules et donc permettre un étiquetage et un contrôle plus efficace de la présence de nanoparticules.

Le LNE recommande de croiser les résultats obtenus à partir de différentes mesures analytiques afin de fiabiliser l'information recherchée avec au moins deux techniques, parmi lesquelles la microscopie électronique est considérée comme le strict minimum (Laboratoire national de métrologie et d'essais).

La législation française s'étend sur la question, par exemple, il existe une déclaration obligatoire des nanomatériaux, c'est le registre R-Nano (VeilleNanos 2023c). La France est le premier pays à avoir instauré une obligation de ce type. Depuis début 2013 il est obligatoire de déclarer sur le site r-nano.fr les substances nanométriques élaborées, importées ou commercialisées sur le territoire français. Cette déclaration est obligatoire pour les laboratoires de recherches et les entreprises manipulant une quantité supérieure ou égale à 100 grammes d'une substance nanoparticulaire. Le registre est géré par l'ANSES. Certains industriels critiquent la lourdeur administrative engendrée par ce registre.

Les objectifs de ce registre sont:

« de mieux connaître ces substances et leurs usages, de mieux disposer d'une traçabilité des filières d'utilisation, d'une meilleure connaissance du marché et des volumes commercialisés et ainsi que de collecter les informations disponibles sur leurs propriétés toxicologiques et écotoxicologiques. » (VeilleNanos 2023c)

Ces normes sur l'étiquetage, la mesure, et la déclaration sur le registre R-Nano illustre l'importance qui est donnée aux nanoparticules par les autorités publiques. Le TiO_2 présent sous forme nanoparticulaire que ce soit dans les crèmes solaires ou dans les médicaments n'échappent donc pas à ces contraintes.

Le dioxyde de titane, lorsqu'il se présente sous forme nano dans les médicaments, suscite des préoccupations multiples. Cette constatation soulève naturellement la question suivante: pourquoi ne cherche-t-on pas à le substituer, et par quel élément pourrait-on le remplacer ?

■ Le TiO_2 : indispensable ? Quelles alternatives ?

■ A quoi sert le TiO_2 ?

Le dioxyde de titane semble être indispensable pour les industries et lobbies pharmaceutiques. Selon l'association de fabricants de dioxyde de titane (TDMA), ce produit est utilisé depuis plus d'un siècle dans la grande majorité des médicaments sur le marché du fait de son rôle essentiel à tous les stades du cycle de vie d'un produit pharmaceutique (TDMA website 2023). Son importance résiderait donc dans sa plurifonctionnalité et dans les différents rôles qu'il joue dans les médicaments.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) mandatée par la Commission européenne recense et défend dans son rapport (EMA 2021) - visant l'évaluation de l'impact du retrait du TiO_2 de la liste des produits autorisés dans les produits alimentaires et médicaux - les différents rôles joués par le dioxyde de titane parmi lesquels on peut citer son inertie chimique et la protection qu'il assure contre les rayons UV. De plus, le TiO_2 est inodore et

insipide et n'a donc aucun impact négatif sur l'appétit. Ce rapport s'appuie essentiellement sur un autre document agrégeant les réponses de trois associations industrielles pharmaceutiques sur les différents rôles du TiO_2 et de ses alternatives (AESGP, EFPIA, et Medicines for Europe 2021). Deux rôles de cette molécule se dégagent néanmoins justifiant l'intérêt porté par les industriels : son rôle de colorant et sa capacité à augmenter l'opacité. En effet, ayant un haut indice de réfraction, le dioxyde de titane permet de diffuser la lumière et est par conséquent utilisé comme agent blanchissant. Utilisé dans l'enrobage de capsules et gélules, il assure la protection des principes actifs contre la dégradation due aux ultraviolets, la lumière et la chaleur.

Dans ce dernier rapport regroupant des réponses d'industriels appartenant aux trois associations, on estime par exemple à 68% le taux de comprimés et 25% le taux de gélules contenant du TiO_2 . Un chiffre *étonnant* selon une représentante de l'association AVICENN :

« On a découvert aussi l'ampleur de l'utilisation du dioxyde de titane dans les médicaments, [...], on ne savait pas qu'il était aussi répandu, $\frac{2}{3}$ des médicaments selon leurs chiffres ! » (Entretien AVICENN 2023)

En somme, le dioxyde de titane est largement répandu dans le milieu pharmaceutique grâce aux différents rôles qu'il joue, incluant notamment un rôle de pigment (permet la reconnaissance de médicaments), de revêtement (préserve la sécurité, l'efficacité, la qualité du produit pendant sa durée de conservation) et de conditionnement (permet la conservation du médicament face aux UV, l'humidité, la chaleur, la lumière).

