

Le directeur général

Maisons-Alfort, le 03 avril 2020

## **AVIS** **de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation,** **de l'environnement et du travail**

**relatif à une demande d'avis sur la réalisation d'un essai impliquant l'utilisation de dioxyde de titane (forme rutil) comme traceur de digestibilité chez les bovins**

---

*L'Anses met en œuvre une expertise scientifique indépendante et pluraliste.  
L'Anses contribue principalement à assurer la sécurité sanitaire dans les domaines de l'environnement, du travail et de l'alimentation et à évaluer les risques sanitaires qu'ils peuvent comporter.*

*Elle contribue également à assurer d'une part la protection de la santé et du bien-être des animaux et de la santé des végétaux et d'autre part l'évaluation des propriétés nutritionnelles des aliments.*

*Elle fournit aux autorités compétentes toutes les informations sur ces risques ainsi que l'expertise et l'appui scientifique technique nécessaires à l'élaboration des dispositions législatives et réglementaires et à la mise en œuvre des mesures de gestion du risque (article L.1313-1 du code de la santé publique).*

*Ses avis sont rendus publics.*

---

L'Anses a été saisie le 12 Septembre 2019 par la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) sur une demande d'avis relatif à la réalisation d'un essai impliquant l'utilisation de dioxyde de titane (forme rutil) comme traceur de digestibilité chez les bovins.

### **1. CONTEXTE ET OBJET DE LA SAISINE**

Le dioxyde de titane (TiO<sub>2</sub>) est un additif autorisé *quantum satis* en alimentation humaine (E171) par l'Union européenne, notamment comme colorant blanc dans l'enrobage (ex : médicaments, dragées, chewing-gums, ...). En France, la mise sur le marché des denrées alimentaires contenant cet additif est suspendue à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2020 pour une durée d'un an (arrêté du 17 mai 2019). Cette décision a été prise en prenant en compte deux avis de l'Anses (Anses 2017, Anses 2019a) qui ont suivi la publication d'un article révélant de potentiels effets promoteurs de la cancérogenèse chez le rat (Bettini *et al.* 2017) et l'analyse d'autres travaux publiés depuis.

Le E171 est également utilisé comme additif sensoriel (colorant) dans l'alimentation des chiens et des chats. L'utilisation de cette substance n'est en revanche pas autorisée dans l'alimentation des animaux producteurs de denrées alimentaires.

Le  $\text{TiO}_2$  est une substance présente sous deux formes cristallines majoritaires (anatase et rutile) et composé d'un mélange de particules à l'état dispersé, agrégé ou aggloméré dont la taille varie de quelques dizaines à plusieurs centaines de nanomètres.

D'après la fiche de description du produit du fournisseur, le  $\text{TiO}_2$  qui sera utilisé dans les essais concerne la forme rutile (n° CAS 13463-67-7) et 90 % des particules ont un diamètre supérieur à 100 nm. Par conséquent, au regard de la définition actuellement recommandée par la Commission européenne<sup>1</sup>, il s'agit d'une forme non nano-particulaire. Toujours d'après la fiche technique du produit, cette substance est conforme aux critères de pureté des additifs alimentaires de l'UE et à la pharmacopée européenne.

Le  $\text{TiO}_2$  est utilisé en expérimentation animale pour étudier la digestibilité chez le ruminant (Hafez *et al.*, 1988 ; Titgemeyer *et al.*, 2001 ; Glindemann *et al.*, 2009) ou chez les équins (Schaafstra *et al.*, 2018). Chez le poulet, une saisine a déjà été déposée (saisine 2015-SA-0185), visant à utiliser le E171 comme marqueur de digestibilité, avec la demande d'introduire les produits issus des animaux objets des essais dans la chaîne alimentaire (ANSES, 2015).