L'EMA conclut alors que cette combinaison de propriétés est unique au TiO_2 et la séparation de ces différentes fonctionnalités semble difficile voire irréalisable (EMA 2021). De plus, le rapport émis par l'instance déclare que

« aucun composant chimique qui remplisse l'ensemble des fonctionnalités du TiO_2 n'a été identifié à ce jour. » (EMA 2021)

Une membre du groupe de qualité de l'EMA confirme cet avis :

« Les industriels ne clament aucun excipient qui donne en apparence le même aspect brillant/uniforme aux comprimés/gélules et l'aspect opacifiant (pour les gélules). Le changement de couleur peut aussi être un problème pour les patients, en particulier les personnes âgées habituées à prendre certains médicaments. » (Entretien EMA 2023)

Pour les médicaments complexes dans lesquels le TiO_2 remplit plusieurs rôles simultanés, le remplacer par plusieurs autres composés remplissant chacun un de ses rôles est difficile et pourrait même s'avérer impossible.

« Investigations into alternatives have not identified any excipient with comparable properties in regards to whiteness, refractive index, water-solubility and particle size available which leads to the same uniform film quality as TiO_2 . Therefore, it is expected that each medicinal product will require a case-by-case approach when designing a TiO_2 free formulation since no other excipient can directly replace it and all its properties. The alternative excipient must be safe for the patient in all aspects and compatible with the medicinal products. » (AESGP et al. 2021)

Plus précisément, plusieurs difficultés techniques se posent pour remplacer le dioxyde de titane. Edouard Garçon, auteur d'une thèse sur les alternatives au TiO_2 évoque que la conservation du même pouvoir opacifiant et de la même couleur entraîne une augmentation de l'épaisseur du film de pelliculage pour toutes les alternatives et globalement une augmentation de masse d'au moins 5%, contrairement à 2-3% avec le TiO_2 (Garçon 2021). Épaissir le pelliculage a également d'importants impacts sur la stabilité des comprimés, la cinétique de libération du principe actif dans le corps, la déglutition mais aussi l'impact de l'air et de la lumière. Le TiO_2 est, par ailleurs, particulièrement peu réactif avec de nombreux autres excipients et principes actifs, ce qui en fait un composé très bien toléré. Toutefois, malgré les différentes difficultés techniques qui peuvent se présenter, des alternatives existent.

■ Quelles en sont les alternatives ?

Les industries défendent ainsi l'importance du dioxyde de titane dans les médicaments, mais n'est-il pas possible de trouver des alternatives scientifiquement viables ? Des alternatives ont par exemple pu être trouvées par les industries alimentaires, avec le chocolat blanc, les amidons de riz ou le carbonate de calcium. Beaucoup ont d'ailleurs complètement retiré le TiO_2 de leurs composants sans équivalent, le tout sans impact gustatif ou nutritionnel, mais ce n'est pas une option envisageable pour tous les médicaments. Parmi ceux dont l'enrobage est simple et dans lesquels le TiO_2 ne jouait alors principalement qu'un rôle de colorant et blanchissant, le TiO_2 a pu être supprimé. C'est le cas par exemple des pilules de Doliprane produites par Sanofi. Pour les cas les plus complexes, les industriels se tournent aujourd'hui vers des procédés de pelliculage différents.

C'est par exemple le cas de l'industriel COLORCON, leader dans les préparations de pelliculage, qui propose des pelliculages sans TiO_2 à base d'oxyde de fer pour les médicaments et les compléments alimentaires. L'entreprise présente ses produits, tel que l'Opadry, comme efficaces, reproductibles et directement applicables à d'autres médicaments de différents groupes pharmaceutiques (COLORCON 2024; Contract Pharma 2023). L'entreprise SEPPIC en a également développées plusieurs (pour des pilules blanches, colorées, ou les compléments alimentaires) utilisées dans plusieurs dizaines de médicaments.

Cependant, selon l'IQ Consortium Working Group, (IQCW, association indépendante composée de membres de grand groupes pharmaceutiques tels que Sanofi, Astrazeneca, Pfizer, etc.) il n'existe à ce jour que très peu d'informations en règle générale autour des alternatives au TiO_2 excepté des brochures publicitaires ne précisant pas leurs formulations (Blundell et al. 2022) (l'IQCW évoque probablement les alternatives détaillées ci-dessus).

Selon le même article, il n'y a qu'une poignée de publications scientifiques autour de ces alternatives dont les conclusions sont variées et n'apportent pas de réponse aux challenges de revêtement précédemment évoqués (Blundell et al. 2022). Leurs conclusions indiquent que chaque alternative devra être considérée pour ses mérites spécifiques et qu'il semble improbable de trouver une solution générique. D'autres alternatives sont bel et bien développées en parallèle par des grands groupes pharmaceutiques, mais qui se gardent bien pour le moment de publier leurs méthodes ou leur niveau d'avancement. Ce flou est par ailleurs largement entretenu par les lobbys pharmaceutiques, mettant majoritairement en avant les difficultés techniques à remplacer le TiO_2 .