Ainsi le pétitionnaire se propose d'utiliser le  $\text{TiO}_2$  comme marqueur de digestibilité au cours d'un essai conduit sur 16 jeunes bovins charolais de poids vif (PV) moyen de 550 kg. Chaque bovin recevra quotidiennement pendant 10 jours, 12 g de  $\text{TiO}_2$ , soit l'équivalent de 1,4 g/kg matière sèche ingérée ce qui correspond à une dose moyenne en  $\text{TiO}_2$  de 21,8 mg/kg de PV/j. Le  $\text{TiO}_2$  sera distribué soit par « *drogage* » d'une suspension aqueuse, soit « *mélangé à une petite dose de concentré dans l'auge* ». Le pétitionnaire prévoit que les produits issus des 16 bovins ayant reçu le  $\text{TiO}_2$  comme marqueur de digestibilité soient destinés à rejoindre la chaîne alimentaire trois mois après l'essai.

Le pétitionnaire met à disposition un dossier constitué d'un protocole expérimental, d'une fiche de données du produit (Titanium (IV) oxide, Sigma Aldrich), de trois avis de l'Anses (2014-SA-0255, 2017-SA-0020 et 2017-SA-0162), d'un avis de l'Efsa (2016), d'un chapitre de livre et de 15 publications : six articles traitent de l'utilisation de marqueurs pour mesurer la digestibilité chez les ruminants, cinq articles concernent les teneurs en Ti dans l'environnement et l'exposition des organismes, un article porte sur la méthode analytique pour doser le Ti, un autre sur la toxicité de cet élément chez les vertébrés, et enfin deux publications générales portent sur la production animale.

## 2. ORGANISATION DE L'EXPERTISE

L'Anses a confié au comité d'experts spécialisé (CES) « Alimentation animale » l'instruction de cette saisine. Ses travaux d'expertise sont ainsi issus d'un collectif d'experts aux compétences complémentaires. L'expertise a été réalisée dans le respect de la norme NF X 50-110 « Qualité en expertise - Prescriptions générales de compétence pour une expertise (Mai 2003) ».

La saisine a fait l'objet d'un échange avec les services de la DGCCRF, afin de clarifier le positionnement réglementaire de cette demande d'autorisation au regard de la suspension de l'utilisation du E 171 prononcée dans l'arrêté du 17 avril 2019. La DGCCRF a indiqué en retour

<sup>1</sup> D'après la recommandation de définition de la Commission européenne datée du 18 octobre 2011, les nanomatériaux sont définis comme des matériaux naturels, accidentels ou manufacturés contenant des particules à l'état libre, agrégé ou aggloméré et dont plus de 50 % du nombre de particules présentent une ou plusieurs dimensions comprises entre 1 et 100 nm.

qu'elle considérait que cet arrêté « doit être interprété comme visant l'additif alimentaire E171 au sens du règlement 1333/2008, c'est-à-dire l'additif « food » : une substance « *dont l'adjonction intentionnelle aux denrées alimentaires, dans un but technologique, au stade de leur fabrication, transformation, préparation, traitement, conditionnement, transport ou entreposage a pour effet, ou peut raisonnablement être estimée avoir pour effet, qu'elle devient elle-même ou que ses dérivés deviennent, directement ou indirectement, un composant de ces denrées alimentaires* ». Ainsi, selon la DGCCRF, « les denrées alimentaires qui contiennent du TiO<sub>2</sub> n'ayant pas le statut d'additif alimentaire (food), ce qui est le cas ici (le TiO<sub>2</sub> n'est pas ajouté à la denrée), ne sont pas concernées par l'arrêté ».

Le comité d'experts spécialisé « Alimentation animale » a adopté les travaux d'expertise collective, suite aux travaux de deux rapporteurs, ainsi que les conclusions sur ce dossier lors de sa séance du 25 février 2020.

L'expertise s'est appuyée sur l'avis de l'Anses du 3 avril 2014 relatif aux lignes directrices pour les autorisations d'essais pour les produits non autorisés en alimentation animale même si la finalité de l'essai n'est pas d'autoriser un additif ultérieurement. L'expertise porte sur l'évaluation de l'innocuité pour l'animal, la sécurité pour l'utilisateur, le consommateur et l'environnement au regard des conditions de l'essai fournies par le pétitionnaire.

L'Anses analyse les liens d'intérêts déclarés par les experts avant leur nomination et tout au long des travaux, afin d'éviter les risques de conflits d'intérêts au regard des points traités dans le cadre de l'expertise.

Les déclarations d'intérêts des experts sont publiées sur le site internet de l'Anses ([www.anses.fr](http://www.anses.fr)).

### **3. ANALYSE ET CONCLUSIONS DU CES ALAN**

#### **3.1. Sécurité pour l'animal**

Il existe très peu d'études de l'effet du TiO<sub>2</sub> sur le microbiote et le mucus intestinal aussi bien chez l'Homme que chez les animaux. Dans une étude *in vivo* menée chez des souris (Chen *et al.* 2017) exposées par gavage pendant 7 jours à 2,5 mg de TiO<sub>2</sub>/kg de PV/j, aucun effet du TiO<sub>2</sub> sur le microbiote n'a été mis en évidence. Une autre étude (Talbot *et al.* 2018) a montré que l'administration à des rats de l'additif E171 par gavage pendant 7 jours (10 mg/kg de PV/j) ou *via* l'eau de boisson pendant 60 jours (10 mg/kg de PV/j et 0,1 mg/kg de PV/j) n'entraînait pas de modifications de la glycosylation de la mucine ni de la synthèse des acides gras à chaîne courte. Aucune étude évaluant la toxicité du TiO<sub>2</sub> chez les bovins n'est disponible dans la littérature. Dans la lumière du tube digestif, les particules de TiO<sub>2</sub> ont tendance à s'agglomérer ou à former des particules plus volumineuses en s'associant avec d'autres composés (Jones *et al.* 2015, Wang *et al.* 2012).

Des études quantifiant le TiO<sub>2</sub> dans les fèces ont démontré que son absorption apparente par voie orale est « extrêmement faible » (Efsa 2016). Le pétitionnaire a également démontré lors d'une étude préliminaire chez des taurillons, un taux de récupération fécale de TiO<sub>2</sub> non significativement différent de 100 %. D'autres études ont recherché le TiO<sub>2</sub> dans différents

organes et ont montré qu'après une exposition par voie orale, une partie des particules de TiO<sub>2</sub> surtout de taille nano, était absorbée et retrouvée dans les cellules épithéliales de l'intestin et du côlon, les cellules des plaques de Peyer, ainsi que d'autres organes (foie, sang, rate, reins et encéphale) (Pele *et al.*, 2015, Bettini *et al.* 2017). Cependant, ces études ne quantifiaient pas l'importance de l'absorption. Par ailleurs, Wan-Seob Cho *et al.* (2013) ont montré que les teneurs de TiO<sub>2</sub> retrouvées dans le foie, la rate, les reins et l'encéphale ne sont pas significativement augmentées après administration de doses élevées de TiO<sub>2</sub> à des rats par voie orale (260,4 mg/kg PV/j, 520,8 mg/kg PV/j et 1041,5 mg/kg PV/j) pendant 13 semaines.

L'Efsa a publié en 2016 un avis relatif à la réévaluation du E171 en alimentation humaine, sur la base d'une revue détaillée des données de la littérature. Il ressort de cet avis que le TiO<sub>2</sub> n'est ni génotoxique ni cancérigène. La dose sans effet (DSE) retenue, issue d'une étude réalisée chez le rat, est de 2 250 mg de TiO<sub>2</sub>/kg de PV/j (Efsa 2016), ce qui correspond à la dose la plus élevée dans les données analysées par l'EFSA. Cet avis a été complété par l'EFSA en 2018 par l'analyse de quatre publications complémentaires. Dans ce contexte, l'Efsa n'a pas considéré comme justifié, au vu des résultats de ces études, de ré-ouvrir le dossier d'évaluation du E171.