Quelques exemples pratiques de tentatives de remplacement du TiO_2 sont bien présentés dans le rapport de (AESGP et al. 2021) mais sans détails de solutions viables. Sur les 86 industriels interrogés par l'étude conjointe, 44 déclarent ne pas avoir exploré de solutions alternatives au dioxyde de titane, et parmi les 42 à avoir mené des recherches visant à remplacer cette molécule, seulement 7 (8% des industriels interrogés) ont déclaré avoir trouvé une solution fiable. La plupart évoquent des difficultés liées à une forte variabilité de couleur, un manque d'homogénéité de recouvrement et d'uniformité entre les comprimés ainsi que des difficultés de conditionnement et de transport. Le même rapport évoque par ailleurs

« it is clear from all responses that there is no simple one-for-one replacement for TiO_2 which covers all properties, performance and functions required. » (AESGP et al. 2021)

Certaines alternatives sont toutefois clairement identifiées par plusieurs sources industrielles et académiques (AESGP et al. 2021; Blundell et al. 2022; Garçon 2021) parmi lesquelles figurent les carbonates (de magnésium, de calcium avec ou sans isomalt), les amidons (riz ou maïs), les phosphates (phosphate de calcium), le talc ou encore d'autres pigments tels que les oxydes de métaux. Comme le soulignent les études académiques d'associations d'industriels, aucune de ses alternatives n'offre cependant des propriétés strictement similaires à celles du TiO_2 et présentent toutes certains inconvénients.

« A replacement for titanium dioxide having all of the desired attributes for functionality, established use and a toxicological package to meet higher expectations does not currently exist, in the opinion of the authors, having evaluated the current landscape. » (Blundell et al. 2022)

Tout d'abord, la plupart de ces composés (tels que les carbonates, le talc, l'isomalt, les phosphates et les amidons) ne sont pas aussi inertes. Les carbonates (de calcium notamment) et le talc n'apportent pas le même degré de protection contre la lumière. Ils sont également moins durables et plus difficiles à purifier en raison de leur origine minérale. De plus, les carbonates doivent être inclus dans de plus grandes concentrations (et donc une augmentation de masse) pour une opacité plus faible, moins de résistance du film recouvrant, le tout donnant un aspect plus rugueux avec des défauts de revêtement. Le talc présente également un potentiel de contamination à l'amiante. Quant aux substituts organiques (tels que l'amidon de maïs ou l'isomalt), ils n'ont pas été étudiés de manière approfondie en tant qu'opacifiants ou colorants et une quantité importante de recherche et développement serait nécessaire pour évaluer leurs pertinences en tant qu'alternatives au

TiO₂. Garantir que des sources sans OGM soient disponibles est également un défi. Ces études montrent que les carbonates, les phosphates et les amidons ont tous des performances opacifiantes moindres, ne sont pas aussi blancs ni aussi inertes que peut l'être le dioxyde de titane. De plus, le profil de sécurité de ces alternatives reste à vérifier.

Cependant, comme évoqué par un membre du QWP (Quality Working Party) de l'EMA (Entretien EMA 2023), il est difficile de juger de la bonne foi des industriels, si bien qu'il est difficile de savoir à quel point ces derniers retardent délibérément l'interdiction du TiO₂ dans les médicaments par intérêts économiques.

« Il faudra faire la part des choses, certains industriels sont plus honnêtes que d'autres, voire disent des choses qui ne sont pas vraies. » (Entretien EMA 2023)

■ Quelle balance bénéfice-risque de son interdiction ?

Du point de vue des industriels, remplacer le TiO₂ dans l'ensemble de leur panel de médicaments implique des coûts non négligeables. En effet selon un ancien cadre de l'industrie pharmaceutique, le TiO₂ étant un composé dont l'extraction est connue, son coût en tant que matière première est faible en comparaison des alternatives évoquées précédemment encore sous brevet (Entretien ancien cadre de l'industrie pharmaceutique 2023). Dans leur rapport (AESGP et al. 2021), les associations d'industriels donnent certaines conditions nécessaires à la viabilité de ces alternatives : les solutions doivent, entre autres, être disponibles en quantité et volume suffisants auprès des fournisseurs tout en étant conformes aux normes de qualité requises pour les produits pharmaceutiques et ne doivent pas avoir un coût trop élevé qui entraînerait une augmentation du prix de vente du médicament. Néanmoins, selon le même rapport, le plus difficile et le plus coûteux pour les industriels souhaitant ou devant développer leurs propres alternatives (tels que la majorité des grands groupes pharmaceutiques) reste les études de bioéquivalence. Toute interaction entre l'alternative au TiO₂ et les autres composants risquant de compromettre la stabilité du produit (y compris la stabilité visuelle) étant proscrite, ces études vérifient la compatibilité de l'alternative avec les autres ingrédients de la formulation et comprennent une phase de recherche de nouveaux excipients puis une phase de validation de leurs propriétés physico-chimiques dans chacun des médicaments à modifier. Ces étapes prennent du temps et demandent des ressources et une main d'œuvre importantes. Ces contraintes viennent s'ajouter à la restructuration des moyens de production et les coûts d'adaptation nécessaires aux changements des procédés de fabrication. Le rapport agrège les réponses d'industriels sur leurs estimations des coûts globaux visant à remplacer le dioxyde de titane dans leurs produits: 24% des entreprises ont estimé un coût inférieur à 100,000 € par produit, 31% ont estimé un coût compris entre 100,000€ et 500,000 € par produit et 32% ont estimé un coût supérieur à 500,000 € par produit.

En plus des différents coûts que peuvent rencontrer les industriels, l'EMA évalue également la période raisonnable de transition nécessaire à la suppression progressive du TiO₂ dans toutes ou certaines utilisations des médicaments relevant du champ d'application des matières colorantes à une dizaine d'années (malgré des difficultés d'estimation) (EMA 2021). Les industriels (AESGP et al. 2021) estiment une période de reformulation de

produits individuels entre 3 et 5 ans et des délais d'approbation des modifications individuelles entre 3 mois et 1 an. Ils donnent des intervalles de temps nécessaire pour la réalisation de chacune des étapes du process: entre 9 et 18 mois pour la reformulation en R&D, entre 3 et 9 mois pour la production de lots de validation par formule, entre 3 et 12 mois pour l'étude de stabilité, entre 6 et 9 mois pour l'analyse des lots et la documentation de la préparation par formule et enfin une durée de 9 mois pour les études de bioéquivalence (si nécessaire).

Compte tenu de ces délais et du volume de produits concernés, les estimations de l'industrie de 7 à 12 ans ne sont pas considérées comme *déraisonnables* par l'Agence (EMA 2021). La Commission européenne lui a cependant demandé de fournir une évaluation actualisée pour avril 2024, rappelant que l'investissement de l'industrie pharmaceutique à ce sujet est impératif (CE 2022).

Toutefois, ces évaluations restent à nuancer quand il s'agit des plus grands groupes industriels. En effet, selon l'expert anciennement cadre dans un groupe pharmaceutique, il est possible en poussant la recherche dans les plus importants laboratoires pharmaceutiques de trouver des solutions aussi rapidement qu'en 2 ans. Ces derniers attendent pour le moment les injonctions des gouvernements, n'ayant aucun gain économique à promouvoir maintenant et dans le futur la suppression du TiO₂ (Entretien ancien cadre de l'industrie pharmaceutique 2023).

On peut notamment remarquer que pour certains médicaments princeps contenant du TiO₂, il existe parfois des médicaments génériques n'en contenant pas. Par exemple, le Tenormine contient du dioxyde de titane lorsque la version générique de Biogaran n'en contient pas (Base de données publique des médicaments 2024). Pour l'association AVICENN, cela montre qu'il est déjà possible de produire des médicaments sûrs, sans TiO₂, dans certains cas tout du moins.

L'EMA a néanmoins conclu que l'interdiction du TiO₂ pourrait engendrer des pénuries de certains médicaments, synonymes de risques sanitaires :

« There is no guarantee that a replacement for TiO₂ can be found for every product, and a ban on TiO₂ would result in withdrawal of some products from the market and loss of patient access to that medicine. » (EMA 2021)

L'analyse bénéfice-risque mené par l'organisme a entraîné la non-interdiction de la Commission européenne du dioxyde de titane en tant qu'additif dans les médicaments.

Si cet avis est partagé par l'International Pharmaceutical Excipients Councils (IPEC) qui défend que l'interdiction du TiO₂ dans les médicaments causerait des pénuries et des difficultés d'accès à des médicaments aujourd'hui nécessaires en Europe (Schoneker 2022) c'est en revanche considéré comme étant un simple stratagème de la part des industriels par une journaliste de 60 millions de consommateurs :

« Ils jouent sur l'aspect émotionnel, que ça va mettre en difficulté les patients [...] mais la vérité est probablement autre » (Entretien journaliste 60 millions de consommateurs 2023)

Les associations de consommateurs ont également critiqué les décisions politiques, notamment celles de l'EMA en 2021, en mettant en lumière la reprise des arguments purement économiques (risque de pénurie, potentiel abandon de certains médicaments) et la dialectique des industriels :

« [...] ce ne sont pas les patients, ni même leurs associations, qu'a consulté l'EMA. Ce sont uniquement les industriels, qui se sont empressés d'affirmer que la substitution serait extrêmement complexe. [...] l'EMA semble prendre pour argent comptant leurs arguments, sans apporter la moindre nuance. » (UFC Que Choisir 2021)

■ Conclusion

Au regard des documents analysés et des échanges avec les différents acteurs ayant pu nous consacrer leur temps, il paraît que la controverse autour du dioxyde de titane dans les médicaments est symptomatique d'un dialogue aujourd'hui compliqué entre scientifiques, régulateurs, consommateurs et industriels. Alors que le législateur européen s'appuie sur des rapports construits par les industriels, les associations de consommateurs demandent quant à elles de donner davantage la parole aux scientifiques. Ces rapports d'influences particuliers entre les différents acteurs sont d'autant plus marqués que certains points du débat autour du TiO_2 restent encore sans consensus.

La toxicité du dioxyde de titane avancée par les consommateurs et certains scientifiques n'est pas clairement établie. Les études sur le sujet sont préférentiellement faites sur des modèles animaux avec des doses qui s'avèrent difficiles à atteindre avec une utilisation normale du TiO_2 . Les industriels s'appuient alors avant tout sur ces points pour défendre leurs intérêts. Toutefois, depuis la classification de l'IARC comme cancérigène probable en 2006, la sphère scientifique s'est appropriée le sujet et semble converger vers une éventuelle génotoxicité. Cet effet sur les cellules pourrait être favorisé par les nombreuses portes d'entrée par lesquelles passent cette substance ce qui favoriserait son accumulation au sein de notre organisme. Pourtant, les études qui affirment ces points soulignent également le faible taux d'absorption et la faible demi-vie du TiO_2 dans le corps à l'échelle de la vie humaine. Rien ou presque ne paraît écrit dans le marbre. Aujourd'hui, pour l'homme, il semble difficile de conclure quant à une possible toxicité. Toutefois, il n'est pas non plus aisé d'affirmer que le risque de son utilisation est nul au vu des études sur le sujet ce qui n'a pas fini d'alimenter la controverse.