Une étude publiée par Bettini *et al.* en 2017 a montré que suite à une exposition au TiO<sub>2</sub> chez des rats par gavage<sup>2</sup> pendant 7 jours, du TiO<sub>2</sub> était retrouvé dans les noyaux des cellules des plaques de Peyer, mais aucune lésion de l'ADN n'a été observée. Cette étude montre également que le E171 peut avoir un effet promoteur et initiateur pour le cancer du côlon. Il faut cependant noter que ces résultats reposent sur un seul marqueur de lésions prénéoplasiques : les foyers de cryptes aberrantes (FCA). Suite à la publication de l'article, une étude critique et détaillée a été réalisée par l'Anses afin d'analyser les résultats de cette publication (Anses 2017). Il ressort de l'avis de l'Anses que « *l'effet promoteur potentiel du E171 observé au niveau du colon nécessite d'être confirmé par des expérimentations intégrant l'utilisation de biomarqueurs supplémentaires et/ou portant sur des durées d'exposition plus longues afin d'évaluer l'induction tumorale. Un groupe supplémentaire composé d'un plus grand nombre d'animaux est nécessaire afin de confirmer ou infirmer un possible effet initiateur du E171* ».

Selon plusieurs travaux, le TiO<sub>2</sub> entraînerait au niveau de l'intestin une modification de l'homéostasie immunitaire et une réponse inflammatoire (Bettini *et al.* 2014, Ammendolia *et al.* 2017). Cependant, une étude a montré que le TiO<sub>2</sub> administré par voie orale (gavage – deux doses : 1 et 2 mg/kg PV/j) à des rats mâles et femelles pendant 5 jours n'entraînait pas d'effets sur la santé des animaux, leur poids ou leur consommation d'aliments. De plus, l'analyse histologique du jéjunum n'a pas révélé de cytotoxicité (Ammendolia *et al.* 2017).

#### Conclusion :

Aucune étude de toxicité concernant les bovins n'est disponible. Mais étant donné les différentes données toxicologiques, la faible absorption suite à une administration par voie orale du TiO<sub>2</sub> et la dose de TiO<sub>2</sub> utilisée dans le protocole retenu (22 mg/kg PV/j pendant 10 jours), les experts considèrent que l'effet du TiO<sub>2</sub> sur la santé des animaux est négligeable dans ces conditions expérimentales.

---

<sup>2</sup> Sous forme d'une suspension aqueuse de TiO<sub>2</sub> traitée par ultrasonication avant administration à une dose de 10 mg/kg de PV/j

### 3.2. Sécurité pour le consommateur

Il ressort de l'avis de l'Efsa (Efsa 2016) que le  $\text{TiO}_2$  n'est ni génotoxique ni cancérigène. L'Efsa n'a pas proposé de dose journalière admissible (DJA) car les données issues des études de la toxicité pour la reproduction et le développement chez le rat n'étaient pas complètes. Ainsi, compte-tenu que :

- l'absorption du  $\text{TiO}_2$  est extrêmement faible, la majorité du  $\text{TiO}_2$  ingéré est éliminée dans les fèces et que,
- les particules de  $\text{TiO}_2$  (nano et micrométriques) ingérées par voie orale ne constituent pas de préoccupation génotoxique *in vivo*,

l'Efsa conclut dans ses avis de 2016 et 2018 que les expositions actuelles des consommateurs au E171 dans ses utilisations alimentaires, ne sont pas de nature à entraîner un risque sanitaire.