Nous avons vu que le dioxyde de titane sous forme nanométrique, qu'il soit inhalé ou ingéré, suscite des préoccupations quant à son impact potentiel sur la santé. La définition des nanoparticules, fruit de discussions entre différents acteurs impliqués (agences de

régulation, scientifiques et industriels par exemple) a permis d'établir un socle commun visant à protéger la santé des consommateurs. Ce socle a ensuite abouti à des mesures telles que l'étiquetage des produits contenant des nanoparticules et la mise en place du registre R-nano. La mesure précise de ces nanoparticules demeure une question centrale et complexe. Cependant, des progrès récents dans les techniques de mesures notamment indirectes (comme celle de la diffusion des rayons X aux petits angles) semblent indiquer une perspective positive pour résoudre cette problématique cruciale. Ces avancées techniques sont essentielles pour mieux définir et comprendre les risques liés à l'exposition au dioxyde de titane sous forme nanométrique, contribuant ainsi à renforcer les bases nécessaires à la régulation et à la protection de la santé publique si elle est nécessaire.

Il est aujourd'hui difficile de trouver un comprimé ou une gélule ne contenant pas de dioxyde de titane. Cette omniprésence est due à sa plurifonctionnalité : il est à la fois opaque, blanc et protège contre les rayons UV tout en étant inerte. Cette molécule est utilisée depuis de nombreuses années par les industriels qui auraient du mal à la supprimer de leurs formules. Si certaines alternatives au dioxyde de titane ont pu être proposées et commercialisées, la majorité des industriels a du mal à trouver un équivalent à ce produit. Des freins techniques mais aussi économiques retardent le développement de solutions viables. La Commission Européenne a donc estimé qu'une interdiction du dioxyde de titane entraînerait des pénuries et ne devait pas être précipitée. Cependant, les associations de consommateurs jugent que la réaction de la Commission est biaisée car elle ne s'appuie que sur des réponses d'industriels, qui ont tout intérêt à empêcher ou retarder cette interdiction.

La question de la présence de dioxyde de titane dans les médicaments semble difficile à trancher. Les acteurs poursuivent tous un objectif commun : préserver la santé de la population, en évitant, pour les uns, l'ingestion d'une molécule toxique, et pour les autres, une pénurie de médicaments. Malgré les efforts de la recherche, la science ne parvient pas à éclaircir la situation et le régulateur européen s'est fixé une date butoire de réexamen de l'autorisation en février 2025. L'EMA doit, quant à elle, rendre avant cette échéance une nouvelle évaluation en avril 2024 détaillant les possibilités et les coûts de remplacement.

■ Matériel et méthodes

Le présent travail est le résultat d'une recherche bibliographique approfondie atenant au thème de la toxicité du dioxyde de titane et son interdiction dans le milieu pharmaceutique. Une analyse quantitative a été réalisée sur des documents publiés entre 1975 et 2023 utilisant les différents outils d'analyse: Europresse, Cortext (exploitant des articles de Scopus rattachés aux termes dioxyde, titane et toxicité) et Iramuteq.

Notre corpus inclut des rapports officiels d'institutions gouvernementales ou d'agence sollicitées par de telles institutions. C'est grâce à des articles scientifiques académiques et industriels que nous avons étudié les propriétés, les impacts sur la santé et les alternatives au TiO₂. Des articles et communiqués de presse et d'associations de consommateurs nous ont été nécessaires pour expliciter les rapports de force entre associations, industriels et gouvernements. Nous avons également dressé une chronologie des principales étapes d'évolution de la législation, des avis officiels des principaux comités/agences scientifiques et des actions des associations de consommateurs.

Cette étude bibliographique nous a permis l'identification des principaux acteurs en lien avec les différents points de débat de la controverse. Nous les avons donc contactés pour obtenir leurs points de vue et établir aussi fidèlement que possible une vision globale de la controverse. Avant chaque entretien nous avons préparé une liste de sujets à aborder ainsi que des questions associées. Nous avons également préparé des extraits de documents officiels. Ces entretiens nous ont permis de clarifier les points de débat et d'enrichir notre corpus de travail. Nous avons pu nous entretenir avec :

- une référente scientifique de l'EMA, membre du groupe du QWP ayant travaillé sur le dernier rapport de l'EMA de 2021
- un expert scientifique ancien salarié d'un groupe industriel pharmaceutique
- une directrice de recherche au CEA, spécialisée dans les nanoparticules
- une journaliste au journal 60 millions de consommateurs
- une déléguée générale de l'association AVICENN

Cependant, aucun membre direct de grands groupes pharmaceutiques n'a souhaité s'entretenir avec nous, étant donné les tensions actuelles au sein de notre controverse. C'est par le biais de rapports scientifiques et d'associations d'industriels que nous avons rendu leurs avis. Un tel entretien aurait pu nous donner une meilleure compréhension des freins les bloquant et des enjeux auxquels ils font face.