Comme indiqué précédemment, suite à la publication de l'article de Bettini *et al.* (2017), l'Anses a été saisie et a conclu que des études supplémentaires étaient nécessaires avant de se prononcer sur un potentiel effet promoteur cancérigène du E171 (cf. 3.1). Dans l'attente, la France a pris un arrêté en date du 17 avril 2019 pour suspendre la mise sur le marché de denrées alimentaires ayant fait l'objet d'un ajout de l'additif E171 à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2020 et pour une durée d'un an. Selon les indications de la DGCCRF, administration compétente, cet arrêté doit être interprété comme visant l'additif alimentaire E171 au sens du Règlement (CE) n°1333/2008, c'est-à-dire une substance « *dont l'adjonction intentionnelle aux denrées alimentaires, dans un but technologique, au stade de leur fabrication, transformation, préparation, traitement, conditionnement, transport ou entreposage a pour effet, ou peut raisonnablement être estimée avoir pour effet, qu'elle devient elle-même ou que ses dérivés deviennent, directement ou indirectement, un composant de ces denrées alimentaires* ». Aussi, la DGCCRF a précisé à l'Anses que l'arrêté du 17 avril 2019 ne s'applique pas pour cet essai étant donné que le  $\text{TiO}_2$  est utilisé comme traceur de digestibilité et n'a pas le statut d'additif alimentaire au sens réglementaire du terme (cf. § 1 ci-dessus).

Les animaux objets de l'essai se verront distribuer du  $\text{TiO}_2$  durant 10 jours consécutifs et seront abattus trois mois après l'arrêt de la distribution du  $\text{TiO}_2$ . Le pétitionnaire a mené une étude préliminaire sur 16 taurillons. Trois mois après l'arrêt de l'administration du  $\text{TiO}_2$  par voie orale, les teneurs dans les muscles et les foies analysés étaient inférieures à la limite de quantification (1,7  $\mu\text{g/g}$  de matière sèche soit environ 0,4  $\mu\text{g/g}$  de tissu frais). Il faut cependant noter que l'essai préliminaire décrit ne précise ni la dose ni la durée d'utilisation du  $\text{TiO}_2$ .

Plusieurs études ont montré que l'absorption tissulaire du  $\text{TiO}_2$  administré par voie orale est très faible y compris chez l'Homme (Wan-Seob Cho *et al.* 2013 ; Geraets *et al.* 2014 ; Jones *et al.* 2015). Dans leur étude, Wan-Seob Cho *et al.* (2013) ont montré que les teneurs de  $\text{TiO}_2$  retrouvées dans le foie, la rate, les reins et l'encéphale ne sont pas significativement augmentées après administration de doses élevées de  $\text{TiO}_2$  à des rats par voie orale (260,4 mg/kg PV/j, 520,8 mg/kg PV/j et 1 041,5 mg/kg PV/j) pendant 13 semaines

Par ailleurs, l'étude menée par Geraets *et al.* en 2014 a montré que les teneurs au niveau du foie et de la rate chez des rats exposés par voie orale à du  $\text{TiO}_2$  sous forme nanoparticulaire (plusieurs tailles de nanoparticules testées, dose unique variant entre 6,8 et 12 mg  $\text{TiO}_2/\text{kg}$  de PV/j ou dose

quotidienne sur une période de 5 jours<sup>3</sup>), étaient inférieures à la limite de détection de 0,03 µg/g de tissu. Seuls les ganglions mésentériques et quelques échantillons de foie ont révélé des teneurs en TiO<sub>2</sub> supérieures à cette limite de détection.

Toujours dans cette même étude, l'analyse cinétique de certains organes (foie, rate, reins, poumons et cœur) chez des rats exposés à différentes tailles de nanoparticules par voie intraveineuse<sup>4</sup> sur une période de 5 jours, a montré des demi-vies d'élimination assez élevées (exemple : 28 à 248 jours pour le foie). Par ailleurs, les auteurs s'accordent à dire que l'accumulation ainsi que la vitesse d'élimination du TiO<sub>2</sub> dans les organes varient en fonction de la taille des nanoparticules du TiO<sub>2</sub>.

#### Conclusion :

Même si les données bibliographiques s'accordent à souligner que l'absorption tissulaire du TiO<sub>2</sub> administré par voie orale est très faible, des teneurs supérieures à la limite de détection (0,03µg/g de tissu) ont cependant été retrouvées dans les ganglions mésentériques et des échantillons de foie.

En outre, compte tenu des données bibliographiques relatives à la cinétique du TiO<sub>2</sub> (par voie intraveineuse), il apparaît que l'élimination depuis le foie (et d'autres organes) est lente et peut dépasser 3 mois (Geraets *et al*, 2014).

Dans les conditions de l'essai même si les experts considèrent que le risque pour le consommateur est négligeable, ils préconisent, de retirer du circuit de consommation, le tube digestif pour lequel du Ti a été détecté après administration de TiO<sub>2</sub> dans d'autres espèces, ainsi que les organes pour lesquels une élimination lente a été mise en évidence (poumons, rate, foie, rein).

### **3.3. Sécurité pour l'utilisateur**

En préambule, les experts rappellent qu'en 2006, le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé le TiO<sub>2</sub> dans le groupe des substances « cancérigènes possibles chez l'Homme (2B) » par voie pulmonaire. En 2011, le National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) a recommandé une valeur limite d'exposition professionnelle de 0,3 mg/m<sup>3</sup> pour la fraction ultrafine (< 100 nm) d'un aérosol de TiO<sub>2</sub>. La commission européenne a publié en février 2020 le règlement délégué (UE) 2020/217 du 4 octobre 2019 modifiant, aux fins de son adaptation au progrès technique et scientifique, le règlement (CE) 1272/2008 du Parlement européen et du Conseil relatif à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage des substances et des mélanges et classant le TiO<sub>2</sub> comme cancérigène suspecté pour l'homme de catégorie 2 par inhalation, sous la forme d'une poudre contenant 1 % ou plus de particules d'un diamètre ≤ 10 µm. Par ailleurs, afin de répondre aux enjeux de gestion des installations et sites industriels

<sup>3</sup> Rats mâles : 6,8 à 8,5 g TiO<sub>2</sub>/kg de PV/j ; Rats femelles : 10,9 à 12 g TiO<sub>2</sub>/kg de PV/j

<sup>4</sup> Administration unique de 8,4-9,8 mg TiO<sub>2</sub>/kg PV et 12,4-14,1 mg TiO<sub>2</sub>/kg PV chez les rats mâles et femelles respectivement

Administration répétée de doses cumulées de TiO<sub>2</sub> de 42,3-49,4 -9,8 mg TiO<sub>2</sub>/kg PV chez les rats mâles et 12,4 - 14,1 mg TiO<sub>2</sub>/kg PV chez les rats femelles

en France, l'Anses a publié un avis sur les valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour le TiO<sub>2</sub> sous forme nano-particulaire (Anses, 2019b).

Conclusion :

Les nanomatériaux étant des produits chimiques, les règles générales de prévention du risque chimique définies dans le Code du travail s'appliquent notamment en matière de substitution, de protection collective (ventilation, filtration), de protection individuelle (protection respiratoire et/ou cutanée), de formation et d'information des salariés, ou de suivi médical.

Des informations appropriées quant aux protections collectives ou individuelles (efficacité des masques de protection) à mettre en œuvre pour le TiO<sub>2</sub> composé en partie de nanoparticules, sont disponibles notamment sur le site internet de l'institut National de Recherche et de Sécurité (INRS).

### **3.4. Sécurité pour l'environnement**

Le pétitionnaire prévoit l'utilisation de 1 920 g de TiO<sub>2</sub> pour l'essai qui, sous l'hypothèse d'une récupération totale *via* les fèces et épandus sur 20 ha, conduira à épandre 96 g de TiO<sub>2</sub> par ha. Sur la base de 3 000 t de terre par ha, cela conduit respectivement à un accroissement de concentration de 32 µg/kg de TiO<sub>2</sub> soit 20 µg/kg de Ti.