■ Références

■ Page web

- Burgoon, Lyle D. 2022. « 4,080 Skittles per Day, DNA Damage and the Law ». The Toxic Truth Blog. 11 août 2022.
<https://toxictruthblog.com/4080-skittles-per-day-dna-damage-and-the-law/>.
- COLORCON. 2024. « Opadry® TF ». 12 janvier 2024.
<https://www.colorcon.com/markets/pharmaceuticals/film-coatings/immediate-release/opadry-tf>.
- Contract Pharma. 2023. « Colorcon Introduces TiO₂-Free Moisture Protection Coating for Tablets ». Contract Pharma. 9 mai 2023.
https://www.contractpharma.com/contents/view_breaking-news/2023-09-05/colorcon-introduces-tio2-free-moisture-protection-coating-for-tablets/.
- Laboratoire national de métrologie et d'essais. s. d. « Substance chimique : nanomatériau ou pas ? | LNE, Laboratoire national de métrologie et d'essais ». Consulté le 14 décembre 2023.
<https://www.lne.fr/fr/focus-classification-substances-chimiques-nanomateriaux>.
- TDMA. s. d. « Titanium Dioxide in Food ». *TDMA* (blog). Consulté le 13 janvier 2024.
<https://www.tdma.info/safety/titanium-dioxide-in-food/>.
- TDMA website. 2023. « The Essential Role of Titanium Dioxide in Pharmaceuticals ». *TDMA* (blog). 8 novembre 2023.
<https://www.tdma.info/uses-of-titanium-dioxide/the-essential-role-of-titanium-dioxide-in-pharmaceuticals/>.
- UFC Que Choisir. 2021. « Interdiction du dioxyde de titane - Coup de frein de l'Agence européenne des médicaments - Actualité - UFC-Que Choisir ». 28 octobre 2021.
<https://www.quechoisir.org/actualite-interdiction-du-dioxyde-de-titane-coup-de-frein-d-e-l-agence-europeenne-des-medicaments-n95840/>.
- VeilleNanos. 2023a. « VeilleNanos - Vers l'interdiction du dioxyde de titane dans les cosmétiques et les médicaments ? ». Consulté 18 février 2024
 (<https://veillenanos.fr/dossier/gouvernance/reglementations-nano/suspension-elargie-tio2/>).
- VeilleNanos. 2023b. « VeilleNanos - L'étiquetage [nano] ». 2023.
<https://veillenanos.fr/dossier/gouvernance/reglementations-nano/etiquetage/>.
- VeilleNanos. 2023c. « VeilleNanos - La déclaration obligatoire des nanomatériaux en France - Le registre R-Nano ». avril 2023.
<https://veillenanos.fr/dossier/gouvernance/reglementations-nano/r-nano/>.

■ Littérature académique

- Baek, Hyung Seon, et Myeong Kyu Park. 2022. « Reproductive and developmental toxicity screening test of new TiO₂ GST in Sprague-Dawley rats ». *Environmental Analysis Health and Toxicology*, juillet. <https://doi.org/10.5620/eaht.2022018>.
- Bermudez, Edilberto, James B. Mangum, Brian A. Wong, Bahman Asgharian, Paul M. Hext, David B. Warheit, et Jeffrey I. Everitt. 2004. « Pulmonary Responses of Mice, Rats, and Hamsters to Subchronic Inhalation of Ultrafine Titanium Dioxide Particles ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 77 (2): 347-57. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfh019>.
- Bettini, Sarah, Elisa Boutet-Robinet, Christel Cartier, Christine Coméra, Eric Gaultier, Jacques Dupuy, Nathalie Naud, et al. 2017. « Food-Grade TiO₂ Impairs Intestinal and Systemic Immune Homeostasis, Initiates Preneoplastic Lesions and Promotes Aberrant Crypt Development in the Rat Colon ». *Scientific Reports* 7 (1): 40373. <https://doi.org/10.1038/srep40373>.
- Bischoff, Nicolaj S., Theo M. de Kok, Dick T. H. M. Sijm, Simone G. van Breda, Jacco J. Briedé, Jacqueline J. M. Castenmiller, Antoon Opperhuizen, et al. 2021. « Possible Adverse Effects of Food Additive E171 (Titanium Dioxide) Related to Particle Specific Human Toxicity, Including the Immune System ». *International Journal of Molecular Sciences* 22 (1): 207. <https://doi.org/10.3390/ijms22010207>.
- Blundell, Ross, Paul Butterworth, Anne Charlier, Dominick Daurio, Matthias Degenhardt, David Harris, Bruno Hancock, et al. 2022. « The Role of Titanium Dioxide (E171) and the Requirements for Replacement Materials in Oral Solid Dosage Forms: An IQ Consortium Working Group Review ». *Journal of Pharmaceutical Sciences* 111 (11): 2943-54. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.08.011>.
- Boffetta, Paolo, Anne Soutar, John W. Cherrie, Fredrik Granath, Aage Andersen, Ahti Anttila, Maria Blettner, et al. 2004. « Mortality Among Workers Employed in the Titanium Dioxide Production Industry in Europe ». *Cancer Causes & Control* 15 (7): 697-706. <https://doi.org/10.1023/B:CACO.0000036188.23970.22>.
- Dorier, Marie, Céline Tisseyre, Fanny Dussert, David Béal, Marie-Edith Arnal, Thierry Douki, Vanessa Valdiglesias, et al. 2019. « Toxicological impact of acute exposure to E171 food additive and TiO₂ nanoparticles on a co-culture of Caco-2 and HT29-MTX intestinal cells ». *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, Comet assay in vitro, 845 (septembre): 402980. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2018.11.004>.
- EFSA Panel on Food Additives and Flavourings (FAF), Maged Younes, Gabriele Aquilina, Laurence Castle, Karl-Heinz Engel, Paul Fowler, Maria Jose Frutos Fernandez, et al. 2021. « Safety Assessment of Titanium Dioxide (E171) as a Food Additive ». *EFSA Journal* 19 (5): e06585. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6585>.
- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). 2016. « Re-evaluation of Titanium Dioxide (E 171) as a Food Additive ». *EFSA Journal* 14 (9). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4545>.

- Garçon, Edouard. 2021. « Le dioxyde de titane dans l'industrie pharmaceutique : Carte d'identité, état de la réglementation, études de toxicité et alternatives sans dioxyde de titane. », décembre.
- Geraets, Liesbeth, Agnes G. Oomen, Petra Krystek, Nicklas R. Jacobsen, Håkan Wallin, Michel Laurentie, Henny W. Verharen, Esther FA Brandon, et Wim H. de Jong. 2014. « Tissue distribution and elimination after oral and intravenous administration of different titanium dioxide nanoparticles in rats ». *Particle and Fibre Toxicology* 11 (1): 30. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-11-30>.
- Givelet, Lucas. 2019. « Détection et caractérisation des nanoparticules de dioxyde de titane dans les aliments par AF4-ICP-MS et Sp-ICP-MS ».
- Guillard, A., E. Gaultier, C. Cartier, L. Devoille, J. Noireaux, L. Chevalier, M. Morin, et al. 2020. « Basal Ti Level in the Human Placenta and Meconium and Evidence of a Materno-Foetal Transfer of Food-Grade TiO₂ Nanoparticles in an Ex Vivo Placental Perfusion Model ». *Particle and Fibre Toxicology* 17 (1): 51. <https://doi.org/10.1186/s12989-020-00381-z>.
- Heringa, Minne B., Liesbeth Geraets, Jan C. H. van Eijkeren, Rob J. Vandebriel, Wim H. de Jong, et Agnes G. Oomen. 2016. « Risk Assessment of Titanium Dioxide Nanoparticles via Oral Exposure, Including Toxicokinetic Considerations ». *Nanotoxicology* 10 (10): 1515-25. <https://doi.org/10.1080/17435390.2016.1238113>.
- Issa, Mohammad, Gilles Rivière, Eric Houdeau, et Karine Adel-Patient. 2022. « Perinatal exposure to foodborne inorganic nanoparticles: A role in the susceptibility to food allergy? » *Frontiers in Allergy* 3. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/falgy.2022.1067281>.
- Jensen, Ditte Marie, Mille Løhr, Majid Sheykhzade, Jens Lykkesfeldt, Regitze Sølling Wils, Steffen Loft, et Peter Møller. 2019. « Telomere length and genotoxicity in the lung of rats following intragastric exposure to food-grade titanium dioxide and vegetable carbon particles ». *Mutagenesis* 34 (2): 203-14. <https://doi.org/10.1093/mutage/gez003>.
- Jovanović, Boris. 2015. « Critical Review of Public Health Regulations of Titanium Dioxide, a Human Food Additive ». *Integrated Environmental Assessment and Management* 11 (1): 10-20. <https://doi.org/10.1002/ieam.1571>.
- Jugan, Mary-Line, Sabrina Barillet, Angelique Simon-Deckers, Nathalie Herlin-Boime, Sylvie Sauvaigo, Thierry Douki, et Marie Carriere. 2012. « Titanium dioxide nanoparticles exhibit genotoxicity and impair DNA repair activity in A549 cells ». *Nanotoxicology* 6 (5): 501-13. <https://doi.org/10.3109/17435390.2011.587903>.
- Kirkland, David, Marilyn J. Aardema, Rüdiger V. Battersby, Carol Beevers, Karin Burnett, Arne Burzlaff, Andreas Czich, et al. 2022. « A weight of evidence review of the genotoxicity of titanium dioxide (TiO₂) ». *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 136 (décembre): 105263. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2022.105263>.
- Lamas, Bruno, Lauris Evariste, et Eric Houdeau. 2023. « Dysregulation along the gut microbiota-immune system axis after oral exposure to titanium dioxide nanoparticles: A possible environmental factor promoting obesity-related metabolic disorders ». *Environmental Pollution* 330 (août): 121795. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2023.121795>.