Sur la base des références fournies par le pétitionnaire, la teneur naturelle en Ti des sols est de 0,7 à 1,4 g/kg. La quantité épandue est donc négligeable par rapport à la concentration dans les sols.

Conclusion :

Dans les conditions de cette expérimentation, les experts considèrent que les risques d'enrichissement significatif des sols en Ti sont très limités.

### **3.5. Conclusion du CES ALAN**

Compte tenu de la très faible absorption du TiO<sub>2</sub> et de son utilisation de très courte durée, le CES ALAN souligne que le risque pour l'animal et l'environnement est négligeable. Concernant l'utilisateur manipulant le produit, des mesures de protection telles que décrites précédemment sont nécessaires.

Dans les conditions de l'essai même si les experts considèrent que le risque pour le consommateur est négligeable, ils préconisent de retirer du circuit de consommation, le tube digestif pour lequel du Ti a été détecté après administration de TiO<sub>2</sub> dans d'autres espèces, ainsi que les organes pour lesquels une élimination lente a été mise en évidence (poumons, rate, foie, rein).

Le CES ne juge pas la pertinence scientifique de l'essai.

## **1. CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE L'AGENCE**

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail endosse les conclusions et recommandations du CES « alimentation animale ».

S'agissant de la sécurité des opérateurs mettant en œuvre l'essai, l'Anses signale qu'elle considère, au vu des travaux qu'elle a menés à ce jour, le TiO<sub>2</sub> sous forme nano-particulaire comme cancérigène par inhalation. Aussi, bien que le classement n'en soit pas encore établi au niveau européen par l'Agence européenne des produits chimiques, et en cohérence avec les dispositions des articles de la section du code du travail à partir du R. 4412-59, l'agence signale qu'en amont des dispositions de protection, tels que préconisées par les experts, doit d'abord être examiné la possibilité de recourir à d'autres substances que le TiO<sub>2</sub> pour mener les essais de digestibilité.

Dr. Roger Genet

## **MOTS-CLÉS / KEY-WORD**

Alimentation animale, autorisation d'essai, bovin, dioxyde de titane, épandage.

Feed, trial authorization, cattle, titanium dioxide, spreading.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- Ammendolia, M. G., F. Iosi, F. Maranghi, R. Tassinari, F. Cubadda, F. Aureli, A. Raggi, F. Superti, A. Mantovani and B. De Berardis (2017). "Short-term oral exposure to low doses of nano-sized TiO<sub>2</sub> and potential modulatory effects on intestinal cells." *Food and Chemical Toxicology* 102: 63-75.
- ANSES (2015). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, relatif à une « demande d'avis sur la réalisation d'un essai impliquant l'utilisation du dioxyde de titane (forme anatase) comme traceur de digestibilité dans un essai réalisé sur des poulets » (saisine n° 2014-SA-0255), 5 pp.
- ANSES (2017). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à une demande d'avis relatif à l'exposition alimentaire aux nanoparticules de dioxyde de titane (saisine n° 2017-SA-0020), 17 pp.
- ANSES (2019a). Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, relatif aux risques liés à l'ingestion de l'additif alimentaire E171 (saisine n° 2019-SA-0036), 44 pp.
- ANSES (2019b). Valeurs toxicologiques de référence : Le dioxyde de titane sous forme nanoparticulaire, 94 pp.