- Priyam, Ayushi, Pushplata Prasad Singh, et Shweta Gehlout. 2018. « Role of Endocrine-Disrupting Engineered Nanomaterials in the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus ». *Frontiers in Endocrinology* 9. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00704>.
- Sallam, Mohamed F., Helmy M. S. Ahmed, Aziza A. El-Nekeety, Kawthar A. Diab, Sekena H. Abdel-Aziem, Hafiza A. Sharaf, et Mosaad A. Abdel-Wahhab. 2023. « Assessment of the Oxidative Damage and Genotoxicity of Titanium Dioxide Nanoparticles and Exploring the Protective Role of Holy Basil Oil Nanoemulsions in Rats ». *Biological Trace Element Research* 201 (3): 1301-16. <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03228-0>.
- Schoneker, David R. 2022. « Why Would the EU Want to Ban Titanium Dioxide in Pharmaceutical Products? What Would Be the Potential Impact on Patients? » *Journal of Excipient and Food Chemicals* 13 (janvier): 2022
- Vieira, Adriana, Nadia Vital, Dora Rolo, Rossana Roque, Lídia M. Gonçalves, Ana Bettencourt, Maria João Silva, et Henriqueta Louro. 2022. « Investigation of the Genotoxicity of Digested Titanium Dioxide Nanomaterials in Human Intestinal Cells ». *Food and Chemical Toxicology* 161 (112841). <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.112841>.
- Vignard, Julien, Aurelie Pettes-Duler, Eric Gaultier, Christel Cartier, Laurent Weingarten, Antje Biesemeier, Tatjana Taubitz, et al. 2023. « Food-grade titanium dioxide translocates across the buccal mucosa in pigs and induces genotoxicity in an in vitro model of human oral epithelium ». *Nanotoxicology* 17 (4): 289-309. <https://doi.org/10.1080/17435390.2023.2210664>.
- Warheit, D. B., S. C. Brown, et E. M. Donner. 2015. « Acute and Subchronic Oral Toxicity Studies in Rats with Nanoscale and Pigment Grade Titanium Dioxide Particles ». *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 84 (octobre): 208-24. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2015.08.026>.

■ Littérature grise

- AESGP, EFPIA, et Medicines for Europe. 2021. « USE OF TITANIUM DIOXIDE AS EXCIPIENT IN HUMAN MEDICINES ». 2 juillet 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/annex-i-use-titanium-dioxide-excipient-human-medicines-industry-feedback-qwp-experts/ema-questions_en.pdf.
- ANSES. 2023. « Définition des nanomatériaux : analyse, enjeux et controverses ». Avis de l'Anses, rapport d'expertise collective. Maisons-Alfort. <https://www.anses.fr/fr/system/files/AP2018SA0168Ra.pdf>.
- AVICENN. 2022. « En quête de [nanos] dans les produits du quotidien ». https://veillenanos.fr/wp-content/uploads/2022/12/AVICENN_Rapport_complet_Enquetedenanos.pdf.

CE. 2022. *RÈGLEMENT (UE) 2022/63 DE LA COMMISSION du 14 janvier 2022 modifiant les annexes II et III du règlement (CE) no 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne l'additif alimentaire dioxyde de titane (E171)*.
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX%3A32022R0063>.

Commission européenne. 2022. *Recommandation de la Commission du 10 juin 2022 relative à la définition des nanomatériaux*.
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32022H0614%2801%29>.

EMA. 2021. « Ema Final feedback on impact of removal of titanium dioxide ».

IARC. 2006. *Carbon Black, Titanium Dioxide, and Talc*.
<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Carbon-Black-Titanium-Dioxide-And-Talc-2010>.

National Toxicology Program. 1979. « Bioassay of Titanium Dioxide for Possible Carcinogenicity ». *National Cancer Institute Carcinogenesis Technical Report Series* 97: 1-123.

Versions consolidées du traité sur l'Union européenne et du traité sur le fonctionnement de l'Union européenne. 2016.
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=celex%3A12016ME%2FTXT>.

WHO. 2023. « Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives Risk Assessment of Titanium Dioxide Risk Released ». 2023.
<https://www.who.int/publications/m/item/jecfa-risk-assessment-of-titanium-dioxide-risk-released-background-information>.

■ Média vidéo

Thomas Borel, réal. 2021. *#RienACacher -T. Borel : Le dioxyde de titane pas encore étiqueté comme excipient à effet notoire ?*
<https://www.youtube.com/shorts/KG1XBSNrYSM>.

■ Entretiens

Entretien Ancien cadre de l'industrie pharmaceutique.
 Entretien avec un ancien cadre de l'industrie pharmaceutique.
 Entretien réalisé en visioconférence en 2023.

Entretien AVICENN.
 Entretien avec une dirigeante de l'association AVICENN.
 Entretien réalisé à Paris en 2023.

Entretien CEA.
 Entretien avec le CEA.

Entretien réalisé à Paris en 2023.

Entretien EMA.

Entretien avec une membre du groupe de qualité de l'EMA.

Entretien réalisé en visioconférence en 2023.

Entretien Journaliste 60 millions de consommateurs.

Entretien avec une journaliste de 60 millions de consommateurs.

Entretien réalisé en visioconférence en 2023.