- Bettini S., Boutet-Robinet E., Cartier C., Coméra C., Gaultier E., Dupuy J., Naud N., Taché S., Gryan P., Reguer S., Thieriet N., Réfrégiers M., Thiaudière D., Cravedi J.-P., Carrière M., Audinot J.-N., Pierre F.H., Guzylack-Piriou L. et Houdeau E. (2017). Food-grade TiO<sub>2</sub> impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. *Sci Rep.* 2017, 7:40373.
- Chen, H., R. Zhao, B. Wang, C. Cai, L. Zheng, H. Wang, M. Wang, H. Ouyang, X. Zhou, Z. Chai, Y. Zhao et W. Feng (2017). "The effects of orally administered Ag, TiO<sub>2</sub> and SiO<sub>2</sub> nanoparticles on gut microbiota composition and colitis induction in mice." *NanoImpact* 8: 80-88.
- Geraets, L., A. G. Oomen, P. Krystek, N. R. Jacobsen, H. Wallin, M. Laurentie, H. W. Verharen, E. F. Brandon et W. 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.
- Cho, W.-S., B.-C. Kang, J. K. Lee, J. Jeong, J.-H. Che et S. H. Seok (2013). "Comparative absorption, distribution, and excretion of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles after repeated oral administration." *Particle and fibre toxicology* 10(1): 9.
- EFSA (2016). Re-evaluation of titanium dioxide (E171) as a food additive. *EFSA Journal* 2016;14(9):4545
- EFSA (2018). Evaluation of four new studies on the potential toxicity of titanium dioxide used as a food additive (E 171). *EFSA Journal* 2018;16(7):5366. doi: 10.2903/j.efsa.2018.5366
- Glindemann, T., Tas, B.M., Wang, C., Alvers, S. et Susenbeth, A. (2009). Evaluation of titanium dioxide as an inert marker for estimating faecal excretion in grazing sheep. *Animal Feed Science and Technology* 152: 186-197.
- Hafez, S., Junge, W., Kalm, E. (1988). "Estimate of digestibility in dairy cows using an indicator method in comparison to the Hohenheimer feed value test". *Archiv für Tierernaehrung* 38: 929-945.
- Jones, K., J. Morton, I. Smith, K. Jurkschat, A.-H. Harding and G. Evans (2015). "Human in vivo and in vitro studies on gastrointestinal absorption of titanium dioxide nanoparticles." *Toxicology letters* 233(2): 95-101.
- Jemec, A., Kos, M., Drobne, D., Koponen, I.K., Vukić, J., Ferreira, N.G.C., Loureiro, S., McShane, H.V.A. (2016). In field conditions, commercial pigment grade TiO<sub>2</sub> was not harmful to terrestrial isopods but reduced leaf litter fragmentation. *Science of the Total Environment* 571: 1128–1135
- Pele, L. C., V. Thoree, S. F. Bruggraber, D. Koller, R. P. Thompson, M. C. Lomer and J. J. Powell (2015). "Pharmaceutical/food grade titanium dioxide particles are absorbed into the bloodstream of human volunteers." *Particle and fibre toxicology* 12(1): 26.
- Schaafstra, F.J.W.C., van Doorn, D.A., Schonewille, J.T., van den Boom, R., Verschuur, M., Blok, M.C., Hendriks, W. (2018). Evaluation of titanium dioxide and chromic oxide as digestibility markers in ponies fed alfalfa hay in relation to marker dosing frequency. *Animal*. <https://doi:10.1017/S1751731118002112>
- Talbot, P., J. M. Radziwill-Bienkowska, J. B. Kamphuis, K. Steenkeste, S. Bettini, V. Robert, M.-L. Noordine, C. Mayeur, E. Gaultier and P. Langella (2018). "Food-grade TiO<sub>2</sub> is trapped by intestinal mucus in vitro but does not impair mucin O-glycosylation and short-chain fatty acid synthesis in vivo: implications for gut barrier protection." *Journal of nanobiotechnology* 16(1): 53.

Titgemeyer, E.C., Armendariz, C.K., Bindel, D.J., Greenwood, R.H., Löest, C.A. (2001). Evaluation of titanium dioxide as a digestibility marker for cattle. *Journal of Animal Science* 79: 1059–1063.

